

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SERVICIO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INCREMENTO EN LA FRECUENCIA DE ASPERGILOSIS
COMO CAUSA DE MUERTE EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
HEMATOLOGO
PRESENTA:

DRA. NATIVIDAD/NERI MUÑOZ



IMSS

MEXICO, D. F.

1997

2000

808292



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Doctor

NIELS H. WACHER RODARTE

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Doctor

JAVIER PIZZUTO CHAVEZ

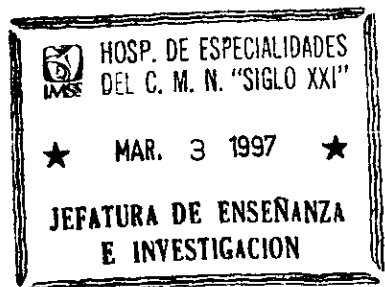
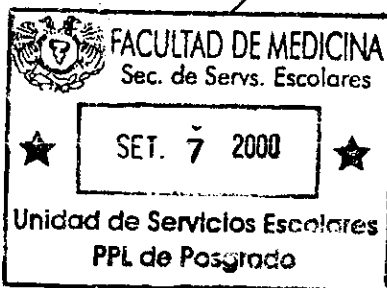
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Doctora

SUSANA GUERRERO RIVERA

ASESORA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DEDICATORIA

A mis Padres :

Pedro y Clara, por su apoyo incondicional en todo sentido y para que sigan conmigo en el inicio de ésta nueva época.

A mis hermanos

Pedro y Abraham, por su cariño y apoyo.

A DIOS

Por la bendición que me dió al tener esta familia y por las oportunidades que me ha brindado en esta vida

AGRADECIMIENTO

Con cariño y admiración al:

Doctor LUIS BUTRON PEREZ

Médico de Base del servicio de Patología por su valiosa cooperación, sin la cual éste estudio no hubiera sido posible.

Con admiración al:

Doctor Javier Pizzuto Chávez

Jefe del servicio de Hematología

A mis maestros:

Dra. Cecilia Guillen Mariscal
Dr. Luis Antonio Meilón García
Dra. Elizabeth Sanchez Valle
Dr. Enrique Gómez Morales
Dr. Guillermo Gutiérrez Espíndola
Dra. Laura Gutiérrez Alamillo.
Dra. Cynthia S. Gómez Cortés
Dr. Fernando Pérez Rocha
Dra. Virginia Peña Hernández

Por su paciencia y valiosas enseñanzas

Especialmente a:

Doctora Susana Guerrero Rivera

Por su apoyo, esmero y dedicación incondicional para orientarme en la realización de éste trabajo y por regalarme parte de su experiencia profesional.

Doctor Gabriel Chávez Sánchez

Por su amistad y enseñanzas

Doctor Manuel Morales Polanco

Por su sabiduría y consejos.

A mis compañeros

René, Noé y Sergio por su amistad y todas las vivencias que nunca olvidaré.

INTRODUCCION

La proporción de pacientes con cáncer quienes desarrollan infecciones micóticas se ha incrementado dramáticamente en las últimas tres décadas. La mayoría de éstas infecciones ocurre en pacientes con leucemia aguda y en los que se someten a transplante de médula ósea. Antes de encontrarse disponibles los agentes antibacterianos, menos del 5% de los pacientes con leucemia aguda morían por infección micótica, con los avances que se han tenido con el uso de éstos, especialmente los de amplio espectro y los avances de tratamiento cada vez más agresivos, con dosis mayores de quimioterapia que provocan una neutropenia mas intensa y prolongada, la mortalidad se ha incrementado hasta un 40% en algunas instituciones¹.

Aunque el inicio de la neutropenia por sí misma es el signo mas importante que contribuye para el desarrollo de infección en los pacientes, se ha observado una relación directa entre el número de granulocitos circulantes ($< 0.5 \times 10^9/L$ y más grave $< 0.1 \times 10^9/L$) y la duración de la neutropenia como causa de infección letal. Algunos pacientes muestran además alteración en la función fagocitaria y en la respuesta inmune humoral y celular con el uso de quimioterapia².

Normalmente, el tubo digestivo se encuentra colonizado por bacterias gram-negativo y por *Cándida sp.*, éstos representan un foco latente de infección de donde emigran los microorganismos a través de la mucosa que ha sido denudada con la quimioterapia o radioterapia. El uso de catéteres también representa una fuente importante de bacterias y hongos que pueden condicionar infecciones graves en los pacientes con cáncer³.

La hipótesis más aceptada es que la infección proviene del mismo paciente, aunque el uso de medidas preventivas ambientales como el lavado de manos y aislamiento inverso, así como el flujo laminar han disminuido la frecuencia de infecciones. Algunos autores apoyan el uso de antibióticos profilácticos, contra gérmenes gram negativos, sin embargo existe aún controversia. Los argumentos en contra de su uso, son la emergencia de cepas resistentes y sobreinfección por gérmenes más agresivos. Por otro lado se informa del incremento de infecciones producidas por bacterias gram positivos en pacientes con antecedente de haber recibido antibióticos profilácticos.

Debido a que las infecciones bacterianas han sido controladas con la administración temprana de antibióticos empíricos, la infección micótica ha pasado a ocupar un importante lugar en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer ⁴. Los gérmenes que con mayor frecuencia producen micosis oportunistas son *Cándida spp.* y *Aspergillus spp.* así como *Phycomycetes*.

Recientemente, organismos tales como: *Fusarium spp.*, *Corvularia spp.*, *Trichosporon spp.*, y otros hongos los cuales previamente habían sido solo motivo de contaminación, han empezado a colonizar y ser reconocidos como patógenos. Se ha documentado una incrementada incidencia de infecciones micóticas en varias instituciones. La incidencia de *Cándida* nosocomial en hemocultivos a partir de 1980 a 1990 excedió a la infección por enterobacterias como *Pseudomona spp.* y *Enterococcus spp.* en algunos centros ⁵.

En el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) se detectó un incremento del 31% en episodios de fungemia por año, un 75% más fué reportado en pacientes con linfoma y 95% más en tumores sólidos, aunque en pacientes con leucemia aguda de novo hubo solo 50% ó menos de episodios de fungemia en los últimos 10 años ^{6,7}

Es importante que cada institución de salud, especialmente si atienden pacientes con factores de riesgo para infecciones micóticas, como son los pacientes con cáncer e Inmunosuprimidos cuenten con estudio de su flora patógena para su tratamiento específico.

Como se mencionó, uno de los factores predisponentes para el desarrollo de infección micótica son la neutropenia y la duración de ésta, sin embargo, el daño en mucosas por quimioterapia, infección viral, uso de corticoesteroides, uso de catéteres, nutrición parenteral total y antibióticos de amplio espectro pueden influir para convertir al individuo en un huésped inmunocomprometido¹, entendiéndose por ésto al sujeto que tiene un riesgo incrementado de desarrollar infección debido a ruptura o deficiencia de sus mecanismos de defensa . La principal deficiencia que predispone a infección a los pacientes con cáncer son:

1. Granulocitopenia asociado usualmente con daño a las barreras anatómicas que limitan la penetración de los microorganismos, especialmente las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio, así como la función mucociliar
2. Disfunción inmune celular
3. Deficiencia inmune humoral
4. Esplenectomía
5. Defectos mecánicos asociados con catéteres urinarios e intravasculares.

La enfermedad subyacente así como la presencia de éstos factores van a determinar el tipo de infección ^{8,9}.

El medio ambiente puede ser también propicio para la infección micótica, especialmente la producida por *Aspergillus*, el cual abunda en sitios de construcción, en las instalaciones de climas artificiales y es también rápidamente aislado de plantas, vegetales, comida y agua.

La candidosis es la infección micótica más frecuente reportada, la *Cándida albicans* es la especie dominante, se ha aislado en aproximadamente 51% de los pacientes con cáncer. Recientemente, especies no *albicans* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *Torulopsis glabrata*) han incrementado su frecuencia y han emergido como patógenos importantes.

En el pasado, *Cándida albicans* se observó con igual frecuencia en pacientes con tumores sólidos y enfermedades hematológicas. En algunos estudios se observó un incremento en pacientes con tumores sólidos y se aisló un 33% de los hematológicos. La segunda especie más importante es la *Candida tropicalis* y es a menudo encontrada en pacientes con neoplasias hematológicas especialmente en leucemias, ésta se asocia fuertemente con la neutropenia y como la *C. albicans* puede asociarse con fenómenos embólicos. La *C. parapsilosis* ocurre más a menudo en pacientes con tumores sólidos y se asocia al uso de catéteres (catéter venoso central) y a nutrición parenteral total. El *T. glabrata* raramente ocurre en enfermedades hematológicas, se asocia a catéteres y cirugía abdominal. El uso incrementado de azoles quizá juega un papel importante en el aumento de la incidencia de *C. krusei* y *T. glabrata* debido a que éstos organismos son resistentes¹⁰.

En los pacientes neutropénicos el espectro de la candidosis diseminada ha cambiado, se ha visto un incremento en las formas crónicas¹⁰. La candidosis diseminada aguda generalmente tiene un corto tiempo de evolución y se manifiesta con lesiones cutáneas, fungemia y algunas veces choque. La candidosis diseminada crónica conocida también como candidosis hepatoesplénica se ve a menudo en pacientes con neoplasias hematológicas posterior a la

recuperación de la mielosupresión.

Los pacientes presentan fiebre persistente sin respuesta a antibióticos. El diagnóstico se realiza mediante estudios de gabinete que incluyen ultrasonido y tomografía computada en los que se pueden observar abscesos en hígado, bazo y riñón con la mencionada imagen de "ojos de buey". La enfermedad diseminada es difícil de tratar, solo el 50% de los pacientes responden a anfotericina B con o sin 5-fluocitosina, hay algunos reportes de que el fluconazol puede ser útil ^{11,12}.

El *Aspergillus* spp. se encuentra en el medio ambiente y es aislado de plantas, vegetales y agua, son adquiridos primariamente a través del tracto respiratorio y causa neumonía necrotizante, infartos hemorrágicos pulmonares y bronconeumonía alérgica. Se consideraba una rara causa de infección en los pacientes inmunosuprimidos pero se ha reportado una incrementada frecuencia en los últimos 20 años ¹³. Un estudio de autopsias realizado en el MSKCC entre 1951 y 1973 mostró 30 casos. 93 fueron detectados entre 1964 y 1971 y otros 91 entre 1971 y 1976 ^{6,7}. A la colonización del tracto respiratorio por *aspergillus* le sigue la enfermedad invasiva, cuando existen factores predisponentes necesarios particularmente por el uso de corticoesteroides. En los pacientes con leucemia que reciben quimioterapia la forma más común de presentación es la aspergilosis aguda invasiva, encontrándose más frecuentemente *A. fumigatus* y *A. flavus* ¹⁴.

Debido a que muchas infecciones micóticas son indetectables ante mortem, ya que los estudios diagnósticos son inespecíficos para establecer su diagnóstico, la mayoría de la información con respecto a la frecuencia de éstas infecciones ha sido adquirida de estudios de necropsia y éstos corresponden a reportes realizados en hospitales de Estados Unidos. Muy poco se conoce sobre la frecuencia de estas infecciones en pacientes con cáncer en

otras áreas del mundo¹⁵ incluyendo México, se tiene una impresión general de que su frecuencia es también incrementada.

El objetivo del presente estudio fue investigar la causa de muerte en los pacientes con enfermedades hematológicas .

MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre enero de 1987 y diciembre de 1991.

Se revisaron los expedientes de autopsia en pacientes con enfermedades hematológicas proporcionados por el servicio de Patología. Se anotaron las causas de muerte tanto clínica como los resultados de autopsia de acuerdo a los siguientes criterios.

CRITERIOS HISTOPATOLOGICOS DE CAUSA DE MUERTE:

1. La infección se consideró causa de muerte cuando se encontró en órganos vitales alteraciones compatibles con ella o bien los datos siguientes:
 - a) Hemocultivos positivos obtenidos durante los últimos 7 días de vida del paciente con evidencia clínica de infección.
 - b) Cultivos positivos obtenidos de cavidades derechas del corazón durante la necropsia
 - c) Pacientes que habían mostrado evidencia o síntomas de infección antes de la muerte con demostración histológica de infección en la necropsia.

2. La hemorragia se consideró causa de muerte cuando se encontró en un solo órgano vital o bien hemorragia generalizada.

Los resultados obtenidos fueron comparados con un grupo historico.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 119 expedientes de necropsia, 60 mujeres y 59 hombres, con un promedio de edad de 44 años (15-89). Los diagnósticos hematológicos se encuentran en el tabla 1. 20 casos correspondieron a diagnósticos no tumorales y 99 tumorales, de estos, 79 correspondieron a leucemia. Los diagnósticos histopatológicos se encuentran en la tabla 2.

La incidencia de infección en general en el grupo fué de 52/119 (43%) y de éstas la ocasionada por hongos se encontró en 30/119 (25.2%).

En el subgrupo de infecciones, las micosis ocuparon el primer lugar 30/52 (57%) y de éstas, el gérmen más frecuente fué el *Aspergillus* spp. en 18/30 (60%), la *Cándida* spp se encontró en 11/30 (36%) y la *Mucormicosis* 3/52 (5.7%) (tabla 3)

En 25 casos la causa de muerte no fué determinada anatómicamente, 12 fueron atribuidos a actividad tumoral, 4 por diabetes mellitus descompensada, 2 hepatitis no viral, 1 insuficiencia renal y 1 insuficiencia respiratoria. En 5 no fué posible encontrar causa alguna.

En el estudio comparativo con el grupo histórico se encontró una disminución en las Infecciones bacterianas del 47 al 15% y un incremento en la frecuencia de micosis del 13 al 25% con un incremento significativo en la infección por *aspergillus* del 4 al 15% (tabla 4). Es importante mencionar que la incidencia de muertes por hongos con respecto a otros países fué similar (tabla 5).

En cuanto a hemorragia observamos que hubo una disminución entre los años de 1976 a 1981 del 40 al 19 % y en nuestro estudios se encontró un incremento del 33 % (tabla 6)

TABLA 1.

DIAGNOSTICOS CLINICOS DE LOS ESTUDIOS DE NECROPSIA

Diagnósticos	Número
NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS	99
Leucemia no linfooblástica	38
Leucemia linfooblástica	31
Enfermedad de Hodgkin	01
Leucemia granulocítica crónica	08
Linfoma	13
Leucemia aguda	02
Mieloma múltiple	01
Mielodisplasia	05
ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS NO NEOPLASICAS	20
Púrpura trombocitopénica	06
Anemia aplástica	14

TABLA 2.

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO EN ESTUDIOS DE NECROPSIA

DIAGNOSTICO	NUMERO
I. INFECCIONES	48
Bronconeumonía	27
Enterocolitis necrosante	10
Septicemia	08
Absceso hipofaríngeo	01
Citomegalovirus	01
Tuberculosis	01
Leptomeningitis aguda	01
Fiebre reumática aguda	01
Colecistitis aguda	01
II. HEMORRACIA	41
Cerebral	14
Pulmonar	11
Aguda	08
Tubo digestivo	02
Suprarrenal	01
Faringe	01
Tampona de CID	01
Aurícula derecha	01
III. TROMBOSIS	01

TABLA 3.

AGENTES INFECCIOSOS EN LOS ESTUDIOS DE NECROPSIA

AGENTES INFECCIOSOS	NUMERO	%
I. HONGOS	30	57
Aspergillus spp.	18	60
Cándida spp.	11	36
Aspergillus + Cándida	09	30*
Mucor	01	4
II. BACTERIAS	18	34.6
Micobacterias	01	5.5
III. VIRUS	03	5.8
IV. PARASITOS	01	2
TOTAL	52	100

* En 9 casos se encontró tanto Cándida como Aspergillus, se anotaron por separado pero en un 30% del total de micosis se dio la combinación mencionada.

TABLA 4.

**FRECUENCIA DE INFECCIONES MICOTICAS POR NECROPSIA EN
PACIENTES HEMATOLOGICOS HE CMNSXXI 1969-1991**

AGENTE CAUSAL	1969-1975*	1969-1981**	1987-1991
Bacterias		105 (47%)	18 (15%)
Hongos	56 (13%)	15 (7%)	30 (25%)
Cándida	36 (8%)	10 (4%)	11 (9%)
Aspergillus	15 (4%)	4 (2%)	18 (15%)
Mucor	5 (1%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)

* González M.A. Patología 1978;16:16

** Avilés M.A. Rev Inv Clín 1983;35:33

TABLA 5.

**FRECUENCIA DE INFECCIONES MICOTICAS POR AUTOPSIA EN PACIENTES HEMATOLOGICOS
REPORTADOS EN LA LITERATURA**

PAISES	AUSTRIA*	BELGICA*	CANADA*	ALEMANIA*	ITALIA*	JAPON*	INGLATERRA*	MEXICO CMN SXXI
TOTAL DE CASOS	179	47	24	108	120	74	45	119
%	17	28	25	21	42	42	33	25

* Bodey G. Fungal Infections in Cancer Patients: An international Autopsy Survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:99

* Casos reportados de 1980-1988.

♣ Casos reportados de 1987-1991

DISCUSION

Las Infecciones por hongos oportunistas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer, especialmente en las neoplasias malignas hematológicas. Durante la evolución de los tratamientos de este tipo de pacientes se ha visto un incremento en su incidencia .

Desde la publicación de Baker en 1962⁷, se señalaba ya que la neutropenia que presentaban los pacientes leucémicos, unida a la acción de las drogas empleadas en el tratamiento, debían ser factores importantes en la génesis de las micosis oportunistas. Actualmente no hay duda al respecto, y las causas del desequilibrio de la relación huésped parásito en favor de éste último, se han encontrado en un estado de inmunosupresión parcial de grado variable que afecta particularmente a los enfermos con padecimientos hematológicos graves.

En particular, uno de los mecanismos de defensa más afectado, es la fagocitosis, múltiples estudios al respecto han demostrado que además de la acción inhibitoria de los corticoesteroides y los tóxicos de la médula ósea, ejercen un papel muy importante en la actividad fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares, en determinadas fases de la evolución del padecimiento; por ejemplo, se ha demostrado que durante las crisis blásticas, los neutrófilos sufren una incapacidad intrínseca para destruir *C. albicans* fagocitada , y además responden débilmente a los estímulos quimiotácticos.; por otra parte, cuando la crisis blástica es dominada, los leucocitos polimorfonucleares recuperan considerablemente su capacidad de destruir las levaduras fagocitadas^{1,8,9}.

Por otra parte, el uso de antibióticos empíricos de amplio espectro como manejo inicial del paciente con fiebre y neutropenia ha contribuido a reducir el riesgo de muerte por bacterias gram-negativas y gram-positivas⁸, que fue la causa inicial de fallecimiento inicial como lo demostró en 1946 Craig y Farber¹⁹ donde no se reportaron infecciones por hongos en pacientes leucémicos. En estudios posteriores y gracias al uso de antibióticos se observó un incremento en las infecciones por hongos .

En la presente revisión se evaluó a un grupo de pacientes con enfermedades hematológicas, sin embargo la población incluyó principalmente pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia. Se observó un incremento en las infecciones producidas por hongos oportunistas. Es de llamar la atención la experiencia, que al respecto ha tenido del servicio de hematología, en el previo hospital general del CMN en el que a partir del año 1973 se inició con el uso de nistatina profiláctica al darse cuenta que las infecciones por *Candida albicans* iban en aumento, esto ocasionó una disminución en la frecuencia de candidosis de un 36.5 % a un 1.5 % como fue publicado por Pizzuto y colaboradores. (tabla 6)¹⁶⁻¹⁸. Con el fin de continuar esta escuela y conciente de la importancia que tiene el que cada hospital reconozca su flora patógena e incidencia de infecciones se decidió realizar una revisión de los expedientes de necropsia en la etapa post sismo de los pacientes hematológicos. El incremento en la frecuencia de aspergilosis llamó la atención, aunque era de esperar, dado que el hospital se encontraba en construcción por el sismo de 1985 y la demolición del antiguo hospital. Como ya se comentó, el *Aspergillus* se encuentra en el medio ambiente y es fácilmente adquirido por vía respiratoria. Es también importante comentar los cambios que se dieron en el uso de tratamiento más agresivos con el fin de aumentar las cifras de remisión completa y prolongar la supervivencia, en una palabra curar la leucemia. Al respecto existe también un estudio de la experiencia de los avances terapéuticos de la leucemia aguda realizado por el Dr. Chávez Sánchez y colaboradores¹⁹

(cuadro 4) en el mismo hospital, en el que en los años 70 se utilizó un esquema de quimioterapia denominado COPAM (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, metotrexate, 6-mercaptopurina) y en los años 80 PAO (prednisona, arabinósido de citosina y vincristina) los cuales producen una mielosupresión moderada con un período de neutropenia de 10 aproximadamente a partir de 1982 se inició con esquemas de quimioterapia más agresivos que incluyó antracíclicos y citarabina en infusión que incrementaron los días de neutropenia, llegando a tener cero neutrófilos por varias semanas, con ello se incrementó notablemente el riesgo de infección micótica.

Los avances en el tratamiento de las neoplasias hematológicas han coincidido con avances importantes en el uso de antibióticos de amplio espectro esto como ya se mencionó ha permitido que un mayor número de pacientes sobrevivan a la infección bacteriana y se compliquen con infecciones micóticas oportunistas, lo anterior fué demostrado en el estudio, donde la infección por bacterias disminuyó de un 47% en 1969-81^{21,23}, a 15% . Este punto sin duda ha influido en el incremento de micosis en los estudios de autopsia, no sólo en nuestro hospital sino en el mundo entero, como lo demuestra el estudio publicado por la sociedad europea de microbiología clínica y de enfermedades infecciosas¹⁵.

La trascendencia de estas infecciones radica tanto en la dificultad para el diagnóstico clínico y de laboratorio como para su tratamiento, siendo la mayor parte de las veces un hallazgo de autopsia. Son necesarias medidas que ayuden a un diagnóstico precoz e intensificar los tratamientos, pero esto no es posible lograrlo sin que se reconozca su incidencia.

Con respecto a las muertes por hemorragia se observó una disminución (1976-1981)^{21,23} que coincidió con el uso de máquinas de aféresis, que hicieron posible la obtención de plaquetas de donador único, posteriormente (1987-1991) se continuó con el mismo apoyo

de plaquetas de aféresis, sin embargo hubo un modificaciones en los tratamientos de las leucemias agudas principalmente, con el uso de esquemas de quimioterapia sumamente más agresivos que los utilizados en años anteriores a 1987. Es probable que estos factores hayan incrementado las muertes por hemorragia encontradas en el presente estudios, ya que la mielodepresión se prolongó por varios días más, además de que es posible que el mismo incremento de Aspergillosis especialmente a nivel pulmonar y cerebral haya favorecido los eventos hemorrágicos, ya que como se sabe, condiciona lesión vascular y trombos^{13,14}, que sumados a la trombocitopenia severa con que cursan los paciente mielosuprimidos, provocan mayor riesgo de sangrado los cuales pueden ser masivos y llevar a la muerte al paciente. El apoyo transfusional con plaquetas de donador único así como estudios diagnósticos tempranos y tratamiento específico oportuno permitirán dar un mayor apoyo a este tipo de paciente para disminuir los riesgos de muerte por hemorragia.

Llamó la atención el número de pacientes que presentaron complicaciones metabólicas en los que no fué posible encontrar una causa de muerte anatómica. Al respecto se revisaron intencionadamente las laminillas de las muestras histopatológicas quedando en una proporción aceptable.

Existía la duda de si la leucemia por sí misma, es decir la infiltración por esta a diversos órganos puede ocasionar la muerte, por estudios previos se pudo concluir que efectivamente sin otra alteración la gran expansión tumoral puede llevar a la muerte.

Las Infecciones virales aparentemente no ocuparon un lugar importante, sin embargo es posible que en las etapas subsiguientes se tenga que enfrentar este problema, especialmente en paciente con trasplante de médula ósea, que se ven frecuentemente afectados por infección citomegálica y herpes²⁶.

Los estudios de autopsia han sido, son y seguirán siendo, el mejor y más trascendente método de enseñanza e Investigación para un médico. En el se pueden identificar problemas como éste, en el que se demuestra una alta frecuencia de infecciones micóticas que deberán ser consideradas en los pacientes inmunocomprometidos que se tratan actualmente dentro del hospital y particularmente los que tienen padecimientos hematológicos.

TABLA 6.

**FRECUENCIA DE CANDIDOSIS CLINICA Y EN AUTOPSIA EN PACIENTES HEMATOLOGICOS
CON Y SIN TRATAMIENTO PROFILACTICO CON NISTATINA ORAL**

AÑO	NISTATINA PROFILACTICA	ESTUDIOS CLINICOS Y MICOLOGICOS		ESTUDIOS DE AUTOPSIA	
		N	CASOS CON CANDIDOSIS	N	CASOS CON CANDIDOSIS
1967 1972	NO	170	33 %	240	29%
1973	SI	154	1.9 %	53	0%

* Pizzuto J. Mycoses. Proceedings of the third International Conference on the mycoses. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, W.H.O. WASHINGTON, D.C. 1975

CONCLUSIONES

1. Se observa un incremento en las infecciones producidas por hongos, especialmente *Aspergillus spp.*
2. Las muertes por hemorragia presentaron un incremento con respecto a estudios previos del servicio de hematología, lo cual puede ser explicado por el uso de quimioterapia más agresiva y la asociación de infección por *Aspergillus*.
3. Es necesario incrementar el apoyo transfusional de plaquetas, preferentemente obtenidas por aféresis y la realización periódica de estudios de coagulación que permitan evaluar en forma temprana y oportuna cualquier alteración que incremente el riesgo de sangrado.
4. Intensificar los estudios diagnósticos que permitan identificar los diversos gérmenes que pueden producir infección en los pacientes inmunosuprimidos, especialmente hongos y de estos *Aspergillus spp.*
5. Dar tratamiento oportuno y precoz en pacientes inmunosuprimidos persistentemente febriles que no respondan a antibióticos, con antimicóticos que cubran *Aspergillus spp.*
6. Hacer del estudio de necropsia una rutina, porque seguirá siendo cierto que no existe mejor libro para un médico que se dedica al cuidado de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Pfaller M, Wenzel R.: Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990's. *Eur J.Clin.Microbiol Infect Dis.* 1992;11:287
2. Richet HM.,Andreumont A, Tanerode,et.al.: Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia *Rev Infect Dis .* 1992; 13:211-215.
3. Lecciones JA, Lee JW, Navarro E.,et.al.: Vascular catheter associated fungemia in cancer patients: Analysis of 155 episodes. *Rev Infect Dis.*1992;14:875-883.
4. Med 1. Philip A. Pizzo, MD.: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1323-1332.
5. Horn R, Wong B.,Kiehn T., Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital. Changing frequency,earlier onset and results of therapy. *Rev Infect Dis.* 1985;7:646-654.
6. Meunier, Carpenter F., Keihn T., Armstrong D.: Fungemia in the immunocompromised host. Changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J Med.*1981;71:363.
7. Meyer RD, Young LS, Armstrong D, et.al.: Aspergillosis complicating neoplastic disease. *Am J Med .* 1973;54:6.
8. Anaissie E, Bodey GP, Kartarjim H, et.al.: New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis .*1989;11:369.

9. Young L: Management of infections in leukemia and lymphoma. In Rubin RH,Young LS (eds): Clinical Approach to infection in the compromised host, ed 2. New York,Plenum,1988,p 467.
10. Anttila V.J., Rvutu P., Bondestan S., Janssan SE. Hepatosplenic yeast infection in patients with acute leukemia: A diagnostic problem. Clin Infect Dis. 1994;18:979-981
11. Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR: Hepatosplenic candidiasis: Successful treatment with fluconazole. Am J Med. 1991;91:137.
12. Anaissie E.: Oportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis. 1992;14 (suppl 1):S 43.
13. Panos RJ, Barr LF, Walsh TJ, Silverman HJ: Factors associated with fatal hemoptysis in cancer patients. Chest. 1988;94:1008-1013.
14. Waish TJ, Caplan LR, Hier DB: Aspergillus infections of the central nervous system. A clinicopathological analysis. Ann Neurol 1985;18: 574-582.
15. G. Bodey, B. Bueltman, W. Duguid, et. al. Fungal Infections in cancer patients: An international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992; 11:99-109.
16. Pizzuto J.: Mycoses. Proceeding of the third International Conference on the Mycoses. Pan American Health Organization. W.H.O. Washington, D.C. 1975. pp

17. Pizzuto J, López R, Morales M, cols. La candidosis y su profilaxia. *Sangre* 1976;21(3):485-491.
18. J. Pizzuto, R.López, M.Morales, cols.: Micosis oportunistas en Hematología. *Gaceta Médica de Mex.* 1976; 111(5):411-420.
19. Chávez S, Morales P, Meillón G, cols. Avances terapéuticos en la leucemia aguda no linfoblástica del adulto. Experiencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Gac Med Méx* 1992;128:215-224.
20. Aviles M., Conta L. J. Pizzuto, cols. Infección en pacientes con granulocitopenia. *Sangre* 1982;27(3):324-332
21. Aviles M. Ambriz F. Pizzuto J. cols. Causa de muerte en leucemia aguda. Análisis de 224 casos. *Rev Invest Clin (Méx)*, 1983;35:33-37.
22. J. Pizzuto, R.López, M.Morales, cols.: Micosis oportunistas en Hematología. *Gac Méd Mex.* 1976; 111(5):411-420.
23. A.González, P.Michel,L.Butron.:Micosis oportunistas en pacientes con enfermedades hematológicas (Revisión de 56 casos de autopsia) *Patología* 1978;16(2):87-97.
24. Meyers JD: Fungal infections in marrow transplant patients. *Semin. Oncol.* 1990,17:10-13.