

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

MICOSIS OPORTUNISTAS EN HEMATOLOGIA

JAVIER PIZZUTO,* † RUBÉN LÓPEZ, MANUEL MORALES P.,*
LEO LILLY DÍAZ CASTILLO,* ANTONIO AMARO,*
LUIS BUTRÓN * y AMADO GONZÁLEZ MENDOZA * †

Las micosis oportunistas, sobre todo por Candida, son frecuentes en las enfermedades hematológicas, principalmente en las más graves.

Para que el diagnóstico y tratamiento de estas micosis sean eficaces, sobre todo en las candidosis que son hasta ahora las más accesibles, deben de ser oportunos para que, a través de mejorar las condiciones del huésped se logre la remisión del padecimiento hematológico y se obtenga la mejoría global.

En relación a la aspergilosis y mucormicosis, es poco lo que se puede comentar, ya que son muy escasos o insuficientes los recursos que existen en la actualidad para establecer su diagnóstico y aún no se cuenta con un tratamiento eficaz.

Se intenta mostrar en este trabajo que la quimioprofilaxis con nistatina bucal, en los candidatos a desarrollar candidosis, puede ser muy útil y es de recomendarse el mayor empleo de este fármaco para que, de la observación de otros resultados, se pueda confirmar o rectificar esta impresión.

* Hospital General del Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

† Académico numerario.

En los enfermos con padecimientos hematológicos suelen conjugarse el mayor número de los factores predisponentes conocidos para el desarrollo de infecciones por gérmenes oportunistas, principalmente hongos.¹⁻¹⁰ Esto se debe a que algunas de las enfermedades hematológicas producen, durante alguna etapa de su evolución, alteraciones en el aparato inmune,^{5, 11-13} que permiten a dichos hongos desarrollarse y propagarse con facilidad.^{13, 14} Además, en la terapéutica moderna para tales casos se suele recurrir a procedimientos y a medicamentos que, aun que son los responsables de la curación o de la mejoría de la enfermedad hematológica, pueden constituirse también en factores predisponentes de tales infecciones,^{15, 16} la más frecuente de las cuales es sin duda la candidosis (CAS).^{17, 18}

La importancia de la CAS resalta aún más porque aparece generalmente en las formas más graves de los padecimientos,^{9, 10} y porque no existe un cuadro clínico que caracterice a la candidosis profunda, ni un procedimiento de laboratorio que determine la magnitud de su diseminación o el grado de virulencia del microorganismo, dado que el hallazgo de *Candida* no significa candidosis, ni el establecimiento de este diagnóstico justifica la iniciación de un tratamiento. Es necesario establecer una correcta correlación clínico-patológica, que por desgracia suele no efectuarse en vida del paciente, precisamente por no poderse diferenciar si el hongo está en estado de saprófito o en el de patógeno.

En vista de lo anterior, revisamos en primer término y en forma retrospectiva las micosis oportunistas más frecuentes en un servicio de hematología, principal-

mente las debidas a candidosis, tanto por lo referido previamente, como porque en los últimos años a medida que se insistía en buscar su existencia, se establecía el diagnóstico con más frecuencia.

En segundo lugar, se valoró el ensayo prospectivo de un tratamiento profiláctico de CAS, con el empleo prolongado de nistatina bucal, considerando para ello la posible eficacia de la erradicación de *Candida* en la boca y en el resto del tubo digestivo, por ser éste el sitio de su mayor desarrollo y diseminación.^{3, 15}

Material y métodos

Se estudiaron 324 enfermos con diversos padecimientos hematológicos, atendidos en los servicios de dermatología y de hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional, del I.M.S.S.

En la primera etapa del estudio se analizaron 56 de 170 enfermos que fueron los únicos que habían desarrollado alguna forma de CAS, con diagnóstico basado en el aislamiento masivo de *C. albicans*, y en la presencia de síntomas atribuibles a CAS. En cada uno de estos pacientes se buscaron los factores predisponentes más conocidos, y los signos y síntomas sobresalientes. Se revisó igualmente la respuesta de los que recibieron tratamiento antimicótico bucal o parenteral. Finalmente, se analizaron también, y fundamentalmente por estudios de autopsia, 17 casos con aspergilosis y 6 con mucormicosis, que fueron las únicas variedades de las otras micosis oportunistas encontradas en la revisión de todos los estudios necrópsicos.

En la segunda etapa, se estudiaron a 154 enfermos con padecimientos seme-

jantes a los del grupo anterior pero a quienes se administró profilácticamente y por periodos variables 3 400 000 U. diarias de nistatina bucal (3 000 000 U. en tabletas y 400 000 U. en suspensión para colutorios), por ser considerados como posibles candidatos a desarrollar CAS, ya que además de tener un padecimiento hematológico grave, presentaban varios de los factores predisponentes encontrados en el grupo previo. En todos estos pacientes se realizaron además, cuidados tendientes a evitar la contaminación de *Candida* a través de catéteres y punciones venosas empleando isodine aplicado localmente, aseo y cambio de apósito diarios, así como aislamiento de la región con tela Micropore.[®]

Resultados

De los 56 pacientes con diversas formas de CAS, estudiados en la primera parte del estudio, la mitad fueron mujeres y la mitad varones. La edad varió de 20 a 76 años, con un promedio de 48, y como ya ha sido descrito por otros autores,⁹ no se observó ninguna preferencia por una edad determinada. En cambio, cuando se analizaron los pacientes según el tipo de

Cuadro 1 Frecuencia anual de candidosis

Año	Profilaxis con nistatina	Pts. hematológicos	Candidosis
1967	No	6	2(33.3%)
1968	No	7	3(42.8%)
1969	No	11	5(45.4%)
1970	No	18	7(38.8%)
1971	No	63	23(36.5%)
1972	No	65	16(25.1%)
1973	Si	154	3(1.9%)

Cuadro 2 Candidosis en pacientes hematológicos

Formas clínicas	Localización	No.	Mortalidad %
Superficial (3.6%)	Vaginal	2	0
Profunda (96.4%)	Septicémica Generalizada (no septicémica)	7	86
		14	64
	Pulmonar	12	58
		14	43
	Urinaria	7	28
	Total	56	55

enfermedad hematológica, se comprobó que la CAS era más frecuente en aquellos que tenían los padecimientos más graves ya que se encontró en 23 casos con leucemia aguda o crónica, en 12 con linfoma maligno, en 9 con anemia aplásica, en 8 con leucopenia (neutropenia menor de 1 500 por mm.³) y en 4 con púrpura trombocitopénica.

Es interesante hacer notar que los casos fueron más numerosos en los dos últimos años de este estudio, 1971 y 1972, lo que coincidió con la época en que se empezó a buscar CAS con más insistencia (cuadro 1).

En relación a las formas clínicas de CAS (cuadro 2), la variedad exclusivamente superficial se observó solamente en dos casos, en tanto que las formas profundas se encontraron en los 54 restantes. Aunque no es unánime el concepto de CAS generalizada o sistémica (CASG) nosotros la denominamos así, cuando se aisló *Candida* en dos o más localizaciones profundas. Diferenciamos a la forma septicémica porque aunque ésta es una variedad de la CASG, se le considera como una forma particularmente importante por su frecuencia y gravedad. Como se obser-

Cuadro 3 Síntomas de candidosis profunda

Síntomas	Septicémica (7 casos)	Generalizada no septicémica (14 casos)	Pulmonar (12 casos)	Intestinal (14 casos)	Urinaria (7 casos)	Total	%
Fiebre	100	86	92	64	71	44	79
Tos	100	64	75	14	29	29	52
Expectoración	100	64	75	7	29	28	50
Neumonía (rayos X)	86	50	58	0	0	20	36
Hemoptisis	86	43	8	0	0	13	23
Diarrea	43	29	0	57	0	15	27
Enterorragia	28	7	0	14	0	5	9
Dolor abdominal	0	29	0	14	0	6	11
Disuria	29	14	0	0	43	8	14
Hematuria	43	14	0	0	71	10	18
	P < 0.05	< 0.001	< 0.001	< 0.01			

va en el cuadro 2, se encontró en siete casos, de los cuales murieron seis (86 por ciento).

El análisis de las manifestaciones clínicas de los 54 enfermos con CAS profunda que se muestra en el cuadro 3, señala que aunque los padecimientos hematológicos suelen presentar sintomatología muy diversa, los síntomas que podrían ser atribuibles a la propia CAS en esos enfermos fueron: fiebre persistente (79 por ciento), tos (52 por ciento), expectoración (50 por ciento), neumonía demostrada inclusive radiológicamente (36 por ciento), diarrea (27 por ciento), hemoptisis (23 por ciento) y hematuria (18 por ciento).

Cuando esta sintomatología se analizó según la localización, se observó una muy estrecha relación con el órgano o aparato afectados. Así en la CAS pulmonar los síntomas casi únicos fueron la fiebre y los pulmonares; en la intestinal y urinaria, la fiebre más los síntomas digestivos y

urinarios respectivamente. En cambio en la CASG no septicémica y sobre todo en la septicémica, la sintomatología fue múltiple, aunque con franco predominio de la fiebre persistente y de los síntomas pulmonares que en la forma septicémica son un hallazgo constante y estadísticamente significativo, pues se presentaron en el 100 por ciento de los casos.

Con respecto al análisis de los factores predisponentes de CAS (cuadro 4), los más frecuentemente observados fueron: el uso de soluciones glucosadas intravenosas (80 por ciento), de antibióticos de espectro amplio (79 por ciento), de corticosteroides, citotóxicos o inmunodepresores (75 por ciento), la existencia de leucopenia (66 por ciento) y el empleo de catéteres intravenosos (48 por ciento), principalmente. Al igual que con el cuadro clínico, al comparar la presencia de estos factores con el tipo de CAS, se observó una distribución muy variable, aunque se notó una tendencia significativa

Cuadro 4 Factores predisponentes

Forma clínica de candidosis	No. de casos	PDN, citotóxicos o inmunodepresores (%)	Antibióticos (%)	Soluciones I. V. (%)	Catéteres I. V. (%)	Leucopenias (%)	Hipogamaglobulinemia (%)	Diabetes mellitus (%)	Infección bacteriana (%)	Mortalidad (%)
<i>Superficial</i>	2	0	0	0	0	0	0	50	50	0
<i>Septicémica</i> ($P < 0.01$)	7	100	100	100	100	86	100	57	28	86
<i>Generalizada</i> (no septicémica) ($P < 0.001$)	14	78	71	86	50	71	57	57	43	64
<i>Pulmonar</i> ($P < 0.05$)	12	75	92	92	33	67	20	50	25	58
<i>Urinaria</i> ($P < 0.001$)	7	43	71	57	43	43	0	43	28	28
<i>Intestinal</i>	14	86	78	78	43	71	28	21	28	43
Total	56	75	79	80	48	66	43	45	34	55

a que las formas de CAS más graves fueron aquellas donde concurren el mayor número de dichos factores. Como se ve en el mismo cuadro 4, la mortalidad

más elevada se observó en los casos con CAS septicémica lo mismo que la existencia de los factores predisponentes ya mencionados.

Cuadro 5 Tratamiento antimicótico

Tratamiento	No. casos	Mejoría clínica %	Sobrevida días promedio *	Mortalidad (a los 90 días) %
I. Sin tratamiento				
a) El padecimiento hematológico siguió activo	16	0	18	100
b) El padecimiento hematológico entró en remisión	17	100	85	23
Total	33	51	53	61
($P < 0.001$)				
II. Con tratamiento				
a) Suficiente †	16	100	71	37
b) Insuficiente	5	0	6	100
Total	21	76	55	52

* La sobrevivida de 3 meses o mayor se consideró como 90 días.

† Cuando se usó 500 mg. o más de Anfotericina B o nistatina bucal por más de 15 días.

Es interesante hacer notar que se encontraron hipoglobulinemia gamma en los siete casos de CAS septicémica y en 8 de 14 pacientes con la forma generalizada no septicémica. Llamó también la atención que de los 19 pacientes en donde se demostró infección bacteriana en ocho hubiera sido por *Mycobacterium tuberculosis*.

En relación al tratamiento antimicótico (cuadro 5) fue inicialmente sorprendente no observar diferencia entre los 21 pacientes que lo recibieron (13 casos con anfotericina B y 8 con nistatina bucal), y los 33 que no lo recibieron. Sin embargo, esto se pudo explicar posteriormente cuando de los 21 pacientes tratados se consideraron sólo a los 16 que recibieron dicho tratamiento, pero a dosis útiles (más de 15 días de nistatina bucal o más de 0.5 g. de anfotericina B). Entonces sí, la diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa, pues todos esos 16 casos tuvieron una respuesta clínica favorable, la sobrevida fue mayor y la mortalidad menor.

Además, de los 33 casos que no recibieron tratamiento antimicótico, 17 curaron espontáneamente porque el padecimiento hematológico había entrado en remisión.

Por otra parte, tanto en los 20 casos que fallecieron sin tratamiento antimicótico, como en los que sí lo recibieron, sea en forma insuficiente (5 casos), como suficiente (6 casos), se observó que ninguno murió sólo por la CAS sino que en todos la enfermedad hematológica estaba activa; además, de los seis pacientes que fallecieron después de haber recibido un tratamiento suficiente, ninguno murió por o con CAS, comprobado esto en la autopsia.

Cuadro 6 Presencia de *Candida* en pacientes curados con nistatina bucal

Producto biológico	No. estudios	Positivos
Piel y mucosas	10	20 *
Orina	305	19 *
Expectoración	207	14 *
Heces	137	2.2 *
Sangre	78	1.3 *
Medula ósea	14	0 *
Otros (catéteres y líquido cefalorraquídeo)	27	0 *
Anticuerpos fluorescentes	70	10 †
Contrainmunolectroforesis	70	4.2 †
Inmudifusión	70	1.4 †

* Por cultivo.

† No se observaron títulos mayores que en el suero sin diluir.

Segunda parte. Se administró quimioprolifaxis con nistatina bucal a 154 pacientes: 70 con leucemia aguda o crónica, 37 con anemias principalmente aplásica, 20 con linfomas malignos, 17 púrpuras trombocitopénicas y 10 leucopenias y se efectuaron en ellos un total de 988 estudios micológicos e inmunológicos,^{19, 20} para establecer el diagnóstico de CAS, ya que algunos se estudiaron en varias ocasiones. Se aisló *Candida* en una frecuencia variable que osciló del 0 por ciento en medula ósea, y en otros sitios como catéteres y líquido cefalorraquídeo, hasta el 20 por ciento en piel y mucosas (cuadro 6). En sólo cinco de las muestras positivas en orina se encontró *C. tropicalis* y en todas las restantes *C. albicans*. Es de hacer notar la baja frecuencia con la que se encontró *Candida* en las heces y en la sangre, ya que sólo tres estudios del primero (2.2) y uno del segundo (1.3 por cien-

to) salieron positivos. Cosa semejante se puede decir de la búsqueda de *Candida* por diferentes reacciones inmunológicas, por anticuerpos fluorescentes, por contra-inmunolectroforesis o inmunodifusión, pues en ningún caso la positividad de ellas se obtuvo con títulos mayores que en el suero sin diluir.

Debe mencionarse que en casi todos estos estudios se aisló *Candida* en cantidades reducidas y sin ninguna significación clínica, ya que la mayoría de los cultivos positivos provenían de pacientes totalmente asintomáticos; inclusive en algunos se hicieron cultivos posteriores que resultaron negativos.

Sin embargo, en tres de los 154 casos de este grupo, además de hallarse *C. albicans* en cantidades masivas en más de dos sitios distintos, incluyendo la sangre en uno de ellos, y estudios inmunológicos positivos en dos analizados, se estableció

el diagnóstico de CASG por poderse correlacionar clínicamente como tal. Fue interesante observar que precisamente estos tres casos, fueron los únicos en los que se aisló *Candida* en heces.

En relación a las otras micosis su diagnóstico fue hecho sólo como hallazgo de autopsia y se encontraron únicamente 17 casos con aspergilosis (4.3 por ciento) principalmente pulmonar y 6 con mucormicosis (1.7 por ciento) con localización pulmonar, cerebral y renal (cuadro 7). Esta frecuencia es semejante a la informada por otros autores.^{1, 2, 6, 17, 18}

A semejanza de lo que se encontró en la CAS, todos los pacientes en los que se observaron la aspergilosis y la mucormicosis estaban en muy malas condiciones, con los padecimientos más graves y se conjugaban prácticamente todos los factores predisponentes ya comentados. Así, 12 de los 17 casos con aspergilosis, co-

Cuadro 7 Micosis oportunistas en padecimientos hematológicos. Estudio en 350 autopsias (1967-1975)

I. Frecuencia:

Tipo de micosis *	No. casos
1. Candidosis (CAS)	33 (9.4)
2. Aspergilosis (ASP)	17 (4.3)
3. Mucormicosis (MUC)	6 (1.7)
Total	56 (14.3)

II. Localización:

1. Candidosis	No casos	2. Aspergilosis	No. casos	3. Mucormicosis	No. casos
Tubo digestivo	26	Pulmonar	13	Pulmonar	4
Sistémica	3	Pulmonar y meníngea	1	Cerebral y renal	2
Renal	3	Pulmonar y esofágica	1	Total	6
Pulmonar	1	Generalizada	2		
Total	33	Total	17		

* En 3 casos se asociaron CAS y ASP, en 2 ASP y MUC y en 1 MUC y CAS.

rrespondieron a pacientes con hemopatías malignas en periodo terminal, tres a anemia aplástica en muy malas condiciones, un caso a anemia hemolítica y otro a púrpura trombocitopénica. Los seis casos con mucormicosis tenían características semejantes, pues tres eran de pacientes con hemopatías malignas en fase terminal, dos con anemia aplástica y uno con púrpura trombocitopénica.

Discusión

En la presente revisión se han visto ejemplificados los principales conceptos acerca de las micosis por oportunistas en general y de la CAS en particular, ya que no sólo se observó su elevada frecuencia en los pacientes hematológicos, sino también que las formas más graves aparecen en aquellos en quienes el padecimiento es más serio y en los que concurren el mayor número de factores predisponentes.

Se observó igualmente que para lograr curar y tal vez evitar cualquiera de las micosis ya señaladas, es indispensable romper la estrecha relación que guardan las tres esferas que determina el establecimiento de tales micosis, principalmente el de la CAS, ya que hasta ahora ésta es la mejor estudiada; y ellas son, el estado del huésped, la persistencia de factores predisponentes y el desarrollo y diseminación del hongo.⁴ Esto es importante porque la evolución de los pacientes afectados no se modificó, sino hasta después de mejorar o corregir uno o más de dichos factores.

Ejemplo de lo anterior lo representan 17 de los 33 pacientes con CAS señalados con anterioridad, quienes sin recibir tratamiento antimicótico alguno curaron de

la CAS porque el padecimiento hematólogo entró en remisión y por lo mismo, desaparecieron también muchos de sus factores predisponentes. Cosa semejante se puede decir cuando, por un tratamiento antimicótico más adecuado, 16 de 21 pacientes lograron una evolución más favorable así como cuando, por no haberse logrado modificar ninguno de los tres factores referidos, los pacientes fallecieron con la micosis activa. El mejor ejemplo de ello lo representan precisamente los pacientes con aspergilosis y con mucormicosis.

Por todo lo anterior se comprende por qué es tan difícil el manejo de las micosis oportunistas en los pacientes hematológicos, que se inicia desde la dificultad para establecer el diagnóstico oportuno, hasta la de encontrarles un tratamiento eficaz.^{6, 9, 22, 27-33} En efecto estos enfermos aunque pueden tener síntomas sugestivos de cualquiera de las micosis referidas, dichos síntomas son muy inespecíficos,^{22, 33, 34} y se pueden hallar en otros muchos padecimientos. Además, los métodos que existen para establecer el diagnóstico son muy agresivos, poco sensibles e inespecíficos, sobre todo para los casos con mucormicosis y aspergilosis en donde la única forma segura de identificarlos es por estudios histológicos y micológicos realizados en el espécimen del tejido afectado.²⁶⁻²⁸ La misma CAS puede no descubrirse, inclusive utilizando las pruebas serológicas e inmunológicas más adecuadas,²³⁻²⁵ si no se busca insistente e intencionalmente en todos los pacientes candidatos a desarrollarla. Finalmente, si se llegara a establecer el diagnóstico de aspergilosis y sobre todo de mucormicosis, no se podría instituir un tratamiento eficaz porque,²⁷⁻³² no

existe ninguno que se haya probado debidamente como tal. En el caso de CAS, esto es menos serio, aunque tampoco puede asegurarse el resultado de su tratamiento,^{6, 9, 22, 33} ya que esto va a depender de las condiciones del huésped, que por desgracia no siempre son fáciles de conocer y sobre todo de mejorar.

Todas estas observaciones obligan a meditar sobre la utilidad de un tratamiento profiláctico,⁸ que si bien no evitaría la aparición de la micosis, sí podría disminuir su frecuencia, tomando en cuenta que, en la mayoría de los casos, la mejoría del huésped y de su ambiente terapéutico, no son siempre posibles. En cambio, se puede dificultar o impedir a tiempo el desarrollo del hongo con el uso de alguna sustancia como la nistatina, lo cual ha sido ya demostrado experimentalmente, para el caso de la CAS.^{35, 36}

La quimioprofilaxis con nistatina bucal en los candidatos a desarrollar CAS, como se muestra en este trabajo, es capaz de abatir la frecuencia de su aparición: al comparar la frecuencia global de los 154 pacientes que recibieron quimioprofilaxis con nistatina bucal, con el de los pacientes no tratados, se encontró una diferencia muy significativa pues mientras en los enfermos no tratados hubo 54 casos (32 por ciento) con CAS profunda (cuadro 8), con el empleo profiláctico de la nistatina bucal, la frecuencia se redujo a sólo

Cuadro 8 Candidosis profunda en pacientes tratados profilácticamente con nistatina bucal (P < 0.01)

Tratados	No. casos	Candidosis
No	170	54 (32%)
Si	154	3 (2%)

tres casos, o sea a un 2 por ciento; diferencia que por otra parte fue también muy significativa cuando se comparó con la encontrada anualmente en los seis años anteriores.

Por tanto, es posible considerar que el tratamiento profiláctico de la CAS mostrado en este trabajo, con el empleo prolongado de la nistatina bucal, parece ser un recurso clínico de gran utilidad; sobre todo si se considera que la administración de nistatina bucal no tiene riesgos aparentes³⁷ y que su uso prolongado no produce ninguna reacción indeseable.

RECONOCIMIENTO:

Los autores agradecen a la División de Biomatemáticas del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, especialmente al doctor Pedro Solís Cámara, Jefe del Departamento, y al ingeniero Julio César Marzáin, Jefe de la Sección de Computación, por la elaboración de los cálculos estadísticos.

REFERENCIAS

1. Baker, R. D.: *Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycosis, mucormycosis, aspergillosis and cryptococcosis*. Am. J. Clin. Pathol. 37:358, 1962.
2. Bodey, G. P.: *Fungal infections complicating acute leukemia*. J. Chron. Dis. 19:667, 1966.
3. Folb, P. I. y Tronuce, J. R.: *Immunological aspects of Candida infection complicating steroid and immunosuppressive drug therapy*. Lancet. 2:1112, 1970.
4. Klainer, A. S. y Beisel, W. R.: *Opportunistic infection: A review*. Am. J. Med. Sci. 258:431, 1969.
5. Lehrer, E. I. y Cline, M. J.: *Leukocyte candidacidal activity and resistance to systemic candidiasis in patients with cancer*. Cancer. 27:1311, 1971.
6. Mirsky, H. S. y Cuttner, J.: *Fungal infection in acute leukemia*. Cancer. 30:348, 1972.
7. Mukherji, A. K. y Basu Mallick, K. C.: *Disseminated candidosis in cyclophosphamide induced leucopenic state: An experimental study*. Indian J. Med. Res. 60:1584, 1972.

8. Seeling, M. S.: *The role of antibiotics in the pathogenesis of Candida infections*. Am. J. Med. 40:887, 1966.
9. Williams, R. J.; Chandler, J. G. y Orloff, M. J.: *Candida septicemia*. Arch. Surg. 103: 8, 1971.
10. Woods, J. W.: *Monilial infections complicating therapeutic use of antibiotics*. J.A.M.A. 145:207, 1951.
11. Fabiani, G.: *Les infections consecutives aux carences immunitaires provoqués*. Sem. Hôp. Paris. 46:1292, 1970.
12. Rosner, F.; Valmont, I.; Kozinn, P. J. y Caroline, L.: *Leukocyte function in patients with leukemia*. Cancer. 25:835, 1970.
13. Smith, L. G. y Louria, D.: *Infectious disease problems in various hematologic disorders*. Med. Clin. N. A. 57:409, 1973.
14. Penn, I.: *Complications of immunosuppression*. Minerva Chir. 26:718, 1971.
15. Krause, W.; Matheis, H. y Wulf, K.: *Fungaemia and funguria after oral administration of Candida albicans*. Lancet. 1:598, 1969.
16. Taschdjian, C. L.: *Opportunistic yeast infections with special reference to candidiasis*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 174:606, 1970.
17. González-Mendoza, A. y Aguirre-García, J.: *Mycoses dues a des champignons opportunistes observés au cours de 1 000 autopsies*. Sabouraudia. 5:341, 1967.
18. Hart, P. D.; Russell, E. y Remington, S. J.: *The compromised host and infection*. II. Deep fungal infection. J. Infect. Dis. 120:169, 1969.
19. Weller, T. H. y Coons, A. H.: *Flourescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated in vitro*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86:789, 1954.
20. Ouchterlony, D.: *Antigen-antibody reaction ingels*. Acta Path. Microbiol Scand. 26:507, 1949.
21. Drouhet, E.: *Aspects actuels des mycoses profondes. Nouvelles acquisitions dans le diagnostic mycologique et immunologique des infections mycosiques*. Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol. 30:65, 1971.
22. Goldstein, E. y Hoepflich, P. D.: *Problems in the diagnosis and treatment of systemic candidiasis*. J. Infect. Dis. 125:190, 1972.
23. Preisler, H. D.; Hasenclever, H. F.; Levitan, A. A. y Henderson, E. S.: *Serologic diagnosis of disseminated candidiasis in patients with acute leukemia*. Ann. Int. Med. 70:19, 1969.
24. Preisler, H. D.; Hasenclever, H. F. y Henderson, E. S.: *Anti-candida antibodies in patients with acute leukemia*. Am. J. Med. 51: 352, 1971.
25. Rosner, F.; Calriel, F. D.; Taschdjian, C. L.; Cuesta, M. y Hozinn, P. J.: *Serologic diagnosis of systemic candidiasis in patients with acute leukemia*. Am. J. Med. 51:54, 1971.
26. Young, R. C. y Bennett, J. E.: *Invasive aspergillosis. Absence of detectable antibody response*. Am. Rev. Resp. Dis. 104:710, 1971.
27. *The systemic mycosis. The opportunistic fungi*. Capítulo 20. *Aspergillosis*. En: *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. Rippon, J. W. (Ed.). Filadelfia, Londres, Toronto, W. B. Saunders Co., 1974, pp. 406-429.
28. *Mucormycosis*. Capítulo 21. En: *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. Rippon, J. W. (Ed.). Filadelfia, Londres, Toronto, W. B. Saunders Co., 1974, pp. 430-447.
29. Prockop, L. D. y Silva-Hunter, M.: *Cephalic mucormycosis (phycomycosis). A case with survival*. Arch. Neurol. 17:379, 1967.
30. Vedder, J. S. y Schorr, W. F.: *Primary disseminated pulmonary aspergillosis with metastatic skin nodules*. J.A.M.A. 209:1191, 1969.
31. Krakówka, P. K.; Traczyk, K.; Walczak, J.; Halwey, H.; Elsner, Z. y Pawlicka, L.: *Local treatment of aspergilloma of the lung with a paste containing nystatin or amphotericin B*. Tubercle. 51:184, 1970.
32. Medoff, G. y Kobayashi, G. S.: *Pulmonary mucormycosis*. New Engl. J. Med. 286:86, 1972.
33. Lupin, A. M.; Dascomb, H. E.; Seabury, J. H. y McGinn, M.: *Experience with Candida recovered from venous blood*. Antimicrobial Agents Chemother. Mayo 10-19, 1961.
34. Drouhet, E. y Viu, M.: *Biologie des Candida. II. Sur les manifestations pathogéniques des 175 cas de candidosis*. Sem. Hôp. Paris. 33: 807, 1957.
35. Brown, R.; Hazen, E. L. y Mason, A.: *Effect of fungicidin (nystatin) in mice injected with lethal mixtures of aureomycin and Candida albicans*. Science. 117:609, 1953.
36. Drouhet, E.: *Action de la nystatine (fungicide) in vitro et in vivo sur Candida albicans et autres champignons levuriformes*. Ann. Int. Pasteur. 88:298, 1955.
37. Goodman, L. S. y Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 3a. ed. Nueva York. The Mac Millan Company, 1965, p. 1294.