



86  
2ij

**Universidad Nacional Autónoma de México**

---

---

**FACULTAD DE QUIMICA**

**INFECCIONES MICOTICAS EN PACIENTES  
"POST-MORTEN"**

**FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**Químico Farmacéutico Biólogo**

**P R E S E N T A:**

**JULIETA YADIRA MARTINEZ VAZQUEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	3
GENERALIDADES	
1.- Aspectos generales del oportunismo fúngico.	
I) De los hongos	4
II) Del huésped	
- Intrínsecos	5
- Extrínsecos	5
a) Cáncer	7
b) Cáncer hematológico	9
c) Enfermedades o procesos debilitantes	16
d) Factores iatrogénicos.	17
e) Miscelanea	18
2.- Micosis por hongos oportunistas más frecuentes	
a) Por hongos levaduriformes	
Candidosis	19
Criptococosis	33
b) Por hongos mohos	
Aspergilosis	37
Mucormicosis	40
c) Por Actinomicetos	
Actinomicosis	44
MATERIAL Y METODOLOGIA	46
RESULTADOS	52
COMENTARIOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	59
CONCLUSIONES	61
BIBLIOGRAFIA	62

## INTRODUCCION

Las infecciones por hongos son una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunocomprometidos, éstas se han incrementado sobre todo en pacientes que reciben agentes inmunosupresores para el tratamiento de neoplasias o para el trasplante de órganos.

Los factores que predisponen a los pacientes inmunocomprometidos a las infecciones por hongos son entre otros: defectos en el mecanismo inmunológico y funcionalidad de los neutrófilos, células T y B, y el complemento.

En los pacientes neoplásicos que reciben los tratamientos intermitentes, les produce una mayor severidad y frecuencia en las complicaciones infecciosas.

Al modificarse los tratamientos antibacterianos con la aparición de nuevos y variados antibióticos, los agentes infecciosos han ido sufriendo transformaciones en la susceptibilidad a los mismos, ocasionando con lo anterior que disminuya la frecuencia en las infecciones bacterianas y proliferen cada vez más las infecciones por hongos.

En una revisión de casos de autopsias de casos con cáncer no hematológico y cáncer hematológico, encontraron una alta frecuencia en las infecciones bacterianas como causa de muerte y las micóticas alcanzaron un 20%. (22,35).

En estudios recientes la frecuencia de infecciones por hongos tiene un intervalo de 27 a 40% en pacientes con neoplasias hematológicas, y de éstos la mayor parte se encuentra en pacientes con leucemia. Los hongos más frecuentemente aislados han sido los del género Candida y Aspergillus, pero también se encuentran los del género Cryptococcus y algunos Zigomycetes. (35).

En base a lo anterior pretendemos realizar un estudio de la flora fúngica de casos post - mortem, bajo nuestras condiciones para demostrar la participación de los hongos en diversos tipos de pacientes.

## OBJETIVOS

- Valoración de los hongos oportunistas y patógenos que se presenten en casos post - mortem, de acuerdo a 3 grupos:
  - 1.- Pacientes con antecedentes de cáncer hematológico.
  - 2.- Pacientes con antecedentes de cáncer no hematológico.
  - 3.- Pacientes con antecedentes de complicación quirúrgica.
  
- Tipificación de los agentes etiológicos obtenidos mediante los criterios micológicos adecuados.
  
- Correlacionar los datos obtenidos en base a los grupos, nivel de parasitación y agentes etiológicos aislados.

## GENERALIDADES

### 1.- Aspectos generales del oportunismo fúngico

Para que se presente el fenómeno de oportunismo fúngico, se requiere de condiciones especiales, algunas corresponden a los hongos y otras al huésped, a continuación se describen las más importantes.

#### I) De los hongos.

Los hongos saprófitos inocuos, en condiciones normales no parasitan al hombre y a los animales, pero cuando éstas se modifican tanto en el huésped como en los hongos se producen las micosis por agentes oportunistas. (1).

1.- Temperatura: la mayoría de los hongos tienen un crecimiento óptimo a 28 °C, tanto los saprófitos como los patógenos, pero para que los primeros parasiten, deben soportar una temperatura de 37 °C o más. (2,3).

2.- Bioquímica: Para que los hongos saprófitos se comporten como oportunistas, deben de realizar un cambio bioquímico, ya que por lo general las condiciones nutricionales del huésped son más ricas, por lo tanto se necesita que dichos hongos induzcan la producción de nuevas enzimas; además de que deben adaptarse a un medio que por lo general presenta un menor potencial de reducción y un pH neutro. (2,3).

3.- Morfología: algunos hongos para pasar de la forma saprofítica a la parasitaria, necesitan efectuar un cambio morfológico con tendencia a la reducción. (2,3).

4.- Contacto con el huésped: hay algunos hongos que se encuentran en el medio ambiente, y si el huésped tiene sus defensas inmunológicas disminuidas este tipo de hongos al tener contacto con ellos los parasitan, pero hay otros que no requieren de un contacto exógeno, ya que pertenecen a la flora fúngica del cuerpo, y por lo tanto ocasionan

enfermedades endógenas, como ejemplos tenemos: candidosis, actinomicosis y geotricosis. (1,2,3,4).

## II) Del huésped.

Las infecciones por hongos oportunistas no son comunes en pacientes con un mecanismo de defensa inmunológico normal; por lo tanto las infecciones que ocurren en éstos son debidas a agentes patógenos primarios. En los enfermos inmunocomprometidos, los mecanismos de protección contra las infecciones por oportunistas son deficientes o casi nulos, esta es la razón por la cual dichas infecciones son más frecuentes. (1,5).

Factores predisponentes del huésped al oportunismo fúngico:

### - Intrínsecos:

El sistema inmune está formado por múltiples componentes que proveen protección contra grupos específicos de microorganismos (1,5,6). El grado de especialización en la función se encuentra claramente ilustrado en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia, en quienes la naturaleza de los defectos determina el sitio de la infección y la susceptibilidad a ciertos microorganismos. (6,7,8).

En los pacientes inmunocomprometidos, el principal defecto de este mecanismo, consiste de defectos neutrofilicos y en las células T o B (5), o mal funcionamiento del complemento.

#### a) Defectos neutrofilicos.

La reducción en el número y función de los neutrófilos es la alteración más común del mecanismo de defensa en los pacientes inmunocomprometidos, y que los hace más propensos a las infecciones por hongos oportunistas. Dicha alteración puede ser una consecuencia de diversos tratamientos o por las condiciones propias del paciente. (5,7).



El número de neutrófilos circulantes depende del grado de producción, de migración en la circulación, de marginación y destrucción. En un adulto no inmunocomprometido, el número de neutrófilos circulantes en sangre periférica varía de  $2 \times 10^9$  a  $8 \times 10^9$  por litro. (5,9).

Los neutrófilos son las células que participan en la fagocitosis y destrucción de los hongos patógenos; éstos constituyen la primera línea de defensa del huésped, y en particular poseen una potente acción fúngica. (1,9,10,11).

Cohen y cols (9), después de un estudio "in vivo" e "in vitro" reportan que los leucocitos polimorfonucleares son un mecanismo de defensa especial contra los hongos. En el estudio ellos evaluaron el papel de las células fagocíticas en la defensa contra las infecciones por hongos, además de revisar las complicaciones infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica en niños, y encontraron que en estos enfermos los neutrófilos presentan un defecto en el metabolismo oxidativo durante la fagocitosis, sobre todo cuando los hongos patógenos poseen la enzima catalasa.

b) Defectos en las células T y B.

El mecanismo de defensa inmunológico del huésped es dependiente de la función y número de las células T y B. (5).

La respuesta linfocítica consiste de 2 grupos: reconocimiento del antígeno-mecanismo de eliminación; la respuesta humoral y la respuesta mediada por células. Estos mecanismos son mediados por diferentes células linfoides, divididas de acuerdo a su origen en linfocitos dependientes B y T. Las células B participan en la respuesta humoral y las T en la respuesta mediada por células. (1).

Stobo y cols. (13), encontraron que las células T juegan un papel muy importante en el mecanismo de defensa del huésped contra los hongos, además de que los pacientes con infecciones fúngicas localizadas o diseminadas, manifiestan deficiencias en la función y número de dichas células.

Los defectos más comunes de las células T es la producción subnormal de linfocinas como respuesta a antígenos de Candida, además, las linfocinas producidas por las células T actúan localmente en la inflamación ocasionada por las infecciones por hongos. (5).

Los defectos en las células B son a nivel de proliferación monoclonal en los diferentes estados de maduración. (5).

c) Defectos en la función del complemento.

El complemento es la principal respuesta humoral para la eliminación de los antígenos, principalmente microbianos. (1).

- Extrínsecos:

a) Cáncer.

Algunos pacientes con cáncer tienen un mecanismo de defensa inmunológico deficiente, como resultado de su enfermedad o de su tratamiento. (14).

Las infecciones por hongos oportunistas levaduriformes y filamentosos son comunes en pacientes con neoplasias, en quienes ocasionan enfermedad y muerte, ya que estos presentan dificultades para el diagnóstico y tratamiento. (15).

Bodey G.P. (16), cita que son diversos los factores predisponentes a las infecciones por hongos oportunistas en los pacientes con cáncer, incluyendo factores locales verdaderos al tumor, deficiencias específicas en el mecanismo de defensa del huésped debidas a procesos malignos y deficiencias en el mecanismo de defensa del huésped, secundarias a la quimioterapia.

En los pacientes con cáncer la neutropenia es considerada como el factor predisponente más importante en las infecciones por oportunistas. (10,16,17).

Cuando los pacientes con cáncer presentan fiebre reciben por lo general terapia antibiótica de amplio espectro, lo que ocasiona

que proliferen las infecciones fúngicas. La fiebre ocurre con frecuencia en los pacientes con cáncer, el manejo de estos depende de las características de cada uno, la duración de ésta, los signos físicos y los síntomas, (16,18). La fiebre puede ser ocasionada por diversos factores, entre otros: la administración de medicamentos, la transfusión sanguínea, atelectasia, alergia o al proceso maligno. (16).

Los pacientes con cáncer tienen una gran variedad de problemas locales, lo que los hace más susceptibles a complicaciones infecciosas el tipo de cáncer puede predisponer al paciente a ciertas infecciones locales. Un ejemplo es el que reporta Bodey (16), que cerca del 30% de las infecciones en el sistema nervioso central ocurre en pacientes con cáncer que presentan tumor sólido en cuello o cabeza, estos tumores causan obstrucción favoreciendo la complicación infecciosa.

Schimppff (19), cita que algunos enfermos con cáncer presentan granulocitopenia como resultado de su terapia, ocasionando que cursen con fiebre durante episodios neutropénicos, lo que ocasiona que un alto porcentaje de estos enfermos tengan infecciones por hongos oportunistas.

Lehrer y cols. (20), realizaron un estudio: en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, para conocer la habilidad de los leucocitos a fagocitar y destruir a los hongos oportunistas patógenos; encontraron que lo anterior produce leucopenia, disminución en la actividad candidósica neutrofilica, esto último predomina sobre todo en enfermos con cáncer considerados de alto riesgo.

A principios de la década pasada, se observó que proliferaban cada vez más las infecciones en los pacientes con cáncer, elevando las tasas de morbilidad y mortalidad, por lo que se realizaron diversos estudios para conocer que tipo de infecciones eran las más frecuentes dependiendo del tipo de cáncer, y se encontró un mayor aumento en las neoplasias hematológicas, seguidas de los tumores sólidos. Las infecciones bacterianas

eran las más frecuentes, pero al ampliarse el espectro antibacteriano administrado, las infecciones fúngicas aumentaban en porcentaje. (21,22).

La anergia inmunológica puede definirse como la ausencia en la respuesta de hipersensibilidad frente a diversos antígenos. La detección de esto involucra un mecanismo muy complejo donde participan los linfocitos y otras células especializadas. En los pacientes con cáncer se observan diferentes grados de anergia hasta una participación completa de la misma. (23).

#### b) Cáncer hematológico.

La infección es una complicación frecuente en los pacientes con leucemia o linfoma. En años recientes, son muchos los reportes que hacen hincapie en el aumento en la frecuencia de infecciones causadas por hongos, sobre todo en pacientes con leucemia aguda. (24).

El incremento de enfermedades fúngicas, se considera relativo al uso de agentes antileucémicos, corticoesteroides y antibióticos, ya que alteran los mecanismos de defensa del huésped y ocasionan leucopenia. (24,25).

Varios autores reportan incrementos de las micosis profundas en los pacientes con leucemia, en quienes se complica el tratamiento, ya que se insiste que los factores predisponentes para estas, incluyen resistencia en el huésped inmunocomprometido, debido a los efectos de inmunosupresión por la quimioterapia antileucémica, la administración de antibióticos de amplio espectro, leucopenia profunda, mal funcionamiento leucocítico y efectos de inmunosupresión y anti-inflamatorios de tipo corticoesteroides. (25).

Un problema común durante la quimioterapia en los pacientes leucémicos es la fiebre de origen indeterminado, donde el agente infeccioso no puede ser identificado. (25).

Mirsky y cols. (23), citan un aumento en las infecciones fúngicas en autopsias de pacientes que presentan períodos prolongados de fiebre de origen indeterminado, donde no existía una evidencia clínica

de la infección fúngica.

Gruhn y Sanson (26), al revisar durante 5 años las autopsias en el Mount Sinai Hospital, notaron una alta frecuencia de infecciones micóticas en enfermos leucémicos, y que esto aumentaba sobre todo en pacientes que estaban recibiendo antibióticos, ácido fólico y sus antagonistas, cortisona y adrenocortisona ya que por lo general les inducía una profunda leucopenia.

Múltiples son los factores predisponentes responsables del incremento de las infecciones en pacientes neoplásicos hematológicos, sobre todo en los mal atendidos y debilitados, los mecanismos de defensa inmunológicos se encuentran alterados. Por ejemplo, los mecanismos inmunológicos que intervienen para eliminar a los antígenos de Candida incluyen elementos celulares (neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y humorales. La inmunidad celular en los pacientes con enfermedad de Hodgkin se encuentra alterada y en los que presentan mieloma múltiple y leucemia granulocítica crónica la producción de antígenos es baja. (22).

Las superficies endoteliales y epiteliales poseen una barrera contra las infecciones por Candida, pero con el uso de catéteres intravenosos para la quimioterapia o hiperalimentación, se facilita la proliferación de infecciones fúngicas. (27).

Algunos agentes antitumorales causan ulceraciones en el tracto gastrointestinal y en orofaringe, las cuales frecuentemente son colonizadas e infectadas por especies de Candida. La administración oral de antibióticos de amplio espectro, suprime la flora microbiana endógena favoreciendo el desarrollo fúngico. (27,28).

Los pacientes leucémicos frecuentemente manifiestan episodios febriles durante el curso de su enfermedad, la causa de esto aun no ha sido establecida, ya que algunos autores reportan que lo anterior es una consecuencia de las infecciones, otros lo atribuyen a las drogas administradas, a las transfusiones o al proceso leucémico por sí mismo. (29).

Rodríguez y cols. (30), reportan que la fiebre sigue siendo un problema en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer, especialmente leucémicos con neutropenia, ya que cerca del 80% de los episodios febriles en estos pacientes son debidos a las infecciones; los individuos neutropénicos son incapaces de responder a las infecciones con una respuesta inflamatoria normal, por lo que estas infecciones se diseminan rápidamente, además de que los signos clínicos clásicos están ausentes, consecuentemente la fiebre en los pacientes neutropénicos es reconocida como un signo de la infección, lo cual justifica el inicio de la terapia antibacteriana.

Pennington y cols. (31), citan que los infiltrados pulmonares asociados con fiebre, frecuentemente son encontrados en pacientes con leucemia o linfoma, y que la principal causa de muerte en pacientes con neoplasias hematológicas es la infección, donde los pulmones son el sitio de participación más común. Las complicaciones pulmonares no infecciosas también se observan en estos pacientes e incluye toxicidad por las drogas, radiaciones y hemorragia pulmonar.

#### Tipos de cáncer hematológico:

= Leucemia aguda linfoblástica.- Este tipo de cáncer hematológico es uno de los más comunes en niños, estos son sensibles al tratamiento quimioterapéutico y un corto periodo de este es suficiente para hacerlos sensibles a las infecciones. La función inmunológica mediada por células T se encuentra alterada en estos pacientes. (5).

= Leucemia aguda mieloblástica.- Presenta un menor grado para responder al tratamiento que los otros tipos de cáncer hematológico, por lo que necesita periodos más prolongados de terapia. En este tipo de leucemia numerosas células polimorfonucleares inmaduras se encuentran en la circulación periférica, estas células blastoides no poseen una función fagocítica normal. Algunos pacientes bajo tratamiento

presentan en sangre periférica un conteo de neutrófilos menor a  $1 \times 10^8$  células por litro. El factor predisponente más importante en los pacientes con leucemia aguda mieloblástica a la infección, es la combinación de la disminución de neutrófilos así como una función deficiente. La ulceración a nivel de mucosas es una complicación adicional del tratamiento en un gran número de estos enfermos, (5).

= Leucemia linfocítica crónica.- A menudo presenta un curso prolongado, donde no requiere de tratamiento. Estos enfermos presentan defectos inmunológicos humorales, a menudo dañándose la función fagocítica, así como la respuesta inmunológica mediada por células. En estos pacientes las infecciones no son comunes en los estados iniciales de la enfermedad, pero los períodos prolongados de tratamiento que inducen neutropenia, favorecen las infecciones sobre todo las bacterianas, éstas aumentan en porcentaje cuando están asociadas con defectos inmunológicos celulares. (5).

= Leucemia mielocítica crónica.- Presenta un curso más rápido que en la leucemia linfocítica crónica. El tratamiento quimioterapéutico parece prolongarles la vida y es indicado cuando se diagnostica la enfermedad. Las infecciones comúnmente no aparecen en el estado inicial de la enfermedad. Generalmente este tipo de leucemia se transforma en leucemia aguda mieloblástica, si esto ocurre el tratamiento quimioterapéutico se hace más intensivo ocasionando neutropenia en los pacientes por un período prolongado. Las ulceraciones de las mucosas es una complicación de este tratamiento. (5).

= Linfoma.- Algunos pacientes con enfermedad de Hodgkin localizada, responden favorablemente al tratamiento radiactivo. Las infecciones en estos enfermos no son algo común antes del tratamiento, pero las células T y B a menudo se encuentran dañadas por un período prolongado después de que el tratamiento ha terminado. La introducción del tratamiento quimioterapéutico puede transformar el pronóstico en los pacien

tes con enfermedad de Hodgkin generalizada, por lo que algunos de estos son susceptibles a las infecciones que están asociadas con defectos inmunológicos mediados por células, éstas incluyen infecciones bacterianas como tuberculosis y un gran número de infecciones fúngicas, (5).

Las infecciones son una de las causas más comunes de muerte en los pacientes con leucemia aguda no linfocítica, y de éstas las fúngicas están incrementándose y representan un problema diagnóstico pre-mortem y dificultan la efectividad del tratamiento, a menudo se presentan como un infiltrado pulmonar en pacientes granulocitopénicos febriles, quienes reciben terapia antibiótica de amplio espectro, corticoesteroides y quimioterapia. (32).

Bodey y cols. (31), reportan que en pacientes con leucemia aguda, la infección comúnmente se localiza en pulmones. Realizaron un estudio para evaluar los procesos patológicos en pulmones de pacientes con leucemia aguda y correlacionar los resultados clínicos y patológicos, estudiaron los pulmones de 50 casos de autopsia, 31 pacientes tuvieron lesiones pulmonares mayores, la infección fue el más común, los patógenos más frecuentemente aislados fueron Pseudomona sp, Candida sp y Aspergillus sp. Por sus resultados indican que el pulmón es un importante sitio de infección que acompaña a la leucemia aguda.

Hersh y cols. (34), realizaron un estudio en 10 años incluyendo 414 pacientes con leucemia aguda y reportaron que la mayor causa de muerte fue infecciosa (70%), seguida de hemorragias (52%), en el 38% hubo más de una causa de muerte. En dicho periodo de estudio las infecciones fúngicas aumentaron del 8.2% al 23.2%. La infección que se consideraba como causa de muerte, debería encontrarse en un órgano vital como cerebro o corazón, ya que de esta manera se alteraría la función. (33). En las infecciones fúngicas la especie más comúnmente encontrada fue Candida sp, las infecciones fúngicas fatales fueron: Diseminadas:

Candida sp



Aspergillus sp

Mucor sp

C. neoformans

Neumonía:

Candida sp

Aspergillus sp

Mucor sp

Osteomielitis:

Mucor sp

Bajo quimioterapia intensiva proliferan las infecciones micóticas sistémicas. Los pacientes con candidosis sistémicas presentan neutropenia prolongada, fiebre ocasionada por antibióticos, ulceración de mucosas, en autopsias la candidosis se presenta en forma diseminada. Los pacientes con aspergilosis presentan neutropenia, fiebre e infiltrados pulmonares, este tipo de infección generalmente se observan a nivel de pulmón. (35).

Son diversos los estudios que se han realizado para conocer cual es el tratamiento profiláctico antifúngico óptimo en pacientes con leucemia aguda, ya que estas infecciones constituyen una de las causas de muerte en tales pacientes. (37).

Candida sp es uno de los hongos patógenos más comunes en pacientes con leucemia aguda, en especial bajo quimioterapia, estas infecciones usualmente pueden ser superficiales, pero pueden llegar a ser invasivas o sistémicas. (38).

En 1963, Bodey y cols. (39), realizaron un estudio para determinar la efectividad de  $\gamma$ -globulina como una terapia de prevención y tratamiento contra infecciones ocurridas en pacientes con leucemia aguda. Se estudiaron dos grupos: I) este grupo recibía antibióticos y  $\gamma$ -globulina y el grupo II) sólo recibía antibióticos. La infección se erradicó de manera similar en ambos grupos, y llegaron a la conclusión de que

la administración de  $\delta$ -globulina era innecesaria.

De Gregorio y cols. (38), realizaron un estudio con el propósito de determinar la efectividad profiláctica de la nistatina oral, en la prevención de la candidosis orofaríngea en pacientes adultos con leucemia aguda, sin obtener buenos resultados, los autores suponen que las dosis empleadas no eran las óptimas, ya que tampoco se disminuyó la frecuencia en pacientes con candidosis sistémica.

Shepp y cols. (40), realizaron un estudio comparativo del ketoconazol y la nistatina para tratamiento profiláctico de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos y encontraron que el ketoconazol fué más tolerable y más efectivo que la nistatina, pero inducía un incremento en la colonización por Torulopsis glabrata.

Entre 1982 y 1985, Hansen y cols (41), realizaron un estudio retrospectivo para observar la efectividad del ketoconazol para prevenir las infecciones fúngicas en pacientes con cáncer, del tipo de leucemia aguda y linfoma, particularmente para prevenir la candidosis, en pacientes que recibían quimioterapia, el ketoconazol se administraba hasta que la leucopenia disminuía o la quimioterapia se suspendía. Ellos reportan que únicamente observaron mejoría en los casos de candidosis oral, ya que no fue eficaz para prevenir la candidosis en esófago o vulvovaginal, por lo que llegaron a la conclusión que el uso rutinario profiláctico con ketoconazol está justificado.

Las infecciones orofaríngeas pueden significar un severo foco de diseminación de la candidosis en los pacientes leucémicos, lo que dificulta a menudo su diagnóstico y tratamiento, diversos agentes han sido utilizados para tratar a las infecciones por Candida, incluyendo la nistatina, la anfotericina B y el ketoconazol; recientes estudios han demostrado que el clotrimazol, es más efectivo y tolerable. (42).

Cuttner y cols. (43), realizaron un estudio empleando al clotrimazol como tratamiento preventivo de la candidosis oral en pacientes con leucemia aguda y bajo quimioterapia, citan que este tipo de

infección usualmente está relacionada con prolongada granulocitopenia y con la administración de antibióticos de amplio espectro y corticoesteroides; además de que puede llegar a ser letal. Después de un estudio con 30 pacientes, de los cuales 12 presentaban candidosis oral, observando mejoría en 11, reportan que el clotrimazol es efectivo.

Posteriormente, Aviles A. (44), reportó un estudio en pacientes con leucemia aguda a quienes se les administraba nistatina o ketoconazol, como tratamiento profiláctico con buenos resultados, pero éstos mejoraron cuando utilizó clotrimazol para lo mismo, además de presentar sobre los otros la ventaja de no ser tóxico al hígado, al no ser absorbido y no presentar una toxicidad sistémica.

c) Enfermedades o procesos debilitantes.

Entre las enfermedades debilitantes más comunes encontramos: diabetes, tuberculosis, amibiasis hepática, hepatitis, etc. (3).

Entre los procesos o estadios debilitantes: prematuridad, embarazo, senectud y desnutrición.

= Diabetes.- La relación existente entre diabetes e infección han sido de intenso interés por muchos años, fue una causa frecuente de muerte en pacientes diabéticos, quienes no disponían de insulina y modernos agentes antimicrobianos. (45).

Estudios recientes sugieren que las deficiencias de insulina alteran el metabolismo en diferentes tejidos causando disturbios que pueden complicar el manejo de pacientes diabéticos. Uno de los problemas más comunes y serios que el paciente diabético presenta son las infecciones en los tejidos blandos. (46).

Los estudios acerca de los mecanismos de defensa en los pacientes diabéticos, encontrándose dañada la respuesta mediada por leucocitos y linfocitos, por lo regular están asociados con la reducción en la producción de la energía, como resultado de la deficiencia de insulina (46).

Es muy alta la frecuencia de candidosis oral en pacientes con diabetes, aislándose más comúnmente Candida albicans y en segundo lugar Candida tropicalis. (47,48).

Cuando la diabetes se encuentra asociada con otro tipo de alteración metabólica, tal es el caso de la deficiencia leucocítica de mieloperoxidasa, que es un componente efectivo del sistema antimicrobiano en general, es decir contra bacterias, hongos, virus y células tumorales, por lo tanto su disminución ocasiona una predisposición a serias complicaciones infecciosas tales como la candidosis sistémica. (49).

#### d) Factores iatrogénicos.

= Tratamiento con antibióticos de amplio o corto espectro, pero por largos periodos, debido a que disminuyen la flora habitual y como consecuencia se rompe el equilibrio de los microorganismos.

= Corticoterapia (esteroides) y quimioterapia (citotóxicos) por que disminuyen la respuesta inmune.

= Cateterismo y nutrición parenteral, debido a que pueden provocar la introducción de los microorganismos a través de los diversos fluidos del organismo. (3).

= Trasplantes: Las infecciones son una frecuente complicación del trasplante de órganos, debido a que los periodos prolongados de tratamiento intensivo que se requiere para suprimir la respuesta inmunológica en el paciente. (5). Investigaciones sobre la función inmunológica de los pacientes post-trasplantados, indican que la función de las células T y B, a menudo se encuentra más afectada durante los primeros 3 meses después del trasplante y frecuentemente las infecciones ocurren durante este periodo. Entre estos sobresalen los trasplantes de riñón, hígado, corazón y médula ósea.

Trasplante de riñón: las infecciones fúngicas ocurren en un 10 a 15% de estos pacientes, dichas infecciones que se observan en estos casos son similares a las condicionadas por malignencias hematológicas;

las que ocurren más a menudo son candidosis y aspergilosis, pero la histoplasmosis diseminada y la coccidioidomicosis en ocasiones han sido descritas en pacientes trasplantados, pero esto sucede sólo en áreas endémicas.

Trasplante de corazón: un gran número de pacientes con este tipo de trasplante mueren más por la infección, debido al intenso tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo y ala gran manipulación quirúrgica las infecciones fúngicas ocurren en un 15 a 35%. La aspergilosis es la más frecuente complicación en estos pacientes.

Trasplante de hígado: la infección fúngica más común en estos pacientes es la candidosis seguida de la aspergilosis.

Trasplante de médula ósea: en este tipo de trasplante el paciente se encuentra neutropénico por 1 a 3 semanas después del trasplante y durante este periodo están predisuestos a la infección. Las infecciones fúngicas ocurren en un 16 a 57% y la candidosis y aspergilosis son las más frecuentemente observadas, pero casos de blastomicosis norteamericana y tricosporosis también se presentan. (50,51).

#### e) Miscelanea

Involucra una serie de procesos que más bien son específicos de una determinada enfermedad, como: drogadicción, quemaduras, traumatismos, cambios de pH, algunas dermatosis previas, mal estado de la dentadura, prótesis mal adaptadas y factores propios del clima y ocupación. (3).

Las micosis por oportunistas dependiendo del factor predisponente así como del hongo mismo, son capaces de presentarse provocando enfermedades a todos los niveles y tipos, es decir superficiales, subcutáneas, profundas y sistémicas o generalizadas. (3).

## 2.- Micosis por hongos oportunistas más frecuentes.

Al comparar estudios realizados en décadas pasadas y recientemente acerca de la frecuencia de las infecciones fúngicas, se observa cada vez más un mayor incremento en las mismas, sobre todo en las ocasionadas por hongos oportunistas, en pacientes inmunocomprometidos, con alteraciones hematológicas o con trasplante de órganos. (1,52).

### a) Por hongos levaduriformes.

= Candidosis =

#### Introducción

La candidosis, también llamada candidiasis en algunas ocasiones, es una infección causada por una o más especies del género Candida (53). La candidosis es una de las infecciones más comunes y a menudo de las más persistentes en el hombre, sus múltiples manifestaciones son usualmente aparentes, permitiendo en ocasiones ser diagnosticada acertadamente (54). La candidosis puede ser una infección sistémica o superficial, ésta última es un padecimiento común de la piel y mucosas; se diagnostica en base a las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio. Los pacientes "normales" (no inmunocomprometidos) responden rápidamente al tratamiento y es una expresión de un mecanismo de defensa normal. La candidosis sistémica, un problema predominante en los pacientes temporal o crónicamente comprometidos, se caracteriza por invasión micelial de los tejidos, con agrupamiento obstructivo, en ocasiones forma granulomas o abscesos. Las lesiones pueden ser localizadas en uno o varios órganos o pueden ser extensamente diseminadas. (1,3,53).

## Epidemiología

- Distribución geográfica: la candidosis es una enfermedad cosmopolita y sin duda representa la micosis que más se presenta en todo el mundo. (3).

- Hábitat natural: son generalmente 8 las especies del género Candida que se conocen como oportunistas para el hombre C. albicans, C. stellatoidea, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. pseudotropicalis, C. guilliermondi y C. glabrata (conocida como Torulopsis glabrata), de las cuales C. albicans es la más frecuente en el hombre como flora habitual y como causante de la candidosis sistémica y superficial. (53). Candida raramente se encuentra en la microflora de la atmósfera (55). C. albicans está presente en las membranas mucosas del tracto gastrointestinal y en vagina en un 10 a 50% de pacientes sanos; nunca está presente como saprófito en sangre, en otros fluidos internos o en los tejidos, una característica importante en la diferenciación entre colonización e invasión en el género Candida es su dimorfismo. Las levaduras (blastoconidias) pueden atravesar las mucosas y el micelio o pseudomicelio que es mucho más invasivo cuando está presente y sugiere invasión al tejido (53).

### Factores predisponentes a la candidosis

Cuando se aísla Candida de la superficie de las mucosas, de orina, heces o expectoración, no es determinante pero estos pudieran ser las fuentes de entrada al organismo y causar enfermedad sistémica, sobre todo en pacientes con desórdenes inmunológicos [celular o humoral], como resultado de una enfermedad o por el tratamiento: infantes neonatales, y personas de edad avanzada en quienes los mecanismos inmunológicos no funcionan óptimamente. (53).

- Cáncer y tratamientos inmunosupresores: la más severa de las infecciones sistémicas por Candida (candidosis diseminada), generalmente

ocurre en pacientes neoplásicos, que se encuentran bajo tratamiento radiactivo, corticoesteroides, drogas antineoplásicas y agentes antimicrobianos, todos presentan altos o bajos efectos inmunosupresores. Los neoplasmas linfomatosos están asociados con candidosis y otras micosis, probablemente como consecuencia de la deficiencia en la respuesta inmunológica mediada por células. Bodey y cols (24), reportan el incremento en la frecuencia de la candidosis en pacientes con cáncer, en un estudio de 2 períodos de 5 años cada uno, sobre todo bajo tratamiento inmunosupresor.

- Catéteres intravenosos y nutrición parenteral: es el factor responsable de la septicemia por Candida, cuando se afecta la vena central puede traumatizarse el endocardio ocasionando endocarditis candidósica. (53).

- Tratamiento antibacteriano: casi todos los pacientes con candidosis han recibido tratamiento antibacteriano de amplio espectro. Ciertos antibióticos disminuyen los efectos candidósicos de los neutrófilos humanos.

- Tratamiento con esteroides: suprime los mecanismos de defensa del huésped, suprime la respuesta neutrofílica a Candida, la migración de los neutrófilos al sitio de la infección es afectada alterando la fagocitosis y digestión de las células fúngicas. (53).

- Intervenciones quirúrgicas, gastrointestinales o cardíacas, quemaduras, cirugía dental y la adicción a las drogas.

- Enfermedad crónica con daños en el mecanismo de defensa del huésped, como la diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes y endocrinopatologías. (53).

- Infantes o pacientes de edad avanzada: las edades extremas se asocian con susceptibilidad a la candidosis.

- Factores fisiológicos: embarazo, cambios de pH, sobre todo en boca y vagina.

#### Manifestaciones clínicas

Candidosis cutánea y de mucosas.

Las infecciones que se limitan a la piel y membranas mucosas se



conocen como candidosis superficial. Los principales sitios de infección son: pliegues de la piel, el ano, vulvovagina, borde de las uñas, uniones mucocutáneas periorales y uñas. (53).

#### I.- Candidosis muco-cutánea

1.- Candidosis oral: comúnmente conocida como algodoncillo, es frecuente en niños recién nacidos por su bajo pH, afecta a un 4 o 6% de los infantes. En adultos se observa en pacientes diabéticos o después de un tratamiento antibacteriano prolongado. Se caracteriza por lesiones blancas y erupciones sobre la mucosa bucal, lengua, encías o paladar, las lesiones pueden causar ulceraciones. A partir del foco bucal la candidosis puede continuar hacia tráquea, laringe, etc. Esto se observa con frecuencia en los pacientes leucémicos, linfomatosos, sidosis, etc. (3,53).

Dreizen y cols. (56), citan que la candidosis es una infección micótica más común de la cavidad oral en el hombre; además que el uso de antibióticos y drogas inmunosupresoras, radiaciones y quimioterapia en el cáncer, trasplante de órganos y defectos en la inmunidad mediada por células, hacen la paciente más vulnerable a la infección oral por Candida y consideran a la candidosis oral como el foco de entrada al sistema gastrointestinal y circulatorio, pudiendo ocasionar una diseminación hematológica.

2.- Candidosis genital: vaginitis y vulvovaginitis, se caracteriza por la aparición de placas en la pared vaginal con eritema, presenta leucorrea espesa y no fétida. (3,53).

3.- Candidosis del tracto gastrointestinal: se divide en las siguientes partes:

a) Esofagitis: por lo regular proviene de una candidosis oral, en pacientes que presentan un proceso debilitante, como leucemia, diabetes, etc., los pacientes con cáncer a menudo presentan lesiones inflamatorias en el esófago y estómago. Este sitio de proliferación por Candida puede ser la fuente de invasión a los tejidos subcutáneos, esta invasión sistémica puede derivarse en pacientes con daño en el mecanismo de defensa inmunológico. Se observan placas blanquecinas con fondo eritematosos. (3,53,57,58).

- b) Gastritis: es una entidad rara debido al pH ácido que presenta el estómago, el mayor número de casos se observa en autopsias y su morfología es de placas blanquecinas de fondo eritematoso y pequeñas úlceras. (3,59).
- c) Intestinal: es rara y pobremente caracterizada, el diagnóstico usualmente se establece por la aparición en biopsias de las formas características micelial o levaduriforme. (59).
- d) Candidosis entérica: es difícil de diagnosticar ya que presenta como sintomatología más frecuente a la diarrea, este tipo de candidosis con frecuencia se observa en pacientes con sida. (3).

#### 4.- Candidosis respiratorias.

- a) Bronquial y pulmonar: es una enfermedad crónica y frecuente en pacientes inmunocomprometidos (leucémicos, linfomatosos, etc.), los pacientes con enfermedad bronquial crónica e infección pulmonar con antibióticos, presentan un incremento en la presencia de Candida en su expectoración. La parasitación se presenta en todo el árbol bronquial y en ocasiones genera cuadros de hipersensibilidad inmunológica (alergia). C. albicans es un habitante normal del tracto respiratorio, llegándose a encontrar hasta en un 50% en pacientes con tuberculosis pulmonar, 29% en pacientes con tuberculosis pulmonar hospitalizados y 10% en individuos sanos, por lo que la obtención de cultivos debe ser de manera repetida.
- b) Candidosis mucocutánea crónica: usualmente presenta infección en niños y puede afectar a más de un miembro de la familia. Está asociada con uno o más desórdenes genéticos, defectos en la función del timo que por lo general conlleva a alteraciones a nivel de inmunidad celular, entre las más comunes está Síndrome de DiGeorge, síndrome de Nezelof-Allibone, hipoparatiroidismo. Las lesiones se presentan en todo el cuerpo y mucosas, el sitio más común que afecta es la piel donde las lesiones pueden ser granulomatosas. Esta entidad es difícil de curar y una buena proporción de estos pacientes no llegan a la edad adulta, debido a que se lleva a cabo una invasión a todos los órganos. (3,53,60,61).

## II.- Candidosis cutánea

1.- Intertrigos: C.albicans y las otras especies por lo regular no forman parte de la flora habitual de la piel, por lo que la candidosis cutánea es más rara que la de las mucosas; para que se presente se necesita de algunos factores como humedad y maceración de la piel, en los pacientes comprometidos las infecciones se observan en los espacios interdigitales, axilas y áreas submamarias, acompañadas por lo general de intenso prurito, presenta placas eritematoescamosas, con fisuras o erosiones, vesículas por lo general con borde activo.

2.- Onicomicosis: se presenta generalmente en las uñas de las manos es frecuente que se origine por constante inmersión de las manos en agua, diabetes, traumatismos. En los infantes se observa junto con candidosis oral como resultado de la maceración crónica por "chuparse" los dedos, existe una gradual destrucción de la uña, el área que rodea a la uña puede tornarse roja, con inflamación, puede observarse cambio de color en la misma (amarilla, café o verde). (3,53).

3.- Granuloma candidósico: es una variedad clínica rara, se observa por lo general en niños que presentan severos defectos en la inmunidad celular y en adultos con diabetes mellitus descompensada o con tímomas. Las lesiones pueden presentarse en cualquier parte de la piel, ocasionando lesiones verrucosas que se ulceran. Esta entidad no presenta buena respuesta a la terapia pero se disemina con facilidad en forma sistémica. (3,53).

## III.- Candidosis sistémica o profunda.

Este grupo de enfermedades es raro y se asocia con factores predisponentes muy severos, en general presentan mala respuesta a la terapia.

1.- Candidosis renal: puede causar pielonefritis e infección renal cortical, se presenta en pacientes sin daño inmunológico aparente. Ocasionalmente puede observarse al microscopio blastoconidios en la orina. Una alta cantidad de blastoconidios puede obstruir el uretero y causar hidronefrosis.

2.- Endocarditis: la cirugía cardíaca es el factor predisponente más común, otros factores serían la nutrición parenteral, administración de drogas por vía parenteral con jeringas no estériles. El cuadro clínico y sintomatología es similar a la endocarditis bacteriana. Es difícil diagnosticarla.

3.- Meningitis: los infantes recién nacidos son el grupo con mayor porcentaje de meningitis por Candida, pero también se observa en pacientes de edad avanzada, como resultado de una manifestación ocasional de candidosis diseminada. Son raras y casi siempre comunes en pacientes leucémicos, diabéticos o tratados con corticosteroides sistémicos. Presentan intensa cefalea, rigidez de nuca, fiebre intermitente. Los pacientes refieren vértigo y fácilmente pueden llegar al estado de coma. El diagnóstico se realiza por estudio del líquido cefalorraquídeo.

4.- Septicemia: generalmente es propia en pacientes severamente inmunosuprimidos, su sintomatología es bastante rara, pueden presentarse ataques al estado general. (3,53).

#### Diagnóstico de laboratorio

La toma de muestra es variable, ya que la candidosis se puede presentar en todas partes del cuerpo, los productos que se recolectan son: exudados, escamas, sangre, esputo, orina, L.C.R., etc.

- Examen directo: el material obtenido se coloca entre porta y cubreobjeto con KOH al 10 o 20%. Puede realizarse tinciones como Wright, Gram, Giemsa PAS e inclusive Papanicolaou. Se realiza observación al microscopio de los exámenes directos o tinciones, presentándose grandes acúmulos de blastocónidios de aproximadamente 2 a 4  $\mu$  de diámetro y pseudomicelio corto o largo, los cuales determinan el estado patógeno y virulento, además de que confirman el diagnóstico. En el caso de las uñas y piel no se encuentra pseudomicelio, pero el solo aislamiento del hongo en los medios de cultivo nos indica la enfermedad, debido a que Candida sp no es flora habitual de esta región.

- Cultivos: las diversas especies de Candida crecen en la mayoría de los medios de cultivo habituales: Sabouraud, gelosa sangre, extracto de levadura. Candida albicans crece en los medios de micosele, mientras que otras especies son inhibidas por la cicloheximida: C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei y C. zeylanoides. Las características de las colonias en la mayor parte de los medios son similares: crecen de 2 a 3 días a 28° o 37° C, dando colonias blanquecinas, húmedas, limitadas, opacas y en ocasiones se observa dentro del agar el pseudomicelio. Existen medios de cultivo selectivos para el género Candida, como el Biggy (Ni.) que contiene una gran cantidad de citratos los cuales eliminan la flora bacteriana, y sulfitos que son reducidos a sulfuros, por lo que las colonias se observan de color café claro u oscuro, lo que las distingue de otros hongos levaduriformes.

Cuando se tiene un cultivo positivo esto nos indica forzosamente que se trate de una candidosis, debido que estas forman parte de nuestra flora habitual, por lo que es importante la correlación de los aspectos clínicos y micológicos para el diagnóstico.

- Biopsia: Útil únicamente en los casos cutáneos profundos.

- Rayos X: Útiles únicamente para los casos pulmonares.

- Tomografías: se utilizan sobre todo para los casos meníngeos.

- Pruebas inmunológicas: intradermorreacción a la candidina puede ser monovalente (de C. albicans) y polivalente (de diversas especies del género Candida), ambas nos indican primo contacto y por lo regular es positivo en la mayoría de las personas, lo que disminuye la ayuda diagnóstica, sólo se utiliza para valorar hipersensibilidad tardía y se lee a las 48 horas y más de 5 mm de induración y eritema se considera positiva. (52).

- Serología: es útil sobre todo para los casos profundos y sistémicos; las técnicas más usadas son: precipitación, fijación de complementos.

to, inmunofluorescencia directa o indirecta. Existen pruebas cruzadas con I. glabrata y algunas variedades de Salmonella, lo que les resta importancia diagnóstica. (53).

### Micología

El género Candida incluye un variado número de especies, pero solamente algunas de ellas pueden ser oportunistas, sobresaliendo C. albicans, la que dependiendo de la topografía de donde se aisle, se puede encontrar entre un 60 hasta un 85%.

#### Clasificación

Clase:	<u>Deuteromycetes</u>
Subclase:	<u>Blastomycetidiæ</u>
Orden:	<u>Criptococci</u>
Familia:	<u>Criptococaceæ</u>
Género:	<u>Candida</u>
Especies:	<u>albicans</u> , <u>tropicalis</u> , <u>stellatoidea</u> , <u>krusei</u> , <u>parapsilosis</u> , <u>pseudotropicalis</u> , <u>guillemondii</u> , <u>famata</u> y <u>zeylanoides</u> .

#### Topografía

La topografía clínica siguiente es la más frecuente, aunque cualquier especie puede ser o dar los siguientes cuadros de candidosis:

<u>Especie</u>	<u>Cuadro clínico (candidosis)</u>
<u>C. albicans</u>	- Politropismo
<u>C. tropicalis</u> y	- Vaginitis, broncopulmonar, SNC,
<u>C. stellatoidea</u>	intestinal y óseo-articular.
<u>C. parapsilosis</u>	- Endocarditis y otitis-externa.
<u>C. guillemondii</u>	- Vaginitis, endocarditis y otitis.
<u>C. pseudotropicalis</u>	- Uretritis y vaginitis.
<u>C. krusei</u>	- Onicomycosis, mucosas, endocarditis.
<u>C. zeylanoides</u>	- Onicomycosis

- Cultivos: aunque puede haber pequeñas diferencias entre la morfología colonial de las especies de Candida, por lo regular es similar. Desarrollan en el medio de Sabouraud agar en un tiempo promedio de 48 a 72 horas a 25°C, dando colonias limitadas, planas, cremosas, opacas, generalmente lisas, aunque algunas veces se presentan rugosas, de color blanco o color blanco amarillento, raras veces pueden dar tonalidades rosas (C. guillermondii). En algunas especies es posible ver formaciones de pseudomicelio que se entremete en el agar. Todas las especies se reproducen por blastoconidios, dependiendo de la especie el diámetro fluctúa entre 2 a 10  $\mu$ , formando gemas de la mitad de su tamaño, en ocasiones se logra observar pseudomicelio sobre todo cuando proviene de medios muy pobres o viejos.

Su tipificación se hace a base de pruebas fisiológicas y morfológicas; las más importantes son las siguientes:

	Producción de pseudomicelio	Formación de clamidoconidias	Filamentación en suero
<u>C. albicans</u>	+	+	+
<u>C. stellatoidea</u>	+	±	±
<u>C. tropicalis</u>	+	-	-
<u>C. krusei</u>	+	-	-
<u>C. parapsilosis</u>	+	-	-
<u>C. pseudotropicalis</u>	+	-	-
<u>C. guillermondii</u>	+	-	-
<u>C. famata</u>	+	-	-
<u>C. zeylanoides</u>	+	-	-

Secuencia para la tipificación del género Candida

- Examen directo                      Acúmulos de levaduras
- Gram                                      y pseudohifas.

- Cultivos

- Biggy (Nickerson)
- Sabouraud
- Micosel
- Gelosa sangre

Tubos germinativos

Suero a 37° C durante 3 hrs.  
(prueba orientadora de  
C. albicans)

Formación de pseudomicelio y  
clamidoconidios

Corn-meal + tween 80  
(prueba confirmatoria de  
C. albicans)

- Zimograna

y

- Auxonograma

(Pruebas confirmatorias de todas las especies)



- Filamentación en suero: se realiza en suero humano o sueros con glucosa, glucosamina o sales de amonio. Se siembra la cepa a investigar en 0.5 ml de suero, se incuba a 37° C durante 3 a 3 1/2 horas, posteriormente se realiza un examen en fresco, usando un colorante o tinción. Esta prueba es presuntiva de C. albicans cuando se forma un tubo germinal de aproximadamente 5 a 15 u de largo, que parte de la célula levaduriforme. Es importante tener en cuenta que después del tiempo de generación todas las especies de Candida pueden formar tubos germinativos.

- Producción de pseudomicelio y clamidoconidios: se lleva a cabo en medios pobres y tensos, por ejemplo harina de maíz agar (Corn-meal) o papa zanahoria agar a los que se les agraga un 1% de algún tensoactivo como el tween 80. Se siembra en cajas petri por estrias, incubándose a 25° C durante 72 horas, para hacer la observación se agrega una observación microscópica. Todas las especies oportunistas de Candida presentan pseudomicelio largo, ramificado con acúmulos de blastoconidios. Cuando se trata de C. albicans se observan blastoconidios terminales o intercalares que miden entre 10 y 12 u de diámetro, con una doble membrana bien formada. Esta prueba es determinante para C. albicans y sólo en raras ocasiones puede presentarse en C. stellatoidea.

- Pruebas bioquímicas: se basan en la fermentación (zimograma) y utilización (auxonograma) de carbohidratos. Existe un perfil bioquímico que identifica a cada una de las especies de Candida.

= Zimograma: debe realizarse en medio de cultivo líquido con una proporción de carbohidratos que fluctúa entre 1 y 5%, agregándole un indicador para pH ácido (rojo de fenol o púrpura de bromocresol) y una campana de fermentación, para poder detectar la producción de gas. Se realizan las siembras de medios con colonias diferenciadas, incubándose a 25° C durante 5 a 15 días, la lectura es en base al cambio del indicador y formación de gas.

= Auxonograma: se realiza en medio sólido base peptonado, ausente de carbohidratos, los que se agregan utilizando sensibilizadores (como en el caso de antibiogramas), previamente se siembra la cepa problema y el carbohidrato

a investigar se utiliza en una concentración del 1 al 2%, se incuba por 5 a 15 días a 25<sup>o</sup> C. La lectura se realiza alrededor del disco con el carbohidrato.

#### Otras características del género Candida

Especies	Resistencia al actidione	Reducción al tetrazolio	Ureasa	Utilización de KNO <sub>3</sub>
<u>C. albicans</u>	+	-	-	-
<u>C. stellatoidea</u>	+	+	-	-
<u>C. tropicalis</u>	-	+	-	-
<u>C. krusei</u>	-	±	-	-
<u>C. parapsilosis</u>	-	±	-	-
<u>C. pseudotropicalis</u>	+	+	-	-
<u>C. guilliermondii</u>	+	+	-	-
<u>C. famata</u>	-	+	-	-
<u>C. zeylanoides</u>	+	+	-	-

La resistencia al actidione puede medirse únicamente con el crecimiento en el medio micosele.

La prueba de las sales de tetrazolio es importante cuando la producción de clamidoconidios es positiva con C. albicans y C. stellatoidea.

La utilización de nitratos y presencia de ureasa nos distingue con otros géneros de levaduras como Cryptococcus.

#### Tratamiento de la candidosis

Este depende sobre todo del tipo de candidosis y del factor predisponente, en ocasiones únicamente requiere de tratamientos tópicos, pero en otras se requieren de manera sistémica y por tiempo prolongado (3).

Candidosis superficial: las más usadas son los derivados de los imidazoles: clotrimazol, miconazol, ketoconazol, entre otros, así como la nistatina. (53).

Candidosis profunda: los pacientes comprometidos inmunológicamente requieren de un tratamiento antifúngico sistémico.

Medoff (64), publicó en 1984 un estudio en el que propone el uso de la anfotericina B, en la candidosis, primero usándola únicamente por un corto período y segundo en combinación con otro agente terapéutico, reportando que es mejor utilizarla en combinación para que aumente la eficacia.

Hughes y cols. (65), citan que el ketoconazol puede emplearse en el tratamiento de la candidosis sistémica o superficial con una buena respuesta, ya que el medicamento es absorbido y distribuido a los tejidos y órganos vitales.

Debido a que la candidosis orofaríngea es la más común, son diversos los estudios realizados para conocer cual es el tratamiento indicado en estos casos, entre las drogas probadas están: nistatina, ketoconazol, clotrimazol, entre otros. (66).

#### Profilaxis

Las medidas profilácticas son muchas y muy variado el tratamiento, dentro de las más importantes están: control de la predisposición a las enfermedades, como la diabetes mellitus, reduciendo la duración de los factores iatrogénicos, uso de antibióticos específicos en pacientes bajo quimio y radioterapia, pero sobre todo en los que tienen enfermedades hematológicas. (3,53).

## Introducción

La criptococosis es una micosis causada por un hongo levaduriforme oportunista: Cryptococcus neoformans; la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad es una meningitis progresiva, pero también puede atacar pulmones, diseminándose a piel, huesos y vísceras. (3,67).

## Epidemiología

- Distribución geográfica: la criptococosis es una enfermedad cosmopolita.

- Hábitat natural: los primeros aislamientos de C. neoformans fueron de jugos de frutas (68). Posteriormente se ha aislado de la leche y de los lugares relacionados con la ordeña. El hábitat más importante y frecuente de esta levadura es en el guano de algunas aves como palomas, pichones, gallinas, etc., por lo tanto es frecuente aislarlo de los gallineros, palomares, áticos de iglesias, edificios. Las palomas se convierten en huéspedes del hongo pero no adquieren la enfermedad. El pH del guano, que generalmente es alcalino y la presencia de compuestos nitrogenados de bajo peso molecular, particularmente ácido úrico, urea y creatinina mantienen viable al microorganismo hasta por varios meses. (3,67).

- Vía de entrada: casi siempre respiratoria, aunque se han reportado casos cutáneos primarios.

- Factores predisponentes: el padecimiento por lo regular se presenta en pacientes diabéticos, desnutridos o con colagenopatías, o bien deprimidos inmunológicamente por leucemias, linfomas, sarcomas, enfermedad de Hodgkin, SIDA, corticoterapia, etc. (3).

## Patogenia

La criptococosis no es muy común en niños, se observa más frecuentemente en adultos jóvenes o de edad avanzada.

La criptococosis pulmonar se inicia con la inhalación de las levaduras, generando el primo contacto y sin respuesta inflamatoria. Este microorganismo prolifera rápidamente si no existe una adecuada defensa celular, en especial son células mononucleares, lo que explica porque los pacientes linfomatosos son altamente sensibles. Si el proceso infeccioso no se detiene, *C. neoformans* fácilmente se disemina por vía hematógena y linfática, con predilección hacia el SNC. A partir de este foco puede diseminarse a otros órganos como vísceras, piel y huesos.

La criptococosis cutánea se caracteriza por la formación de un chancro, que puede dar una lesión granulomatosa, ulcerada o de aspecto acneiforme.

## Manifestaciones clínicas

- Criptococosis pulmonar: es una entidad clínica que por lo regular cursa de manera asintomática o subclínica. Los pocos casos sintomáticos se manifiestan desde estadios leves a graves, dependiendo del estado inmune del huésped.

- Criptococosis del SNC: es la variedad clínica más frecuente y por lo regular se manifiesta en forma crónica y gradual, se origina a partir del foco pulmonar, posterior a una diseminación hematógena. Puede presentarse en tres variedades: meningitis, meningo-encefalitis y criptococomas.

La meningitis es la forma clínica más frecuente de la criptococosis. La meningo-encefalitis es una entidad clínica rara, casi siempre de curso agudo y fulminante; la presentan pacientes con severa inmunosupresión, como sidosos, o sometidos a intensa cortico-

terapia. Los granulomas criptococales son extraordinariamente raros, se conforman de masas fúngicas que se desarrollan en el cerebro.

- Criptococosis cutánea: puede iniciarse a partir de la inoculación del hongo por vía cutánea, lo que es muy raro, formándose un complejo primario, constituido por linfangitis y adenitis, dependiendo del estado inmune del paciente. También puede iniciarse a partir de la diseminación hematológica o linfática de la criptococosis pulmonar y/o meníngea.

- Criptococosis ósea: este tipo de criptococosis se observa en pacientes con otras lesiones de criptococosis diseminada. Los sitios de predilección son huesos largos (fémur, tibia, esternón, etc) huesos craneales y vértebras. Puede también afectar las articulaciones.

- Criptococosis diseminada: se presenta en los pacientes inmunosuprimidos o en estadios pre-mortem. Puede invadir el tracto genitourinario, glándula adrenal, corazón, hígado, bazo.

- Criptococosis en niños: la criptococosis es una infección rara en los niños, sólo se tienen reportes de casos en que el paciente refiere leucemia aguda linfoblástica o tuberculosis. (57).

#### Diagnóstico de laboratorio

- Toma de muestra: dependiendo del tipo de criptococosis puede utilizarse expectoración, lavado bronquial, LCR, exudado o biopsias.

- Examen directo: es de poca utilidad porque no hace evidente la capsula.

- Frote: es recomendable utilizar un frote con tinta china para observar la levadura y la cápsula.

- Cultivos: los medios de cultivo más útiles son: Sabouraud, extracto de levadura y BHI agar. Las colonias son limitadas, mucoides, convexas, de color blanco amarillento.

- Biopsias: son útiles sólo en los casos de criptococosis cutánea.

#### Tratamiento

El tratamiento de elección es a base de anfotericina B, así como de 5-fluorocitocina. En sí los tratamientos requieren modificaciones dependiendo de el sitio de infección y sus manifestaciones clínicas, así como la respuesta al tratamiento varía dependiendo de los casos individuales de criptococosis.

b) Par hongos mohos

= Aspergilosis =

Introducción

La aspergilosis se define como un daño causado a los tejidos por miembros del género Aspergillus. El daño puede ser causado por mecanismos alérgicos, colonización de cavidades o invasión a tejidos. (69).

El pulmón es el sitio más afectado, pero la aspergilosis invasiva es la forma más común de la aspergilosis en los pacientes inmunocomprometidos.

Meyer y cols. (70), reportan que la frecuencia de la aspergilosis aumenta cada vez más en pacientes con cáncer hematológico y en quienes se efectúan trasplantes, donde el órgano más afectado es el pulmón. Dichos pacientes responden pobremente a la terapia antibacteriana. Otro factor predisponente a la aspergilosis en estos pacientes es la neutropenia.

Epidemiología

- Fuente de infección y hábitat: el género Aspergillus puede encontrarse en plantas en descomposición, en la materia de origen animal y en tierra inhabitada, por lo regular contaminan todo lo que contiene carbohidratos. (3,69).

- Factores predisponentes: desnutrición, tuberculosis, amibiasis hepática, además de que se presenta en los pacientes inmunocomprometidos por linfomas, leucemias, SIDA y corticoterapia.

Aisner y cols. (71), reportan que la aspergilosis representa el segundo lugar de las infecciones fúngicas por oportunistas en los pacientes con leucemia aguda y linfoma, parasitando el tracto respiratorio y particularmente el parénquima pulmonar.



### Aspergilosis invasiva

- Patogenia: es el tipo más fulminante de infección pulmonar en pacientes severamente inmunosuprimidos (3). El hongo invade al tejido pulmonar, que presenta poca reacción.

Libshitz y cols. (72); en 1981 realizaron un estudio para observar las anomalías radiográficas de la aspergilosis en pulmón, en pacientes con leucemia o linfoma, con el objeto de utilizarlo como una prueba diagnóstica importante, para administrar tempranamente terapia antifúngica en dichos pacientes. Reportando que este tipo de estudio debe de realizarse en diferentes estadios de dichas enfermedades para detectar a tiempo la aspergilosis.

Fisher y cols. (73), reportan que la aspergilosis invasiva continúa siendo una causa significativa de muerte en pacientes con cáncer hematológico, después de un estudio durante 66 meses, con un total de 91 pacientes en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, encontrando que el diagnóstico temprano ayuda para proporcionar una terapia antifúngica efectiva.

La aspergilosis invasiva es observada con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia aguda, de tipo aspergilosis pulmonar, sobre todo éstos presentan una profunda granulocitopenia. (74).

### Aspergilosis diseminada

Es una entidad clínica rara, de mal pronóstico, se presenta en pacientes severamente inmunosuprimidos, se origina a partir de un foco pulmonar, diseminándose por vía hematogena a cualquier órgano: bazo, hígado, corazón, intestinos y SNC.

### Aspergilosis cutánea

Es la variedad clínica más rara y los principales tipos son: onicomicosis, úlceras necróticas, micetomas, saprofitación en quemados.

## Diagnóstico de laboratorio

- Toma de muestra: las muestras que se manejan son: expectoración, lavado bronquial, exudados, fragmentos de biopsias.

- Examen directo: se realiza colocando una muestra con KOH al 10% entre un porta y cubreobjetos. Se realiza una observación al microscopio de la preparación, la cual varía dependiendo del tipo de aspergilosis.

- Pruebas específicas: cuando se sospecha de aspergilosis de tipo alérgico se realiza IDR, valoración de IgE e IgG, citología nasal para buscar eosinófilos, biometría hemática.

- Cultivos: los medios que se utilizan son Sabouraud y papa dextrosa agar (PDA). Nunca deben sembrarse en medios con antibióticos ya que las especies de Aspergillus se inhiben con la cicloheximida; debido a que estos hongos son contaminantes del medio ambiente, e inclusive de vías respiratorias, piel y conducto auditivo externo.

- Serología: se utiliza en los casos de aspergilosis pulmonar invasiva, saprofitica y diseminada, las más utilizadas son fijación de complemento, RIA y ELISA.

- Radiología: muy recomendada para los casos pulmonares.

## Tratamiento

El manejo de la aspergilosis invasiva en los pacientes comprometidos, depende de un pronto diagnóstico y tratamiento, de la infección. El tratamiento puede ser con anfotericina B para la aspergilosis invasiva. (70,71,69).

Otras drogas empleadas son los imidazoles o 5-fluorocitocina. (69).

## Introducción

La mucormicosis se define como una enfermedad causada por hongos del orden de los mucorales, se caracteriza por dar cuadros agudos rinocerebrales y pulmonares, que cursan con trombosis, invasión vascular e infartos. El aislamiento e identificación del hongo causal es deseable, pero no es necesario para confirmar el diagnóstico, ya que algunos pacientes sin infección pueden algunas veces ser colonizados, el aislamiento solo no es indicativo de infección. Primordialmente se presenta en pacientes diabéticos descompensados e inmunosuprimidos. (3,75).

## Hábitat natural

Los miembros de la familia Mucoral se encuentran dispersos en la naturaleza, en el suelo, plantas y materia de origen animal en descomposición, las esporas se dispersan en el aire. (75).

## Modo de infección

La inhalación de las esporas del aire, es el modo de infección más común en el hombre, aunque también puede ser manera oral y cutánea. (3,75).

## Factores predisponentes

- Diabetes mellitus: es el factor predisponente más importante de la mucormicosis, sobre todo en los casos no controlados o cetoadiósicos, este proceso esta muy relacionado con la variedad rinocerebral. (3).

- Enfermedades hematológicas: son el segundo factor predisponente más importante en la mucormicosis, en especial con la variedad pulmonar. Es común en pacientes que presentan neutropenias importantes, leucemias y linfomas. (3).

- Otros: desnutrición, colitis amibiana, administración de citotóxicos y antibióticos, terapia prolongada, daños renales, quemaduras SIDA y administración prolongada de corticoesteroides.

#### Manifestaciones clínicas

La mucormicosis se considera como la micosis más aguda y prolongada que se conoce. Son 5 las formas clínicas y cada una de esta asociada con diferentes anomalías en el mecanismo de defensa inmunológico del paciente.

- Mucormicosis rinocerebral: es la más común de todas y se observa con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos y asociados a enfermedades hematológicas como leucemias y linfomas. (3,75).

McNulty y cols. (76), reportan como factores predisponentes de la mucormicosis rinocerebral a los siguientes: cetoacidosis, neutropenia, corticoesteroides, agentes citotóxicos, antibióticos, anemia, uremia, mal nutrición proteica, quemaduras e infecciones nosocomiales.

Oakley y cols. (77), citan que la mucormicosis rinocerebral es una rara pero peligrosa infección fúngica que afecta a pacientes diabéticos principalmente. Para evitar la alta mortalidad asociada con esta enfermedad es necesario un temprano reconocimiento, además de un agresivo tratamiento médico.

Mucormicosis pulmonar: es una enfermedad frecuente en pacientes neutropénicos, leucémicos y linfomatosos, y en segundo grado en diabéticos descompensados.

La mucormicosis pulmonar presenta temporalmente una secuencia

de anomalías radiográficas características, las cuales están relacionadas con los síntomas, el conteo de leucocitos, terapia antibacteriana y antifúngica. Estas anomalías se observan con mayor frecuencia en pacientes con leucemia, linfoma de Hodgkin y anemia aplásica. (72).

- Mucormicosis gastrointestinal: este tipo de mucormicosis es rara, sólo llega a observarse bajo los siguientes factores: severa desnutrición o enfermedades gastrointestinales, que alteran la integridad de las mucosas. Además en pacientes con diabetes, neoplasias hematológicas o anemia aplásica. Se observa con mayor frecuencia en niños. La mucormicosis intestinal usualmente es una enfermedad que progresa rápidamente que en pocos días lleva al paciente a la muerte. Esta infección se caracteriza por presentar una úlcera, con necrosis y trombosis en los vasos adyacentes, el microorganismo probablemente entra por la boca, invade la mucosa intestinal, provocando una úlcera y diseminándose a otros lados, el signo clínico más frecuente es la presencia de sangre en heces. (78).

- Mucormicosis cutánea: es una entidad rara y se presenta a nivel cutáneo y subcutáneo. Se observa sobre todo en quemaduras, donde se extiende a tejido dañado. (79).

- Mucormicosis diseminada: este tipo puede originarse de alguna de las formas anteriores, pero se observa con mayor frecuencia en pacientes profundamente comprometidos en quienes se observa infección pulmonar, se han visto un mayor número de casos en pacientes con desórdenes hematológicos; con leucemias o linfomas. (75).

#### Diagnóstico de laboratorio

- Examen de laboratorio: se realiza a partir de exudados o

secreciones nasales, lavados bronquiales y heces.

- Cultivos: son de menor importancia, ya que los hongos mucorales suelen ser flora habitual de vías respiratorias, además de que son contaminantes muy frecuentes. Medios de cultivo empleados: Sabouraud, y papa dextrosa agar.

### Tratamiento

El éxito de la terapia primordialmente depende de un pronto diagnóstico, bajo condiciones de control del proceso.

Parra y cols. (78), citan como mejor tratamiento a la anfotericina B; después de un estudio que realizaron para ver si era efectiva con diferentes tipos de mucormicosis, pero en especial de tipo intestinal en una paciente con leucemia aguda.

También es importante tener bajo control los factores del huésped: en pacientes diabéticos descompensados es importante controlar la cetoacidosis, administrando insulina. Es más difícil tener bajo control a los pacientes leucémicos o linfomatosos en los cuales se recomienda tomar medidas profilácticas, empleo de un antimicótico a bajas dosis. (3,75).

Bennett y cols. (80); proponen un tratamiento con alfa-2 interferón para pacientes con leucemia quienes presentan mucormicosis, ya que estos presentan neutropenia y monocitopenia. Citan que el interferón puede actuar directamente resolviendo la infección por efectos sobre el sistema inmune, incrementando la actividad y número de las células asesinas y T citotóxicas.

### c) Actinomicetos

= Actinomycosis =

#### Introducción

Es una enfermedad crónica, granulomatosa, producida por un actinomiceto oportunista, anaerobio. Se caracteriza por ocasionar aumento de volumen y deformación del área que afecta, presenta un exudado purulento.

#### Epidemiología

Es una infección cosmopolita pero se encuentra con mayor frecuencia en los climas templados. Los agentes causales aún no se han aislado de la naturaleza, sólo de la cavidad bucal y en la actualidad se observa con frecuencia en vagina sobre todo en mujeres que utilizan dispositivos intrauterinos.

Se consideran como factores predisponentes: falta de higiene bucal, exodoncia, caries dentales, traumatismos; son de igual importancia diabetes, y pacientes inmunosuprimidos por leucemias, linfomas y esteroides.

#### Manifestaciones clínicas

Son 3 las variedades clínicas de la actinomycosis:

- Actinomycosis cérvico-facial.
- Actinomycosis torácica o pulmonar.
- Actinomycosis abdominal.

Las 3 presentan la misma vía de entrada: endógena.

## Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico es fácil de establecer con ayuda del laboratorio. Los exámenes directos y la histopatología lo determinan con certeza, los cultivos únicamente ayudan a indicar la especie. Los estudios radiológicos son de ayuda porque determinan el ataque óseo, manifestando las lesiones pulmonares y localizan las masas tumorales en intestino. (3).

## Tratamiento

El de elección es a base de penicilinas a dosis muy altas; se recomienda el drenaje quirúrgico, junto con la quimioterapia, los tratamientos antifúngicos sistémicos no tienen acción contra la actinomicosis. Además la respuesta depende de la localización.

Como medida profiláctica se recomienda una buena higiene bucal, así como evitar las caries dentarias que propician el desarrollo de los actinomicetos. (3).



## MATERIAL Y METODOLOGIA

### 1.- Material

- Agujas de disección.
- Algodón.
- Asa bacteriológica con porta-asa.
- Asa micológica con porta-asa.
- Bisturí.
- Cajas petri de vidrio de 100 x 10 mm.
- Cinta adhesiva ( scotch ).
- Cubreobjetos de vidrio.
- Embudo de vidrio.
- Espátula de aluminio.
- Frascos viales.
- Gradillas para 50 tubos.
- Lápiz grasa.
- Matraces Erlenmeyer de 500 ml.
- Matraces Erlenmeyer de 250 ml.
- Mecheros Bunsen.
- Morteros con pistilo.
- Papel aluminio
- Papel de estrasa.
- Papel copia ( para envolturas ).
- Pipetas graduadas de 10 ml.
- Pipetas graduadas de 5 ml.
- Pipetas graduadas de 1 ml.
- Pinzas planas.
- Pinzas de depilar.
- Pinzas de gancho quirúrgicas.
- Portaobjetos de vidrio.

- Probetas de 250 ml.
- Probetas de 50 ml.
- Tapon's de hule.
- Telas de asbesto.
- Tripies.
- Tubos de ensayo de 12 x 75.
- Tubos de ensayo de 13 x 100.
- Tubos de ensayo de 16 x 150.
- Varillas de vidrio.
- Vasos de precipitados de 250 ml.
- Vasos de precipitados de 100 ml.

## 2.- Equipo

- Autoclave.
- Balanza analítica.
- Balanza granataria.
- Campana de siembra ( con extractor ).
- Estufa.
- Horno.
- Incubadora de 28 °C.
- Incubadora de 37 °C.
- Refrigerador.
- Microscopio óptico.

## 3.- Reactivos

- Acetona.
- Agar.
- Azul de Lactofenol.
- Colorante de Wright.
- Cristal violeta.
- Etanol.

- Fenol.
- Galactosa.
- Glucosa.
- Agua destilada.
- KOH, al 20%.
- Lactosa.
- Lugol.
- Maltosa.
- Metanol.
- Sacarosa.
- Safranina.
- Solución de fosfatos.
- Solución salina al 0.9% estéril.
- Suero humano.
- Tinta china.

#### 4.- Medios de cultivo.

- Agar dextrosa Sabouraud.
- Agar harina de maiz ( corn meal ) + tween 80 al 1%.
- Agar micosel.
- Agar Biggy.
- Caldo de tioglicolato.

## 5.- Metodología

### - Selección de los pacientes:

Se estudio material obtenido de 58 cadáveres adultos, de ambos sexos, que fallecieron en el Hospital General de México, en quienes se realizó autopsia y se dividieron en los siguientes grupos:

- 1) Casos con cáncer hematológico: se incluyeron pacientes con leucemia de cualquier variedad y con linfoma (Hodgkin o no Hodgkin).
- 2) Casos con cáncer no hematológico: clasificados de acuerdo al tipo de neoplasia.
- 3) Casos que fallecieron por complicaciones quirúrgicas y se clasificaron de acuerdo al tipo de cirugía.

### - Recolección de las muestras.

Los órganos estudiados fueron: sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), cerebro, esófago, pulmones, mucosa oral, estómago, intestinos, hígado, bazo, riñones, corazón, páncreas y algunos otros únicamente cuando se sospechara de invasión fúngica.

Una vez seleccionado el paciente, la toma de la muestra se hacía durante la autopsia recolectando los fluidos y fragmentos anteriormente mencionados en frascos viales que contenían solución salina al 0.9% estéril.

### - Estudio micológico.

Cada una de las muestras provenientes de los diversos órganos, se sometieron a una maceración en mortero estéril. Del macerado se practicaron los siguientes estudios:

#### a) Examen directo

- Se tomaba una asada del material macerado, colocándola en un portaobjetos, tratando de seleccionar fragmentos pequeños e los cuales se les

agregaba una gota de KOH al 20%; posteriormente se cubría con un cubre-objetos y se observaba al microscopio óptico recorriendo todos los campos primero a 10x y luego a 40x, para observar los filamentos o pseudohifas y/o blastoconidias u otras estructuras fúngicas.

#### b) Tinción de Wright

- Con el asa bacteriológica se tomó muestra macerada y se realizó un frote en un portaobjetos, el cual posteriormente se teñía con Wright.

##### Técnica de la tinción:

- Fijar las muestras con metanol hasta evaporación.
- La extensión se cubre con la solución de Wright, se tiñe de 3 a 5 min. sin dejar secar el colorante.
- Se añade una solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.2, formándose una superficie de brillo metálico.
- Pasados 5 - 7 minutos se lava la preparación con agua destilada y se deja secar la aire.
- Observar al microscopio con objetivo de inmersión.

#### c) Cultivo de material.

- Cada una de las muestras maceradas se sembraron en los siguientes medios de cultivo:

= 1 tubo de Sabouraud.

= 1 tubo de micosel (para evitar contaminación bacteriana y por hongos saprófitos).

= 1 tubo de caldo tioglicolato (para aislamiento de actinomicetos).

- Posteriormente se incubaron a 28°C, realizándose observación periódica de los mismos.

#### d) Examen macroscópico.

- Después de un promedio de 12 días de incubación, se seleccionaron

los tubos donde se observó desarrollo fúngico para tipificar el género del hongo aislado.

- Primero se realizó un examen macroscópico de la colonia en base a la siguiente observación:

- = Anverso: para observar el desarrollo y las características especiales del mismo.
- = Reverso: para observar si la colonia aislada producía pigmento o no.

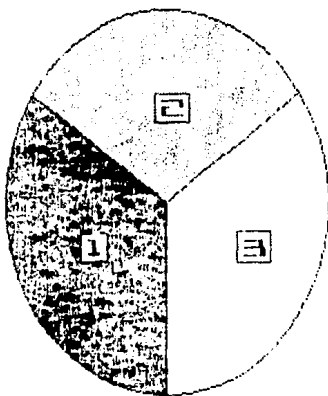
e) Examen microscópico.

Para efectuar este estudio se realizó un examen directo con azul de lactofenol de cada una de las colonias desarrolladas, para observar las características microscópicas de las mismas y continuar así con la tipificación.

## RESULTADOS

DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO SE INCORPORARON UN TOTAL DE 58 PACIENTES DE ACUERDO A LOS SIGUIENTES GRUPOS:

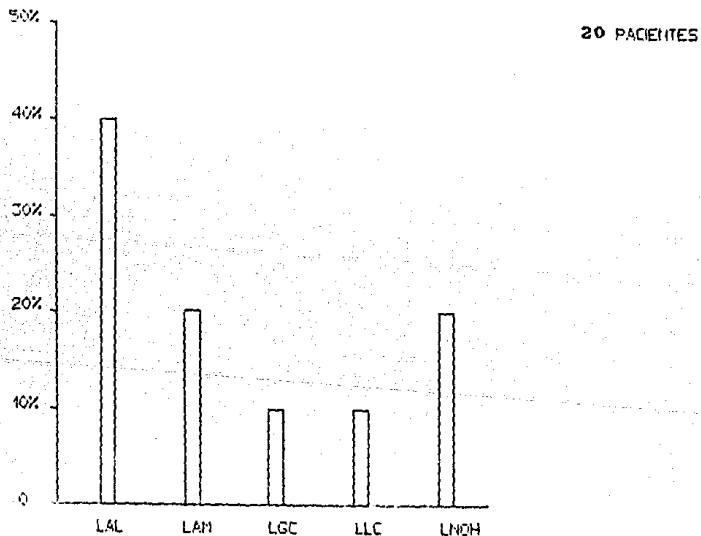
GRUPO 1).- PACIENTES CON CANCER HEMATOLÓGICO	20
GRUPO 2).- PACIENTES CON CANCER NO HEMATOLÓGICO	18
GRUPO 3).- PACIENTES CON COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS	<u>20</u>
	58 PACIENTES



# GRUPO 1: PACIENTES CON CANCER HEMATOLOGICO

LOS PACIENTES FALLECIERON POR LOS SIGUIENTES PADECIMIENTOS O SUS COMPLICACIONES INHERENTES :

- LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA	(LAL)	8
- LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICAS	(LAM)	4
- LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA	(LGC)	2
- LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA	(LLC)	2
- LINFOMA NO HODGKIN	(LNH)	4
		<hr/>





Resultados micológicos del grupo 1

Organo	Ex. directo	Frote	Sabouraud	Micosel	Tioglicolato
Boca	6'	-	8'	4'	-
Esófago	2'	-	2'	4'	-
Laringe	-	-	-	2'	-
Faringe	-	-	-	2'	-
Estómago	16'	4'	10'	6'	-
Intestino delg.	-	-	2'	-	-
Intestino grueso	-	-	2'	-	-
Hígado	-	-	4'	-	-
Bazo	-	-	2'	-	-
Riñón der.	-	-	2'	-	-
Riñón izq.	-	-	2'	-	-
Sangre	-	-	2'	-	-
L.C.R.	2'	-	2'	-	-
Cerebro der.	-	-	-	-	-
Cerebro izq.	-	-	-	-	-
Pulmón der.	-	-	-	-	-
Pulmón izq.	2'	-	2'	-	-
	2"	-	2"	-	-

Ex. directo: ' Pseudohifas y blastoconidios correspondientes a Candida sp.

" Estructuras correspondientes a Aspergillus sp.

Cultivos: ' Cultivo correspondiente a Candida sp.

" Cultivo correspondiente a Aspergillus sp.

Número de pacientes o casos: En el grupo 1 se estudiaron 20 casos y en todos obtuvimos resultados micológicos positivos, en los cuales se encontró

- 19 casos con infección por Candida sp 99%
- 1 caso con infección por Aspergillus sp 5%

Tipo de cáncer hematológico	Parasitación	Localización	
- LAL	candidosis	tgi	14
		v	2
		otros	2
- LAM	candidosis	tgi	10
		v	4
		otros	2
- LGC	candidosis	tgi	2
- LLC	candidosis	tgi	12
		otros	2
- L no H	candidosis	tgi	4
		v	4
		aspergilosis	otros

NOTA: = tgi: trayecto gastrointestinal

= v vísceras

= otros: pulmones, corazón, sangre, etc.

a) Trayecto gastrointestinal

	Examen directo	Cultivos
- Boca	6'	10' 2"
- Esófago	2'	4' 2"
- Laringe	-	2'
- Faringe	-	2'
- Estómago	16'	8' 6" 2=
- Intestino delgado	-	2"
- Intestino grueso	-	2"

b) Visceras

- Hígado	-	2' 2"
- Bazo	-	2"
- Riñón derecho	-	2'
- Riñón izquierdo	-	2' 2"

c) Otros

- Sangre	-	2*
- L.C.R.	2'	2'
- Pulmón izquierdo	2' 2"	2' 2**

Examen directo: ' Blastoconidias y pseudohifas correspondientes a Candida sp.

" Hifas correspondientes a Aspergillus sp.

Cultivos: ' Candida albicans " Candida parapsilosis = Candida krusei  
 " Candida tropicalis \* Candida stellatoidea \*\* Aspergillus sp

GRUPO 2: Pacientes con cáncer no hematológico

En este grupo se incorporaron un total de 18 pacientes, los cuales fallecieron por diversos tipos de cáncer pero diferentes al hematológico.

Organos	Ex. directo	Frote	Sabouraud	Micosel	Tioglicolato
Boca	8'	-	8'	4'	-
Esófago	10'	-	14'	8'	-
Laringe	-	-	-	-	-
Estómago	4'	-	10'	8'	-
Hígado	-	-	4'	-	-
Bazo	-	-	4'	-	-
Riñón der.	-	-	4'	2'	-
Riñón izq.	-	-	2'	2'	-
Sangre	2'	-	2'	2'	-
L.C.R.	-	-	-	-	-
Cerebro der.	-	-	-	-	-
Cerebro izq.	-	-	-	-	-
Pulmón der.	2"	-	2'	2'	-
Pulmón izq.	4"	-	4"	4"	-

Ex. directo: ' Estructuras correspondientes a Candida sp

" Estructuras correspondientes a Aspergillus sp

Cultivos: ' Cultivo correspondiente a Candida sp

" Cultivo correspondiente a Aspergillus sp

a) Trayecto gastrointestinal

	Examen directo	Cultivos
- Boca	8'	8' 2= 2"
- Esófago	10'	18' 4"
- Estómago	4'	12' 4= 2"

b) Vísceras

- Hígado	-	4"
- Bazo	-	2* 2=
- Riñón der.	-	2' 4=
- Riñón izq.	-	4=

c) otros

- Sangre	2'	4'
- Pulmón der.	4"	4**
- Pulmón izq.	4"	8**

Ex. directo : ' Blastoconidios y/o pseudohifas correspondientes a Candida sp.

" Hifas correspondientes a Aspergillus sp.

Cultivos: ' Candida albicans = Candida stellatoidea  
 " Candida parapsilosis " Candida tropicalis  
 \* Candida krusei \*\* Aspergillus sp

## COMENTARIOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

De los 3 grupos de casos que se estudiaron, en cada uno de estos se intentó reunir un número equitativo, para poder realizar una mejor comparación de resultados, la cual se efectuó principalmente entre el grupo 1 (casos con cáncer hematológico) y el grupo 2 (casos con cáncer no hematológico), considerando al grupo 3 (casos con complicación quirúrgica) como grupo control.

En los casos con cáncer hematológico se estudiaron más con leucemia aguda que de otra clase, además de que estos pacientes fueron analizados en mayor porcentaje, presentaron mayor frecuencia en infecciones fúngicas, lo que se atribuye a que este tipo de enfermos presentan mayores alteraciones inmunológicas en el curso de su enfermedad, además de que los tratamientos quimioterapéuticos que reciben son más intensos y por tiempo prolongado.

En los casos con cáncer no hematológico (grupo 2), no se tuvo un control acerca de la administración de medicamentos antineoplásicos, antibacterianos o antifúngicos, como sucedió en los pacientes con cáncer hematológico (grupo 1), por lo que en el grupo 2 se observó una mayor frecuencia en infecciones fúngicas. El grupo de casos con complicación quirúrgica (grupo 3), únicamente presentó parasitación de tipo bacteriano.

El trayecto gastrointestinal, en el grupo 1 y 2, fué el sitio con un porcentaje más alto de infección, lo que se atribuye, a que las funciones se alteran como consecuencia de los tratamientos quimioterapéuticos aplicados.

Debido a que los pacientes en estudio tienen un mecanismo de defensa inmunológico deficiente por la enfermedad misma, o por todos los tratamientos antineoplásicos que reciben, observamos que los órganos que no se encontraban propensos a infección, presentaron resultados positivos para hongos como ejemplos tenemos: sangre, L.C.R. y cerebro.

Las especies fúngicas que se observaron en ambos grupos fueron Candida sp y Aspergillus sp, presentándose con mayor frecuencia tanto en el grupo 1 como en el grupo 2 la candidosis seguida de la aspergilosis.

En general, las infecciones por oportunistas fueron las más frecuentes debido a que los pacientes estaban inmunocomprometidos.

## CONCLUSIONES

- Los grupos (\*\*) 1 y 2 presentaron parasitaciones fúngicas similares, mientras que en el grupo 3, prácticamente no se tuvo.
- El tipo de infección fúngica que más predominó, tanto en el grupo 1, como en el 2, fueron la candidosis, seguida de aspergilosis.
- El grupo 3 considerado como grupo control, no presentó infecciones fúngicas, únicamente bacterianas, que no fueron tipificadas en este estudio.

(\*\*) Grupo 1: Casos con cáncer hematológico.

Grupo 2: Casos con cáncer no hematológico.

Grupo 3: Casos con complicación quirúrgica.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Richardson, M.D. and Warnock, D.W. (1982): Mechanisms of resistance to fungal infection in the non-compromised host. John Wiley and Sons Ltd. 1: 1-28.
- 2.- Dracon, J.W. (1988): Introducción a la Micología Moderna. Editorial Limusa, México, D.F.
- 3.- Bonifaz, A. (1990): Micología Médica Básica. Editorial Médex Cervantes, México, D.F.
- 4.- Alfred, P.F. y cols. Tratado de neumología. Ed. McGraw Hill Doyma. (1983). Vol II; Cap. 92: 971-983.
- 5.- Warnock, D.W. (1982): Immunological and other defects predisposing to fungal infection in the compromised host. John Wiley and Sons Ltd. 2: 29-47.
- 6.- Radentz, W.H. (1989): Opportunistic fungal infections in immunocompromised hosts. J. Am. Acad. of Dermatol. 6(20): 989-1003.
- 7.- Kirkpatrick, Ch. H. (1984): Host factors in defense against fungal infections. Am. J. Med. 30: 1-12.
- 8.- Vázquez, J.E. y cols. (1988): Comportamiento de las infecciones micóticas en pacientes oncohematológicos. Rev. Med. Hosp. Gral. de México, S.S.A. 2(51): 77-84.
- 9.- Jaffe, J.P. and Maki, D.G. (1981): Lung biopsy in immunocompromised patients. Cáncer. 48: 1144-1153.

- 10.- Cohen, M.S. (1981): Fungal infection in chronic granulomatous disease. *Am. J. of Med.* 71: 59-66.
- 11.- Baghian, A. and Lee, K.W. (1988): Role of activated macrophages in resistance to systemic candidosis. *J. of Leuk. Biol.* 44: 166-171.
- 12.- Sandford, G.R.; Metz, W.G.; Wingard, J.R.; Charache, P. and Saral, R. (1980): The value of fungal surveillance cultures as predictors of systemic fungal infection. *J. of Infect. Dis.* 142(4): 503-509.
- 13.- Stobo, J.D.; Sigrun, P.; Van, Scoy, R.E. and Hermans, P.E. (1976): Suppressor Thymus-derived lymphocytes in fungal infection. *J. of Clin. Inv.* 57: 319-328.
- 14.- Bodey, G.P.; Middleman, E.; Umsawadi, T. and Rodriguez, V. (1972): Infection in cancer patients. *Cancer* 29(6): 1697-1701.
- 15.- Gold, J.W. (1984): Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease. *Am. J. of Med.* 76: 458-463.
- 16.- Bodey, G.P. (1986): Infections in patients cancer. *Am. J. of Med.* 81(suppl 1A): 11-26.
- 17.- Meunier-Carpentier, F. (1984): Chemoprophylaxis of fungal infections. *Am. J. of Med.* 76: 652-656.
- 18.- Bodey, G.P. (1985): Fungal infection and fever of unknown origin in neutropenic patients. *Am. J. of Med.* 80(suppl. 5C): 112-119.

- 19.- Schimpff, S.C. (1986): Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. *Am. J. of Med.* 80(suppl. 5C): 13-20.
- 20.- Lehrer, R.I. and Cline, M.J. (1971): Leukocyte candidacidal activity and resistance to systemic candidiasis in patients with cancer. *Cancer.* 27: 1211-1217.
- 21.- Singer, C.; Kaplan, M.H. and Armstrong, D. (1977): Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease: A study of 354 cases, *Am. J. of Med.* 62: 731-742.
- 22.- Bodey, G.P. (1984): Candidiasis in cancer patients. *Am. J. of Med.* Oct. 30: 13-19.
- 23.- Hersh, E.M.; Gutterman, J.U. and Mavligit, G.M. (1976): Anergia in cancer patients. *Int. J. of Derm.* 15(2): 112-120.
- 24.- Bodey, G.P. (1966): Fungal infections complicating acute leukemia. *J. Chron. Dis.* 19: 667-687.
- 25.- Mirsky, H.S. and Cuttner, J. (1972): Fungal infection in acute leukemia. *Cancer.* 30(2): 348-352.
- 26.- Gruhn, J.G. and Sanson, J. (1963): Mycotic infections in leukemic patients at autopsy. *Cancer.* 16(1): 61-73.
- 27.- Bodey, G.P. (1985): Candidiasis in cancer patients. *Am. J. of Med.* Candidiasis symposium, 30: 15-19.
- 28.- Eizdinli, E.Z.; O'Sullivan, D.; Wasser, L.P.; Kim, U. and Stutzman, L. (1979): Oral amphotericin for candidiasis in patients with hematologic neoplasms. *JAMA.* 242(3): 258-260.

- 29.- Bodey, G.P.; Rodriguez, V.; Chang, H.Y. and Narboni, G. (1978):  
Fever and infection in leukemic patients. *Cancer*, 41: 1610-1622.
- 30.- Rodriguez, V.; Burgess, M. and Bodey, G.P. (1973): Management of  
fever of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. *Cancer*, 32(4): 1007-1012.
- 31.- Pennington, J.E.; and Feldman, N.T. (1977): Pulmonary infiltrates  
and fever in patients with hematologic malignancy. *Am. J. of Med.*  
62: 581-587.
- 32.- Robertson, M.J. and Larson, R.A. (1988): Recurrent fungal pneumo-  
nias in patients with acute nonlymphocytic leukemia undergoing  
multiple courses of intensive chemotherapy. *Am. J. of Med.* 84:  
233-239.
- 33.- Bodey, G.P.; Powell, R.D.; Hersh, E.M.; Yeterian, A. and Freireich,  
E.J. (1966): Pulmonary complications of acute leukemia. *Cancer*,  
19(6): 781-793.
- 34.- Hersh, E.M.; Bodey, G.P.; Nies, B.A. and Freireich, E.J. (1965):  
Causes of death in acute leukemia. *JAMA*. 193(2): 105-109.
- 35.- Chang, H.Y.; Rodriguez, V.; Narboni, G.; Bodey, G.P.; Luna, M.A.  
and Freireich, E.J. (1976): Causes of death in adults with acute  
leukemia. *Medicine*. 55(3): 259-268.
- 36.- Degregorio, M.W.; Lee, W.M.; Linker, Ch.A.; Jacobs, R.A. and  
Ries, C.A. (1982): Fungal infections in patients with acute  
leukemia. *Am. J. of Med.* 73: 543-548.

- 37.- Estey, E.; Maksymiuk, A.; Smith, T.; Fainstein, V. and Bodey, G.P. (1984): Infection prophylaxis in acute leukemia. Arch. Intern. Med. 144: 1552-1558.
- 38.- DeGregorio, M.W.; Lee, W.M. and Ries, C.A. (1982): Candida infections in patients with acute leukemia: Ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. Cancer. 50(12): 2780-2784.
- 39.- Bodey, G.P.; Nies, B.A.; Mohberg, N.R. and Freireich, E. J. (1964): Use of gamma globulin in infection in acute-leukemia patients. JAMA. 190(13): 73-76.
- 40.- Shepp, D.E.; Klosterman, A.; Siegel, M.S. and Meyers, J.D. (1985): Comparative trial of ketoconazol and nystatin for prevention of fungal infection in neutropenic patients treated in a protective environment. J. of Infect. Dis. 152(6): 1257-1263.
- 41.- Hansen, R.M.; Reinerio, N.; Schrie, P.G.; Abrams, R.A. and Ritch, P.S. (1987): Ketoconazole in the prevention of candidiasis in patients with cancer. Arch. Intern. Med. 147: 710-712.
- 42.- Yeo, E.; Alvarado, T.; Fainstein, V. and Bodey, G.P. (1985): Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with clotrimazol. J. of clin. Onc. 3(12): 1668-1671.
- 43.- Cuttner, J.; Troy, K.M.; Funaro, L.; Brenden, R. and Bottone, E.J. (1986): Clotrimazole treatment for prevention of oral candidiasis in patients with acute leukemia undergoing chemotherapy. Am. J. of Med. 81: 771-774.

- 44.- Aviles, A. (1987): Clotrimazole treatment for prevention of oral candidiasis in patients with acute leukemia undergoing chemotherapy. Am. J. of Med. 82: 867-868.
- 45.- Bagdade, J.D. (1976): Infection in diabetes: Predisposing factors, Postgraduate Medicine. 59(1): 160-164.
- 46.- Regalado, A.S.; Higuera, R.F.; Garcia, R.J. e Hidalgo, L.H. (1989): Diabetes mellitus e infecci3n. Rev. Med. Hosp. Gral. Mex. 52(1): 7-12.
- 47.- Jones, L.M.; Aldred, M.J.; Walker, D.M. and Hayes, T.M. (1981): Candida infections and populations of Candida albicans in mouths of diabetics. J. Clin. Pathol. 34: 706-711.
- 48.- Fromling, R.A.; Abruzzo, G.K. and Giltinan, D.M. (1987): Candida tropicalis infection in normal, diabetic and neutropenic mice. J. of Clin. Microb. 25(8): 1416-1420.
- 49.- Cech, P.; Stalder, H.; Widmann, J.; Rohner, A. and Miescher, P.A. (1979): Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with Candida albicans liver abscess. Am. J. of Med. 66: 149-153.
- 50.- Winston, D.J.; Meyer, D.V.; Gale, R.P. and Young, L.S. (1978): Further experience with infection in bone marrow recipients. Transplantation proceedings. 10: 247-254.
- 51.- Clift, R.A. (1984): Candidiasis in the transplant patients. Am. J. of Med. 30: 34-37.

- 52.- Hann, I.M.; Corringham, R.; Keaney, M. ; Noone, P. and Fox, J.  
(1982): Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. The Lancet. April 10; 826-829.
- 53.- Seeling, M.S. and Kozinn, P.J. (1982): Clinical manifestation and management of candidosis in the compromised patient. John Wiley and Sons Ltd, 3: 49-88-92.
- 54.- Montes, L.F. and Wilborn, W.H. (1985): Fungus-Host relationship in candidiasis. Arch Dermatol. 121: 119-124.
- 55.- Midgley, G. and Clayton, Y.M. (1972): Distribution of dermatophytes and Candida spores in the environment. British J. of Dermatol. 86 (suppl.8): 69-77.
- 56.- Dreizen, S. (1984): Oral candidosis. Am. J. of Med. Oct. 30: 28-33.
- 57.- Ginsburg, C.H.; Braden, G.L.; Tauber, A.I. and Trier, J.S. (1981): Oral clotrimazole in the treatment of esophageal candidiasis. Am. J. of Med. 71: 891-895.
- 58.- Trier, J.S. and Bjorkman, D.J. (1984): Esophageal, gastric and intestinal candidiasis. Am. J. of Med. Oct. 30: 39-43.
- 59.- Aronson, I.K.; Rieger, Ch, H.; Soltard, K.; Tkalcevic, V.; Lorincz, A.L. and Matz, G. (1979): Late onset chronic mucocutaneous candidiasis with lymphoma and specific serum inhibitory factor. Cancer. 43: 101-108.

- 60.- Hay, R.J. and Clayton, Y.M. (1988): Fluconazole in the management of patients with chronic mucocutaneous candidosis, *British J. of Dermatol.* 119: 683-685.
- 61.- Eras, P.; Goldstein, M.J. and Sherlock, P. (1972): Candida infection of the gastrointestinal tract. *Medicine.* 51(5): 367-379.
- 62.- Kirkpatrick, Ch.H. and Windhorst, D.B. (1979): Mucocutaneous candidiasis and thymoma. *Am. J. of Med.* 66: 939-945.
- 63.- Merz, W.G.; Evanz, G.L.; Shadomy, S.; Anderson, S.; Kaufman, L. and Kozin, P.J. (1977): Laboratory evaluation of serological test for systemic candidiasis. *J. of Clin. Microb.* 5: 596-603.
- 64.- Medoff, G. (1987): Controversial areas in antifungal chemotherapy: Short-course and combination therapy with amphotericin B. *Rev. of Infect. Diseas.* 9(2): 403-407.
- 65.- Hughes, W.T.; Bartley, D.L.; Patterson, G.G. and Tufenkaji, H. (1983): Ketoconazole and candidiasis: A controlled study. *J. of Infect. Diseas.* 147(6): 1060-1063.
- 66.-Quintiliani, R.; Owens, N.J.; Quercia, R.A.; Klimek, J.J. and Nightingale, Ch. H. (1984): Treatment and prevention of oropharyngeal candidiasis. *Am. J. of Med.* Oct. 30: 44-48.
- 67.- Hay, R.J. (1982): Clinical manifestations and management of cryptococosis in the compromised patient. *John Wiley and Sons Ltd.* 4: 93-117.
- 68.- San Felice, F. (1984): *Annali d'Igiene Sperimentale*, 5, tomado de Ref. (57).



- 69.- Warren, R.E. and Warnock, D.W. (1982): Clinical manifestations and management of aspergillosis in the compromised patient. John Wiley and Sons Ltd. 5: 119-153.
- 70.- Meyer, R.D.; Young, L.S.; Armstrong, D. and Yu, B. (1973): Aspergillosis complicating neoplastic disease. Am. J. of Med. 54: 6-15.
- 71.- Aisner, J.; Schimpff, S.C.; Bennett, J.E.; Young, V.M. and Wiernik, P.H. (1976): Aspergillus infections in cancer patients JAMA. 235(4): 411-412.
- 72.- Libshitz, H.I. and Pagani, J.J. (1981): Aspergillosis and mucormycosis: two types of opportunistic fungal pneumonia. Radiology. 140: 301-305.
- 73.- Fisher, B.D.; Armstrong, D.; Yu, B. and Gold, J.W. (1981): Invasive Aspergillosis: progress in early diagnosis and treatment. Am. J. of Med. 71: 571-577.
- 74.- Gefter, W.B.; Albelda, S.M.; Talbot, G.H.; Gerson, S.L.; Cassileth, P.A. and Miller, W.T. (1985): Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia. Radiology. 157: 605-610.
- 75.- Wong, B. and Armstrong, D. (1982): Clinical manifestations and management of mucormycosis in the compromised patient. John Wiley and Sons Ltd. 6: 155-185.
- 76.- McHulty, J.S. (1982): Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. Laryngoscope. 92: 1140-1143.

- 77.- Oakley, L.A.; Fisher, J.F. and Dennison, J.H. (1986): Bread mold infection in diabetes: the life-threatening condition of rhinocerebral zygomycosis. *Postgraduate medicine*. 80(2): 93-100.
- 78.- Parra, R.; Arnau, E.; Julia, A.; López, A.; Nadal, A. and Allende, E. (1986): Survival after intestinal mucormycosis in acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 58: 2717-2719.
- 79.- Bateman, C.P.; Umland, E.T. and Becker, L.E. (1983): Cutaneous zygomycosis in a patient with lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 8: 890-894.
- 80.- Bennett, Ch.L.; Westbrook, C.A.; Gruber, B. and Golomb, H. M. (1986): Hairy cell leukemia and mucormycosis: treatment with alpha-2 interferon. *Am. J. of Med.* 81: 1065-1067.