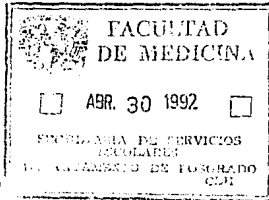
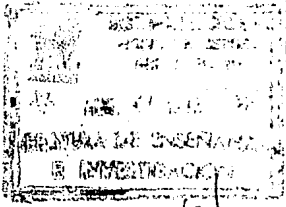


24
2ej-

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**PROFILAXIS DE MICOSIS OPORTUNISTAS EN PACIENTES
INMUNOCOMPROMETIDOS, CON KETOCONAZOL**



TESIS CON
EVALUACION DE CONTENIDO

Asesor de Tesis

Dr. Agustín Avilés Miranda

Presenta

Dr. Jorge Escobedo de la Peña

wa

1992



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

<i>I. ANTECEDENTES</i>	<i>1</i>
<i>II. METAS DEL ESTUDIO</i>	<i>4</i>
<i>III. OBJETIVOS</i>	<i>6</i>
<i>IV. MATERIAL Y METODOS</i>	<i>7</i>
<i>V. RESULTADOS</i>	<i>9</i>
<i>VI. DISCUSION</i>	<i>12</i>
<i>REFERENCIAS</i>	<i>15</i>

I. ANTECEDENTES

El ser humano se encuentra en constante relación con diversos tipos de microorganismos con los cuales ha llevado una serie de relaciones biológicas, que incluyen desde la simbiosis hasta la producción de enfermedades infecciosas. Esto último condicionado por tres factores fundamentales: los propios del parásito (patogénia y virulencia), los del huésped (mecanismos de defensa), y los del medio ambiente en que se lleva a cabo dicha relación.

La capacidad del ser humano para controlar la infección por parásitos se conoce como mecanismo de defensa o inmunidad. En la antigüedad en Roma se designaba "inmune" a la persona exenta de impuestos u otras obligaciones para el estado. Más tarde se extendió el concepto para proteger privilegios de la Iglesia Católica. Posteriormente se consideró como un estado de ser libre, lo que implicó que la protección era innata.

Actualmente se conoce como el estado en que un individuo puede ponerse en contacto con un agente patógeno, sin manifestarse clínicamente una enfermedad. Este estado incluye la totalidad de los mecanismos de defensa del individuo, tales como las barreras físicas, la acción local y general de varias sustancias bactericidas, el complemento, los fagocitos fijos y circulantes, la respuesta inmune humoral y la inmunidad mediada por células.

En algunas personas uno o varios de estos mecanismos se encuentra alterado, lo que lo hace más susceptible a las infecciones. Este defecto puede ser congénito o adquirido. A estas personas se les conoce como huésped inmunocomprometido, huésped anormal o huésped con mayor susceptibilidad a infecciones. Este huésped se caracteriza por una mayor susceptibilidad a las infecciones (mayor frecuencia), una mayor resistencia a las mismas (mayor gravedad), y una alta incidencia de infecciones por gérmenes llamados oportunistas.

Como mencionábamos, las alteraciones en los mecanismos de defensa pueden ser congénitas o adquiridas. Si bien las primeras son raras, y su incidencia no se ha modificado en los últimos años, las segundas han aumentado y se atribuye este cambio al empleo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos agresivos, que multiplican las posibles vías de entrada de agentes infecciosos al organismo;

los recursos terapéuticos empleados en las últimas décadas que prolongan la vida de los pacientes con enfermedades crónicas y agudas graves; y al uso de inmunosupresores, etc., que han creado el grupo de pacientes, inmunocomprometidos. cada vez mayor.

Las micosis oportunistas

Si bien el nombre de "micosis oportunistas" se ha adoptado desde el congreso de "Micosis Sistémicas" en Ibadan, Nigeria, en 1967, este término no ha sido universalmente aceptado. En 1975, Vanbreuseghan y Larsh, sugirieron el término de "Asthenomicosis" y han manifestado que todos los hongos son oportunistas.

En el presente trabajo definiremos como micosis oportunistas aquellas que se presentan en el huésped inmunocomprometido, ya sea por una enfermedad que predispone su aparición, o bien por el uso de agentes terapéuticos que la facilitan. Sus manifestaciones clínicas e incidencia son diferentes de la que presenta el huésped normal.

En la literatura mundial se ha notificado recientemente una mayor incidencia de micosis sistémicas, fundamentalmente en aquellos hospitales que tienen una alta proporción de pacientes inmunocomprometidos, o bien en quienes se ha utilizado terapia endovenosa en forma prolongada o bien nutrición parenteral.

Hart y colaboradores publicaron una interesante correlación de presentación de micosis profundas entre pacientes inmunocomprometidos, y no inmunocomprometidos. En este estudio se encontraron 134 pacientes con micosis profundas. De ellas las mas frecuentes fueron producidas por géneros de *Cándida*, *Ficomicetos*, *Aspergillus*, *Criptococo* y *Nocardia*. El 94% de estas infecciones fueron en huéspedes inmunocomprometidos.

Hotchi y col, hicieron un revisión de 10 años en el Japón, donde encontraron una elevación de la incidencia de micosis encontradas en autopsia, a 1.86 % en 1975, el doble que en 1966. Las principales micosis encontradas por ellos fueron: *Candidosis*, *Aspergilosis*, *Criptococosis*, *Mucormicosis* y *Actinomicosis*. De éstas, el 88.5% se considero como oportunista. Las entidades predisponentes

más frecuentemente encontradas fueron anemia aplásica, leucemia, linfoma, mieloma múltiple y lupus eritematosos sistémico (LES).

En nuestro medio Aguirre y col. publicaron en 1967 la incidencia de micosis en el Hospital General del Centro Médico Nacional. Dos trabajos recientes, por Pizzuto y col., y por González Mendoza y col., han mostrado un aumento en la incidencia de micosis sistémicas, fundamentalmente en pacientes con enfermedades hematológicas. Se ha establecido básicamente la existencia de candidosis, aspergilosis y mucormicosis, en relación a leucemia, linfoma, hipoplasia de médula ósea (HMO) y granulocitopenia. Recientemente se ha notificado la presencia de micosis sistémica en pacientes con hepatitis crónica activa, sujetos a altas dosis de esteroideos y el desarrollo de histoplasmosis generalizada en pacientes inmunocomprometidos.

Profiláxis con Nistatina.

En el servicio de Hematología se inició en 1973 la profiláxis de Candidosis con nistatina oral, con lo que se observó un descenso significativo en la presentación de candidosis sistémica en los pacientes con hematopatías. Esto se ha corroborado en las autopsias del servicio efectuadas antes y después de iniciada la profiláxis con nistatina.

El Ketoconazol

El ketoconazol es un antimicótico recientemente descubierto. Es un derivado de los imidazoles, que se absorbe en forma adecuada por la vía oral, y de un amplio espectro antimicótico. Este espectro incluye especies de *Cándida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* y diversos dermatofitos.

Dentro de las micosis profundas el Ketoconazol se ha visto especialmente eficaz en paracoccidioidomicosis, histoplasmosis y candidosis sistémica, y menos eficaz en coccidioidomicosis, cromicomicosis y aspergilosis. No se ha visto eficacia en Aspergiloma y Micetoma, aunque en estas entidades mejora la sintomatología.

Es efectivo en la profilaxis de candidosis sistémica en ratones, ratas, pollos y cobayos y en la candidosis del buche de los pavos. Asimismo ha sido eficaz en el control de micosis en ratones inmunocomprometidos.

La dosis varía de 200 a 400 mg. al día, con una tableta de 200 mg se logran concentraciones por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias (mic) de los hongos sensibles al medicamento.

Dentro de sus efectos secundarios se han mencionado náuseas, cefalea, mareo, constipación, diarrea, somnolencia, nerviosismo y prurito. Se ha notificado un caso de ginecomastia secundario al uso del medicamento.

El Ketoconazol se emplea actualmente en tres estudios controlados para evitar micosis en pacientes leucémicos con neutropenia secundaria al uso de citotóxicos. Estos trabajos no han sido publicados aún.

II. METAS QUE SE PROPONE EL ESTUDIO

Como se ha mencionado, las micosis oportunistas han aumentado en frecuencia, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Esto se ha observado a nivel mundial, pero también en nuestro medio.

Uno de los prototipos de pacientes inmunocomprometidos es el paciente hematológico, fundamentalmente el neutropénico, el que recibe citotóxicos, y el que está sometido a altas dosis de esteroides o inmunosupresión.

En el servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional, se lleva a cabo la profilaxis de candidosis con nistatina oral, cuyo mecanismo principal es el de barrer la flora de cándida del tubo digestivo, donde habita como saprófito y evitar así la proliferación y diseminación de cándida en el paciente inmunocomprometido. Sin embargo esta profilaxis no abarca otras micosis, y aún, en reportes recientes, como el de Meunier-Carpentier, más de la tercera parte de sus pacientes que desarrollaron fungéemia por *Cándida albicans*, habían recibido profilaxis con nistatina oral.

Aún cuando el paciente inmunocomprometido es un paciente con una expectativa de vida corta, la micosis oportunista en él puede agravar su estado de salud, y en ocasiones constituir la causa determinante de muerte en estos pacientes. En el 43% de los pacientes que fallecieron con micosis oportunista en el estudio de Hart y col., se consideró que la infección micótica había sido un factor contribuyente en forma significativa en la defunción de los pacientes.

El hecho entonces, de poder prevenir estas micosis en los pacientes inmunocomprometidos, es por sí solo halagador. Aún más con el ketoconazol, que se ha visto que mejora la capacidad del huésped para la destrucción del hongo.

III. OBJETIVOS

Comparar el uso del Ketoconazol con la Nistatina oral, en la profilaxis de Cándidosis y otras micosis oportunistas, en pacientes inmunocomprometidos del servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

IV. MATERIAL Y METODOS

Fueron candidatos a ingresar al estudio, los pacientes del servicio de Hematología del Hospital General, que fueron vistos en la consulta externa del servicio o en hospitalización, a partir del 15 de junio de 1982, que por causa del padecimiento o del tratamiento tuvieron cifras de granulocitos menores de 1 000/mm³.

En todos los casos se informó al paciente de la naturaleza del estudio, de los posibles beneficios y riesgos del mismo. Sólo después de que aceptaron se hicieron los estudios necesarios. En todos los pacientes se efectuaron los siguientes estudios, además de los estudios necesarios para el diagnóstico y tratamiento de su padecimiento base o de sus complicaciones:

- i) Biometría Hemática completa cada 3 semanas.
- ii) Pruebas de funcionamiento renal y hepático al inicio del estudio y cada 6 semanas.
- iii) Al inicio del estudio y cada 6 semanas, o bien cuando el paciente tenía sospecha clínica o radiológica de proceso infeccioso, se hicieron los siguientes estudios en el Departamento de Micología, del Servicio de Dermatología del Hospital General, C.M.N.
 - A.- Estudio micológico completo que consistió en la búsqueda y cultivos de hongos en orina, sangre, heces, esputo, exudado faríngeo.
 - B.- Reacciones de aglutinación para *Cándida* y *Aspergillus*, y en caso necesario, intradermoreacciones.

En casos de fallecimiento, se tomaron cultivos durante la autopsia, de todos los sitios en los que clínicamente existió la sospecha de infección de cualquier índole.

Una vez tomados los estudios se dividieron los pacientes, para lo cual se tomó

en cuenta la enfermedad hematológica, la gravedad de la misma, y los posibles tratamientos que se utilizaron, con el objeto de parrear a los pacientes en cada brazo del protocolo y evitar que existieran diferencias que hicieran imposible la evaluación de los resultados. Los pacientes recibieron en bolsas sin etiqueta, solo marcadas con nones o pares.

1.- Nistatina tabletas de 500 000 UI tres veces al día.

2.- ketoconazol tabletas de 200 mg. dos veces al día.

C.- Los efectos indeseables, procurando depurar los producidos por otros medicamentos que el paciente recibía, se anotaron en forma precisa.

D.- El Dr. Jorge Escobedo llevó una hoja de evaluación, la cual se abrió a todos aquellos pacientes que fueron incluidos en el protocolo.

E.- El tratamiento no debía suspenderse por mas de cinco días consecutivos (siempre y cuando existiera una causa de dicha suspensión temporal). En caso contrario sería considerado como no valorable. Así mismo, si el paciente no se hacía los estudios de cultivos, o en la autopsia no se tomaron las muestras indicadas, se consideraron como no valorables.

F.- El periodo mínimo de seguimiento de los pacientes fue de 6 meses, pero siempre y cuando recibieran en forma adecuada el tratamiento.

G.- El estudio se cerró al llegar a veinte pacientes en cada brazo del protocolo, con el objeto de hacer una evaluación inicial y analizar, si existieron causas de error, desviaciones, o bien si el estudio no mostró eficacia o existían efectos secundarios severos.

H.- Para establecer el diagnóstico de micosis profunda, los requisitos fueron:

1) Demostración histológica en la autopsia o cultivos de las cepas en el laboratorio.

2) Tres determinaciones seriadas en sangre, positivas.

3) Cultivos positivos, con cuadro clínico correspondiente.

4) Respuesta de un proceso infeccioso, que haya fracasado a la administración de antimicrobianos, y que al administrar anfotericina B, exista respuesta clínica y radiológica.

Se consideró inmunocomprometido a todo paciente en el que se establecieron cualesquiera de los siguientes diagnósticos:

- 1.- Anemia aplásica
- 2.- Leucemia aguda
- 3.- Granulocitopenia
- 4.- Leucemia crónica
- 5.- Linfoma
- 6.- Púrpura trombocitopénica

V. RESULTADOS

En el periodo de estudio se consideraron candidatos al protocolo 57 pacientes, pero 16 fueron eliminados por no cumplir con los criterios necesarios para permanecer en el mismo.

Las características clínicas del padecimiento hematológico y de la cuenta de granulocitos se encuentran en el cuadro 1. En realidad ambos grupos son comparables en cuanto a sus características básicas, dada la asignación aleatoria en ambos grupos.

CUADRO I. ESTUDIO COMPARATIVO DE NISTATINA Y KETOCONAZOL
PARA LA PREVENCIÓN DE MICOSIS

	Nistatina	Ketoconazol
Número de pacientes	20	21
Sexo: masculino/femenino	11/9	13/8
Edad (años)	17-69	18-63
Padecimiento hematológico		
Anemia aplásica grave	6	5
Leucemia linfoblástica aguda	4	5
Leucemia no linfoblástica	9	10
Linfoma	1	1
Granulocitos ($\times 10^9 \times l$)		
0 - 0.1	5	6
0.1 - 0.5	13	14
0.5 - 1.0	2	1

CUADRO II. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE VIGILANCIA MICOLOGICA EN LA PREVENCIÓN DE LA MICOSIS PROFUNDA

Estudio	Nistatina		Ketoconazol	
	Núm. de estudios	Núm. de positivos	Núm. de estudios	Núm. de positivos
Búsqueda en fresco				
y cultivo en:				
Faringe	98	3*	109	2*
Orina	101	2*	122	2*
Espuito	89	0	98	0
Sangre	82	0	102	0
Serología				
Candida	92	0	102	0
Aspergillus	92	0	102	0
Histoplasmosis	92	0	102	0

* El cultivo de los hongos demostró siempre *Candida* sp. o *Candida albicans*

En el cuadro 2 se aprecian los resultados de los cultivos de vigilancia. El número de pacientes que mostraron colonización fue similar en ambos grupos, pero hay que hacer notar que en ninguno de los grupos estudiados hubo dos cultivos positivos en forma consecutiva. Las pruebas serológicas no mostraron modificaciones, ni aún en aquellos casos que desarrollaron micosis superficial. (Cuadro 2).

Dos pacientes del grupo que recibió nistatina y uno del grupo de ketoconazol desarrollaron micosis superficial, dos en bucofaringe y uno en esófago. En los tres casos se demostró *Candida* sp. en los cultivos, y todos reaccionaron a la administración de amfotericina B en una dosis total de 250 mg. en cada caso. La causa de muerte de los pacientes en el estudio se muestra en el cuadro 3.

Ninguno de los pacientes tuvo manifestaciones clínicas o radiológicas sugestivas de micosis, y en los once casos en los que se efectuó autopsia no se demostró la presencia de hongos en tejido alguno.

Seis pacientes del grupo que recibió Ketoconazol refirieron náusea y tres mas tuvieron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (elevación de la bilirrubina directa, de la transaminasa glutámicooxalacética, de la transaminasa glutamicopirúvica y de la fosfatasa alcalina). En dos de ellos se efectuó biopsia hepática y se confirmó hepatitis tóxica por medicamentos, pero como además del ketoconazol estos pacientes recibían otros medicamentos, las alteraciones no pudieron ser atribuidas de manera definitiva al ketoconazol. Mas adelante estos pacientes recibieron nuevamente ketoconazol y ninguno volvió a presentar alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.

CUADRO III. CAUSA DE MUERTE EN PACIENTES SOMETIDOS A PREVENCIÓN CONTRA LAS MICOSIS. ESTUDIO COMPARATIVO DE NISTATINA Y KETOCONAZOL.

Causa de muerte	Nistatina	Ketoconazol
Infección bacteriana	6	5
Hemorragia por trombocitopenia	2	2
Falla orgánica por infiltración	2	2
Infarto del miocardio	0	1
Micosis profunda	0	0

VI. DISCUSION

Los pacientes que tienen alterados sus mecanismos de defensa contra las infecciones, ya sea como consecuencia del mismo padecimiento o como resultado de los tratamientos administrados, son sensibles a la adquisición de procesos infecciosos que, en muchas ocasiones, son mortales.

Como causa de muerte en estos pacientes tienen frecuencia variable las micosis, pero en los últimos años se han venido incrementando su número probablemente como resultado de tratamientos más agresivos, junto con el empleo de antimicrobianos en combinaciones, lo que permite la aparición de esta complicación. En algunos estudios se menciona la micosis como causa de muerte del orden del 30 por ciento, aunque en hallazgos de necropsia se ha comprobado hasta en un 54 por ciento. Pero además, como las infecciones de este tipo son difíciles de diagnosticar en forma temprana, y por lo mismo, el tratamiento adecuado se retarda, las micosis profundas se convierten en complicaciones mortales en la mayor parte de los casos.

Estos problemas han hecho que se efectúe administración empírica y temprana de anfotericina B en los pacientes en los cuales existe granulocitopenia grave con un proceso séptico en el que se aísla un hongo, aunque sea el de una micosis superficial. Sin embargo, el empleo de anfotericina B no está exento de riesgo, ya que tiene múltiples efectos tóxicos que hace que su aplicación sea potencialmente peligrosa, sobre todo en pacientes gravemente enfermos.

Por lo mismo, parece que lo más adecuado es la prevención de las micosis en estos pacientes. La administración de nistatina oral para prevenir la candidosis se basa en que *Candida* es un habitante normal del aparato digestivo, pero que en pacientes que tienen alguna lesión en la mucosa y alteración de sus mecanismos de defensa se puede convertir en un agente patógeno; por lo mismo, por ser la nistatina un medicamento capaz de eliminarla del tubo digestivo, es posible evitar las infecciones por la misma.

Este concepto ha sido ampliamente probado en nuestra experiencia; incluso en los últimos seis años no hemos observado casos de candidosis generalizada ni en la clínica ni en estudios de necropsia. El problema que originó este estudio es que la nistatina no es absorbible y, por lo mismo, no puede eliminar la

posibilidad de micosis que se adquirieran por otras vías, ni tampoco, por lo mismo evitar la diseminación de micosis superficiales. Con la introducción de ketoconazol se contaba al fin con un agente antimicótico que es fácilmente absorbible y alcanza niveles sanguíneos adecuados para evitar el crecimiento de una gran variedad de hongos y que, por lo mismo, podría ser empleado en la prevención de las micosis.

Los resultados del presente trabajo demuestran que, si bien el ketoconazol fue útil para prevenir las micosis, la nistatina también continuó mostrando su eficacia, ya que la frecuencia de micosis superficial y de colonización y la ausencia de micosis profunda, fue similar en ambos grupos de pacientes por lo que podría concluirse que ambos medicamentos son eficaces para prevenir las micosis profundas en pacientes con granulocitopenia grave.

Uno de los problemas que quedan por resolver es que ninguno de los dos agentes es útil contra *Aspergillus*, que es la segunda causa de micosis mortal en estos pacientes. Sin embargo, en experiencia de los autores dicha micosis sólo acontece en el 1.7 por ciento de los casos mortales por lo que puede considerarse una complicación rara en el medio en que se hizo este estudio.

Hay que señalar que los estudios en los que la nistatina ha sido ineficaz contra la candidosis tiene el inconveniente de que sólo la administran cuando el paciente ingresa en el hospital, pero no cuando se encuentra fuera del mismo, por lo que podría ser que la eliminación de *Candida* intestinal no fuera adecuada y, por lo mismo, las posibilidades de que los pacientes desarrollaran candidosis generalizadas eran similares a las de aquellos en los que no se administra. En cambio, cuando la nistatina se administra en forma continua sigue siendo útil para la prevención de las micosis.

Las complicaciones observadas con ketoconazol fueron mínimas y bien toleradas por los pacientes. Si bien dos de ellos tuvieron alteraciones en las pruebas de función hepática, ambos recibieron otros medicamentos hepatotóxicos conocidos, estos otros medicamentos fueron eliminados y se volvió a administrar ketoconazol, sin que hubiera nuevos datos de disfunción hepática, por lo que no parece que este fármaco sea el causante de dichas alteraciones, aunque se emplee por tiempo prolongado.

Los estudios serológicos para micosis continúan mostrando su ineficacia para identificar en forma oportuna y adecuada la aparición de micosis, por lo que consideramos que su empleo debería abandonarse.

En pacientes granulocitopénicos han sido útiles los cultivos de vigilancia efectuados en forma periódica, sobre todo para identificar complicaciones que, como las superinfecciones, son mortales.

Esto mismo se ha hecho en pacientes granulocitopénicos con sospecha de micosis, ya que se ha observado que los pacientes que tienen un cultivo positivo en forma previa son los mas propensos a desarrollar micosis profunda posteriormente. Incluso en estos casos que tienen el antecedente de un cultivo positivo, en el momento en que se presentan con un cuadro séptico se considera que deben iniciar el tratamiento empírico y oportuno con anfotericina B, con el fin de reducir la mortalidad por esta complicación; son manifiestos en ellos los buenos resultados.

En este estudio no se pudo corroborar la utilidad de efectuar cultivos de vigilancia seriados, ya que, de los casos que mostraron datos de colonización, ninguno desarrollo micosis ni superficial ni profunda en un tiempo de vigilancia de ocho meses. En cambio, de los tres pacientes que desarrollaron micosis superficial ninguno de ellos tuvo cultivos positivos previos.

Por lo previamente expuesto, puede concluirse que tanto la nistatina como el ketoconazol, administrados en la forma aquí descrita, son agentes eficaces para prevenir las micosis profunda y mortal, si bien son necesarios mas estudios para generalizar este concepto. Tomando en consideración la alta mortalidad de las micosis profundas, se considera que debe incluirse alguno de los dos en los programas de profilaxis de la infección a largo plazo en los pacientes con granulocitopenia grave.

REFERENCIAS

- Aguirre y col. *Micosis por hongos oportunistas observadas en mil autopsias*. Rev Med IMSS. 1967;6:15.
- Aisner J. *Invasive Aspergillosis in Acute Leukemia: Correlation with Nose Cultures and Antibiotic Use*. Ann Int Med. 1979;90:4-9.
- American Thoracic Society. *Treatment of Fungal Diseases*. Am Rev Res Dis. 1979;120:1393-7.
- Avilés A, Aguirre J, Conte G y col. *La biopsia hepática en la leucemia aguda*. Rev Gastroent Mex. 1981;46:177.
- Avilés a, Ambríz R, Granados N, Chávez J, Sieno A, Pizzuto J. *Causas de Muerte en Leucemia Aguda*. Rev Invest Clín. 1983;35:33.
- Bode FR. *Pulmonary Diseases in the Compromised Host*. Medicine 1974;53:255-93.
- Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V. *Infectious Complications in leukemic Patients*. Sem Hematol. 1982;19:193.
- Borelli D. *Ketoconazole, an roal antifungal: Laboratory and clinical assessment of imidazole drugs*. Postgrad Med J. 1979;55:657-61.
- Borgers M. *Mechanims of Action of Antifungal Drugs, With Special Reference to the Imidazole Derivatives*. Rev Inf Dis. 1980;2:520-34.
- Brass C. *Therapy of Diseminated or Pulmonary Coccidioidomycosis with Ketoconazole*. Rev Inf Dis. 1980;2:656-60.
- Chang HY, Rodríguez V, Narboni G, Bodey GP, Luna MA, Freireichi EJ. *Causes of death in adults with acute leukemia*. Medicine. 1976;55:259.
- Cucé LC. *Treatment of Paracoccidioidomycosis, Candidiasis, Chromomycosis, Lombomycosis, and Mycetoma with Ketoconazole*. Int J Dermatology. 1980;19:405-8.
- Davies SF. *Diseminatted Histoplasmosis in Immunologically Supressed Patients*. Am J Med. 1978;64:94-100.
- DeGregorio WM, Lee WF, Linker CA, Jacobs RA, Ries CA. *Fungal infections in patients with acute leukemia*. Am J Med. 1982;73:543.
-

- DeGregorio WM, Lee WF, Ries CA. *Candida infections in patients with acute leukemia*. Cancer. 1982;50:2786.
- Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR y col. *Treatment of systemic mycosis with ketoconazole. Emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients*. Ann Intern Med. 1983;98:13.
- Dixon D. *Comparison of the in Vitro Antifungal Activities of Miconazole and a New Imidazole, R 41,400*. J Inf Dis. 1978;138:245-8.
- González MA. *Micosis oportunista en pacientes con enfermedades hematológicas (Revisión de 56 casos de autopsia)*. Patología 1978;16:87-97.
- Grañena A, Rozman C, Aranalde JM y col. *Profilaxis de las infecciones en pacientes granulocitopénicos*. Sangre (Barcelona). 1979;24:857.
- Graybill JR, Graven PC. *Antifungal agents used in systemic mycosis. Activity and therapeutic use*. Drugs, 1983;25:41.
- Graybill JR. *Combination Therapy of Experimental Histoplasmosis and Cryptococcosis with Amphotericin B and Ketoconazole*. Rev Inf Dis. 1980;2:551-8.
- Graybill JR. *Ketoconazole Treatment of Chronic Mucocutaneous Candidiasis*. Arch Dermatol. 1980;116:1137-41.
- Graybill JR. *Treatment of Coccidioidomycosis with Ketoconazole: Clinical and Laboratory Studies of 18 Patients*. Rev Inf Dis 1980;2:661-73.
- Griego HM. *Infections in the abnormal host*. Yorke Medical Books. 1980.
- Hann IM, Corringham R, Keaney M y col. *Ketoconazole Versus Nystatin Plus Amphotericin B for Fungal Prophylaxis in Severely Immunocompromised Patients*. Lancet. 1982;1:826.
- Hart PD. *The Compromised Host and Infection. II. Deep Fungal Infection*. J Infect Diseases. 1969;120:169-91.
- Heeres J. *Antimicrobial Imidazoles. Part 4. Synthesis and Antifungal Activity of Ketoconazole, a New Potent Orally Active Broad-Spectrum Antifungal Agent*. J Med Chemistry. 1979;22:1003-5.
- Hotchi M. *Present State of Fungal Infections in Autopsy Cases in Japan*. Am J Clin Pathol. 1980;74:410-16.
-

Inagaki J, Rodríguez V, Bodey GP. *Causes of death in cancer patients*. Cancer. 1974;33:568.

Infections in the Immunosuppressed Host. En 7. Infectious Disease. 1980. Scientific American Inc.

Kramer BS, Pizzo PA, Robichaud KJ, Witesbsky F, Wesley R. *Role of serial microbiological surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia*. Am J Med. 1982;72:561.

Levine HB. *Ketoconazole in Early an Late Murine Coccidioidomycosis*. Rev Inf Dis. 1980;2:546-50.

Levine HB. *Oral Therapy for Experimental Coccidioidomycosis with R 41,400 (Ketoconazole), a New Imidazole*. Am Rev Resp Dis. 1980;141:76-80.

Lowder JN, Lazarus HM, Herzing RH. *Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters*. Arch Intern Med. 1982;142:1456.

Medoff G. *Strategies in the treatment of Systemic Fungal Infections*. N Eng J Med. 1980;302:145-55.

Meunier CF, Kiehn TE, Armstrong D. *Fungemia in the Immunoconpromised Host*. Am j Med. 1981;71:363.

Negroni R. *Ketoconazole in the Treatment of Paracoccidioidomycosis*. Rev Inf Dis. 1980;2:643-9.

O'Louhlin JM: *Infections in the Immunocompromised Host*. Am J Med. 1981;71:363-70.

Perez M H. *Infecciones en el Huésped Inmunocomprometido*. En el libro: Medicina Interna. Alberto Lifshitz Editor. Colegio de Médicos Posgraduados del Hospital General del Centro Médico Nacional. 1981.

Peterson EA. *Treatment of Chronic Mucocutaneous Candidiasis with Ketoconazole*. Ann Int Med. 1980;93:791-5.

Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witesbsky FG. *Empiric Antibiotics and Antifungal Therapy for Cancer Patients with Prolonged Fever and Granulocytopenia*. Am J Med. 1982;72:101.

Pizzuto J, Conte G, Avilés A, Ambriz R, Morales M. *Nystatin prophylaxis in leukemia and lymphoma*. N Engl J Med. 1979;299:661.

Pizzuto J, López R, Morales MR, Amaro A. *La candidosis y su profilaxis*. Sangre (Barcelona). 1976;21:485.

- Pizzuto J. *Micosis oportunistas en Hematología*. Gac Med Mex. 1976;111:411-20.
- Plempel M. *Pharmacokinetics of Imidazole Antymycotics*. Postgrad Med J. 1979;55:662-6.
- Restrepo A. *Ketoconazole: A New Drug for the Treatment of Paracoccidioidomycosis*. Rev Inf Dis. 1980;2:633-42.
- Rosenblatt HM. *Successful treatment of Chronic Mucocutaneous Candidiasis with Ketoconazole*. J Ped. 1980;97:657-60.
- Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. *Bacteremia and fungemia complicating neoplastica disease*. Am J Med. 1977;62:731.
- Symoens J. *An Evaluation of Two Years of Clinical Experience with Ketoconazole*. Rev Inf Dis. 1980;2:674-87.
- Thienpont D. *Ketoconazole in Experimetal Candidosis*. Rev Inf Dis. 1980;2:570-7.
- Thienpont D. *Ketoconazole. A new broad spectrum orally active antimycotic experientia* 1978;35:606-7.
- Utz JP. *Chemotherapy for the Systemic Mycoses: The Prelude to Ketoconazole*. Rev Inf Dis. 1980;2:625-32.
- Van Desn Bossche H. *In Vitro and In Vivo Effects of the Antymycotic Drug Ketoconazole on Sterol Synthesis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1980;17:922-8.
- Vanbreuseghem R. *Systemic opportunistic fungal infection*. Postgrad Med J. 1979;55:593-4.
- Wade JC, Schmpff SC, Hargadon MT, Fortner CL, Young VM, Wiernik PH. *A comparison of trimethoprim sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia*. N Engl J Med. 1981;304:1057.
- Welsh O. *Therapeutic Evaluation of Ketoconazole in Patients with Coccidioidomycosis*. Rev Inf Dis. 1980;2:651-55.
- Wright SH. *Systemic Mycosis Complicating Hight Dose Corticoesteroid Treatment of Chronic Active Liver Disease*. Am J Gastroenterology 1980;74:428-31.