

11237  
99  
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

RECIBO DE  
ENTREGA  
AL  
DIA  
30  
MAR  
1993

"COLONIZACION RESPIRATORIA POR ASPERGILLUS EN PACIENTES  
PEDIATRICOS CON CANCER"

Tutor:  
D. Diaz  
30/III/93

*Rosa Montes Diaz*

I. M. S. S. C. M.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
MAR. 30 1993  
D. T. DE ENSEÑANZA  
E IN ESTUDIOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

Tesisista  
*Rosa Montes Diaz*

TESIS

Que para obtener el título de -  
especialista en Pediatría Médica

PRESENTA  
DRA. ROSA MONTES DIAZ

TUTOR: DR. HUMBERTO DIAZ PONCE

FALLA DE ORIGEN

1995



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.

**AL DR. HUMBERTO DIAZ PONCE**

Con mi sincero agradecimiento que como tutor, dirigí y me asesoró en el desarrollo de la investigación contenida en el presente trabajo.

**A LOS MAESTROS:**

**DRA. GUADALUPE MIRANDA NOVALES  
DR. FORTINO SOLORZANO SANTOS**

Por su gran calidad humana - que como maestros y amigos - quienes con sus conocimientos empeño y orientación, coadyuvaron a la realización de este Trabajo.

**A MIS PADRES:**

Por su indeclinable apoyo y comprensión que me brindaron e hicieron posible mi formación profesional.

TITULO: "COLONIZACION RESPIRATORIA POR ASPERGILLUS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON CANCER".

TUTOR: DR. HUMBERTO DIAZ PONCE  
MEDICO INFECTOLOGO PEDIATRA DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL.

TESISTA: MONTES DIAZ ROSA  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA MEDICA

COLABORADORES:

DR. FORTINO SOLORIZANO SANTOS  
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DRA. HERMINIA BENITEZ ARANDA  
MTC DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR  
MEDICO ONCOLOGO PEDIATRA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DR. MANUEL MEJIA ARANGUREN  
INVESTIGADOR ASOCIADO AL DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TLC: BLANCA LEANOS MIRANDA  
TECNICO DE LABORATORIO CLINICO DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

QBP: TERESITA DE JESUS GUILLEN CADENA  
QUIMICO BACTERIOLOGO PARASITOLOGO DE LA ESCUELA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DEL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

QBP: ALEJANDRA RUIZ RODRIGUEZ  
QUIMICO BACTERIOLOGO PARASITOLOGO DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL.

RESUMEN:

Se realizó un estudio prospectivo para conocer la prevalencia de colonización respiratoria por *Aspergillus* en los pacientes pediátricos con cáncer ingresados al antiguo Hospital Anexo de Pediatría (n=68) y en el nuevo Hospital de Pediatría siglo XXI (n=32); a todos los pacientes se les tomaron muestras nasales que fueron cultivadas en medio de Sabouraud. El porcentaje global de aislamiento de *Aspergillus* fue del 7%, predominando *Aspergillus niger*; se documentó un mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en los pacientes leucémicos atendidos en el Hospital Anexo de Pediatría y en aquellos con uso de quimioterapia y antibióticos, sin que hubiera diferencia estadísticamente significativa; la única asociación estadísticamente significativa fue el tiempo de evolución del padecimiento subyacente ( $p = 0.043$ ).

ABSTRACT:

In order to know the prevalence of *Aspergillus* colonization of the upper tract airways in cancer patients a prospective study was done. One hundred patients hospitalized at the "Hospital anexo de Pediatria" (N: 68) and at the "Hospital de pediatria" (N:32) from the Medical Center XXI Century were included. One sample from the nose of each patient was taken and cultured on Sabouraud slants. Prevalence of *Aspergillus* colonization was of 7%; *Aspergillus niger* was the species most commonly isolated.

Increased risk of colonization was noted for leukemic patients, hospitalized at the "Hospital Anexo", those under chemotherapy and antibiotic treatment, but without statistical significant difference; time of evolution of underlying diseases resulted as a risk statistically significant (Kruskal-Wallis:  $p = 0.043$ ).

#### ANTECEDENTES:

Los hongos del género *Aspergillus* comprenden 200 especies de las cuales 20 han sido reportadas como patógenas en humanos. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* son los agentes que con mayor frecuencia ocasionan enfermedad. Otras especies comunmente aisladas y asociadas a patología en humanos son *Aspergillus sydowii*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*, *A. amstelodami*, *A. orizae*, *A. restrictus*, *A. candidum*, y *A. nidulans* (1,2). Todas las especies se encuentran en el medio ambiente, no existe un área geográfica específica o condiciones ambientales propias para cada especie. Estos hongos se reproducen de manera asexual por medio de la producción de conidias (esporas) a partir de las cuales se desarrollan nuevas colonias (3). Las conidias miden en promedio 2.5 a 3  $\mu$ m y su concentración calculada a la cual se encuentran suspendidas en el aire varía de 6 a 14 por pie cúbico; en un estudio se encontró que la mayor concentración de conidias en el aire ambiente fue en los sitios sujetos a construcción (5.9 conidias/M<sup>3</sup>) en comparación a otros sitios de un mismo hospital (1.3 conidias M<sup>3</sup>) (4,5).

El espectro clínico de las entidades nosológicas que *Aspergillus sp.* ocasionan es amplio y varía desde formas localizadas hasta formas sistémicas. La ruta aérea es la vía por la cual *Aspergillus sp.* llega a las vías respiratorias del hospedero con la capacidad de colonizar, infectar o producir enfermedad (1,2). La colonización de las vías respiratorias es la primera etapa en la patogénesis de la aspergilosis pulmonar invasiva (6). La aspergilosis, como grupo de enfermedades, es más frecuente en pacientes con factores de riesgo.

**FALTA PAGINA**

**No. 48 a la 5**



principalmente en pacientes con cáncer y aquellos sujetos a transplante (6,7). Se ha reportado que por medio de cultivos nasales es posible identificar a los pacientes con mayor riesgo para tener enfermedad invasiva pulmonar o sistémica (8). El consenso general es que el aislamiento de *Aspergillus sp.* de las vías respiratorias no es de valor diagnóstico para enfermedad ya que es un agente que por su ubicuidad y permanencia en el aire ambiente se relaciona más a simple colonización (1,2).

El cultivo de muestras nasales ha sido empleado previamente para el estudio de colonización por *Aspergillus* en pacientes inmunocomprometidos (6). Dos estudios realizados con pacientes de alto riesgo para aspergilosis reportan frecuencias de aislamiento de *Aspergillus sp.* de 8.5% y 6.9%, respectivamente (9,10).

OBJETIVO: CONOCER LA FRECUENCIA DE COLONIZACION RESPIRATORIA POR *ASPERGILLUS* EN PACIENTES PEDIATRICOS CON CANCER.

#### MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo; se incluyeron 100 pacientes con el diagnóstico de cáncer. En las primeras 48 horas de estancia hospitalaria se obtuvo la muestra con un hisopo humedecido en solución salina, ambos estériles; para cada caso, el hisopo se introdujo a la altura del antro nasal rotándose suavemente y retirándose, siendo transportado inmediatamente en un tubo con solución salina estéril. La siembra se realizó en medio de Sabouraud y por cada lote de muestras se incluyó como control un tubo con medio de cultivo inoculado con solución salina estéril. Los cultivos se incubaron a temperatura ambiente durante cuatro semanas después de las cuales aquellos en que no hubo crecimiento de colonias de hongos filamentosos, fueron considerados negativos. En los cultivos positivos, aquellos con colonias que por su morfología macroscópica fueran sugestivas de hongos filamentosos se identificó el género y especie evaluando características macroscópicas de las colonias y características microscópicas de los órganos reproductivos, esto último después de crecer cada una de las cepas mediante la técnica de microcultivo.

Como pruebas estadísticas en las variables categóricas se utilizó la razón de tasas de prevalencia (RTP) con intervalos de confianza al 95%, así como la prueba de  $\chi^2$  cuadrada ( $X^2$ ). En las variables continuas se utilizó la prueba de T de Student's y Kruskal-Wallis.

## RESULTADOS:

Durante un periodo de 12 meses se incluyeron 100 pacientes con el diagnóstico establecido de cáncer, de los servicios de Oncología y Hematología ; 68 pacientes hospitalizados en el Hospital Anexo de Pediatría y 32 del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En cuanto a variables universales el estudio incluyó, 65 hombres y 35 mujeres, con edades comprendidas entre 3 meses y 17 años (promedio: 8.6 años). 47 pacientes con diagnóstico de leucemia, 15 con tumores del sistema nervioso central, 10 con linfoma, 9 con tumores óseos, 3 con tumores gonadales, y 16 con otro tipo de tumores (TABLA 1); el tiempo de evolución de de la patología subyacente fue entre 1 mes y 69 meses (promedio: 9.2 meses) ; al tomar la muestra 50 pacientes recibían quimioterapia ; 30 algún tipo de antimicrobiano (TABLA 2) . En 93 casos el cultivo resultó negativo para *Aspergillus*; todos los cultivos de control fueron negativos para *Aspergillus* ; en 7 casos los cultivos resultaron positivos y se identificaron *Aspergillus* (TABLA 3); las diferentes especies aisladas correspondieron a *Aspergillus niger* en 3 casos, *Aspergillus niger* y *terreus* ; *Aspergillus flavus* , *Aspergillus versicolor* y *Aspergillus sp.* en un caso respectivamente (TABLA 4). De las variables identificadas en cada uno de los pacientes con cultivo positivo, la patología subyacente correspondiente fue: leucemia en 4, linfoma 1, glioma del puente 1, carcinoma testicular 1 (TABLA 4); la edad comprendida entre 4 años y 14 años (promedio: 8.2 años); 5 pacientes del sexo femenino y 2 del sexo masculino; la evolución del padecimiento de 1 mes a 30 meses (promedio: 15.7 meses) (TABLA 2); 2 pacientes recibían quimioterapia; 3 recibían algún tipo de

antimicrobiano . El porcentaje de aislamientos positivos de los pacientes internados en el Hospital Anexo de Pediatría fué del 7.3%, y en los internados en el Hospital de Pediatría 6.5%.

Se encontró que para los pacientes con leucemia la RTP, en este estudio, es de 1.50, es decir un 50% de mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en relación a aquellos con otro tipo de cáncer, sin embargo, con la prueba de X<sup>2</sup>, no se demostró una asociación estadísticamente significativa . Al evaluar como riesgo , la administración de quimioterapia, no se documentó mayor RTP para colonización por *Aspergillus* en los pacientes con quimioterapia. En cuanto al uso de antimicrobianos se identificó 75% de mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* para aquellos que se encontraban recibiendo tratamiento, empero ésta diferencia no fue estadísticamente significativa. A pesar de que estadísticamente no muestra significancia, se registra un 18% de mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en los pacientes con estancia en el Hospital Anexo de Pediatría que para aquellos hospitalizados en el nuevo Hospital ( TABLA 6). La media de edad en el grupo colonizado por *Aspergillus* fué de 100 meses, y en el grupo no colonizado de 92.43 meses, con una prueba de T de Student's no significativa. Finalmente, al establecer la diferencia en el tiempo de evolución del padecimiento subyacente, se observó que la mediana en el grupo colonizado por *Aspergillus* fué de 14 meses y de 2 meses para el grupo sin colonización, con una relación estadísticamente significativa con una P de 0.043 mediante la prueba de Kruskal-Wallis (TABLA 7).

## DISCUSION:

En el presente estudio, se investigó la frecuencia de colonización por *Aspergillus* en el tracto respiratorio de pacientes pediátricos con cáncer, encontrándose una prevalencia global del 7%, siendo similar a la de otros estudios no pediátricos realizados en países desarrollados (8,9). La especie predominantemente aislada fue *Aspergillus niger*, lo cual difiere de lo encontrado en otros estudios (1,2) en los que *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus* fueron las especies más frecuentemente aisladas, pero lo cual probablemente dependa de factores epidemiológicos locales. Con el diagnóstico de leucemia se encontró a más de la mitad del grupo colonizado por *Aspergillus*, tendencia ya observada y reportada durante las dos últimas décadas, considerando al paciente leucémico particularmente susceptible a la colonización por hongos oportunistas, registrándose una frecuencia 7 veces mayor en relación al resto del grupo en riesgo (1,2); en el presente estudio, se documentó un 50% de mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en el paciente leucémico; la explicación para éste fenómeno se desconoce, pero podría deberse a un incremento en la supervivencia y por lo tanto una mayor posibilidad de exposición y colonización en un paciente con factores de riesgo tales como hospitalizaciones prolongadas y frecuentes, tratamientos repetidos con antibióticos, quimioterapia y los efectos colaterales de ésta última; así, en el presente estudio se documentó una relación directa entre la evolución del padecimiento y la colonización por *Aspergillus*, siendo de 14 y dos meses en el grupo con y sin colonización por *Aspergillus* respectivamente, por otra parte, se documentó un mayor riesgo de colonización por *Aspergillus*

en los pacientes con administración de quimioterapia y antibióticos. En relación a la edad con mayor prevalencia de colonización, no existen reportes al respecto en la literatura médica, pero no encontramos ninguna relación significativa asociada a esta variable. *Aspergillus* es un hongo ubicuo en la naturaleza, y se le ha asociado como contaminante de los medios de cultivo, lo cual no representó problema alguno en este estudio ya que todos los cultivos de control resultaron negativos (1,2). El documentar colonización respiratoria por *Aspergillus* en pacientes con cáncer se ha propuesto como predictivo de enfermedad invasiva en pacientes inmunocomprometidos (7) lo cual en nuestra población amerita del seguimiento del grupo en riesgo, siendo objeto de posterior estudio. La aspergilosis es adquirida por vía aérea y el riesgo se relaciona con la concentración de conidias en el aire, fenómeno que es determinado por factores responsables de la liberación de esporas fúngicas a la atmósfera (presencia de materia orgánica, deterioro de los sistemas de ventilación y aire acondicionado, la presencia de material aislante de calor y ruido y los trabajos de construcción y demolición en áreas cercanas o dentro del hospital); por otra parte, se ha documentado una disminución en la incidencia de colonización por *Aspergillus* en los pacientes con estancia en un hospital de reciente construcción (4,11); en nuestro medio existen todos los factores descritos como determinantes para la colonización por *Aspergillus*, y se documentó un 18% de mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en los pacientes con estancia en el antiguo Hospital Anexo de Pediatría en comparación con los hospitalizados en el nuevo Hospital.

CONCLUSIONES:

- El porcentaje de aislamiento de *Aspergillus sp.* en los pacientes pediátricos con cáncer es del 7% por lo que la trascendencia clínica del presente estudio, fundamentalmente se establece al servir como base para futuras investigaciones.
- *Aspergillus niger* fue la especie más frecuentemente aislada a partir del tracto respiratorio de pacientes con cáncer, la cual ya ha sido descrita como una de las tres más comunes junto con *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*.
- La colonización por *Aspergillus sp.* continúa documentándose comúnmente asociado a neoplasias hematológicas fundamentalmente del tipo de la leucemia.
- Existe una asociación significativa entre la evolución del padecimiento neoplásico y las posibilidades de colonización por *Aspergillus sp.*
- A pesar de la ubicuidad de *Aspergillus sp.* no parece existir una relación significativa entre los factores que favorecen el crecimiento y diseminación del hongo con las posibilidades de colonización.
- Las posibilidades de colonización por *Aspergillus sp.* son mayores en los pacientes que reciben quimioterapia y antibioticoterapia, sin embargo ésta asociación no fue significativa.



(TABLA 1)

---

P A C I E N T E S E S T U D I A D O S

---

PADECIMIENTO	No.
LEUCEMIA	47
TUMORES SNC	15
LINFOMA	10
TUMORES OSEOS	9
TUMORES GONADAS	3
OTROS	16
TOTAL	100

---

(TABLA 2)

COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES EN LA POBLACION ESTUDIADA		
VARIABLE	POBLAC. GRAL	POBLAC. COLON.
- TIPO CANCER (No.pac.)		
. Neoplasia hematol.	47	4
. Neoplasia sólida	53	3
- QUIMIOTERAPIA (No.pac.)	50	2
- ANTIBIOTICOTERAPIA (No.pac)	30	3
- HOSPITAL ORIGEN (No.pac.)		
. Hospital Anexo Pediatría	68	5
. Hospital Pediatría	32	2
- TIEMPO EVOLUCION CANCER (promedio meses)	9.2	15.7

(TABLA 3)

C A R A C T E R I S T I C A S D E L A S M U E S T R A S	
CARACTERISTICA	No.
DESARROLLO NEGATIVO	93
DESARROLLO POSITIVO	7
TOTAL	100

(TABLA 4)

ESPECIES AISLADAS DE ASPERGILLUS

ESPECIE	No.
A. NIGER	3
A. FLAVUS	1
A. TERREUS	1
A. VERSICOLOR	1
A. SP.	1
TOTAL	7

(TABLA 5)

---

PADECIMIENTO EN EL GRUPO CON AISLAMIENTO POSITIVO

---

PADECIMIENTO	No.
LEUCEMIA	4
LINFOMA	1
GLIOMA DEL PUENTE	1
CA. TESTICULAR	1
TOTAL	7

---

(TABLA 6)

VARIABLES	RTP	IC	X2
- TIPO CANCER (leucemia v's otra neoplasia)	1.50	(0.35-6.37)	NS
- QUIMIOTERAPIA (si v's no)	0.40	(0.08-1.97)	NS
- ANTIBIOTICOTERAPIA (si v's no)	1.75	(0.42-7.35)	NS
- HOSPITAL ORIGEN (Hosp.Anexo-Ped.v's Hospital Pediatría)	1.18	(0.24-5.74)	NS

RTP= Razón tasas de prevalencia

IC= Intervalo de confianza

X2= Prueba de chi cuadrada

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

(TABLA 7)

COMPORTAMIENTO ESTADISTICO DE LAS VARIABLES CONTINUAS

VARIABLE	MEDIA	DESV.STANDAR	T STUDENT'S
EDAD (prom.meses)			
(colonización +)	100	51.21	NS
(colonización -)	92.4	53.29	
VARIABLE	MEDIANA		KRUSKAL-WALLIS
EVOL.NEOPL.(prom.mes)			
(colonización +)	14		P= 0.043
(colonización -)	2		

BIBLIOGRAFIA:

1. Bennet J.: *Aspergillus species*. in: Mandel G, Douglas G, Bennett J.: Principles and practice of infectious diseases. Third edit. New York, Churchill Livingstone 1990; 1558-1561.
2. Bodey G. and Vartivarian S. *Aspergillosis*. Eur J Microbiol Infect Dis 1989;8: 413-437.
3. Swatek F., Halde C., Rinaldi M. and Shadomy J.: *Aspergillus species and other opportunistic saprophytic hyaline hyphomycetes*. in: Lennette E., Balows A., Husler W. and Shadomy J.: Manual of clinical microbiology. Fourth edit. Washington, DC, American Society for Microbiology 1985; 584-587.
4. Arnow P.M., Andersen R.L., Mainous P.D. and Smith E.J. Pulmonary aspergillosis during hospital renovation. Am Rev Resp Dis 1978; 118: 49-53.
5. Arnow P.M., Sadigh M., Costas C., Weil D. and Chudy R. Endemic epidemic aspergillosis associated with in-hospital replication of *Aspergillus* organisms. J Infect Dis 1991; 164: 998-1002.
6. Sherertz R., Belani A., Barnett M. et al. Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections. Am J Med 1987; 83: 709-717.



7. Aisner J., Murillo J., Schimpff S. et al. Invasive aspergillosis in acute leukemia: correlation with nose cultures and antibiotics use. *Ann Intern Med* 1979; 90:4-9.

8. Treger T., Visscher M. and Bartlett M. Diagnosis infection caused by *Aspergillus*: usefulness of respiratory cultures. *J Infect Dis* 1985;152:572-576.

9. Raccah R., Martino P., Gentile G. et al. *Aspergillus* colonization of the nose and pulmonary aspergillosis in neutropenic patients: a retrospective study. *Haematologica* 1989; 74:263-265.

10. Jenicek M. and Cleroux R. *Epidemiologia: principios, técnicas y aplicaciones*. Primera Edición, Barcelona España. Salvat editores.1987: 77-122.

11. Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicken RC: *Analysis commands*. En: *Epi Info, version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers*. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.P.313-362.