

11237

382



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL  
"LA RAZA"**

**"PREVALENCIA DE CANDIDOSIS DISEMINADA EN NIÑOS PORTADORES DE  
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA."**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**PEDIATRIA MEDICA**

PRESENTA:

**DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ**

DIRECTOR DE TESIS

**DR. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

ASESOR METODOLOGICO

**DRA. YOLANDA LUNA SANCHEZ**  
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION MEDICA



2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.



**DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA**  
Jefe del Departamento de Educación e Investigación Médica



**DR. MARIO GONZALEZ VITE**  
Profesor Titular del Curso de Pediatría Médica

**DR. RUY PEREZ CASILLAS**  
Director de Tesis. Servicio de Hematología Pediátrica

**DRA. AMALIA ESPARZA GARCIA**  
Colaborador de Tesis. Servicio Infectología Pediátrica

**DRA. YOLANDA LUNA SÁNCHEZ**  
Asesor Metodológico. División de Enseñanza e Investigación Médica

UNIVERSIDAD DE GUADALUPE  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

SECRETARÍA DE SALUD  
U. G. A. D. G.

# **INDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>2</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>3</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>4</b>
<b>TABLAS Y GRAFICAS</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>27</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>30</b>

## RESUMEN

### PREVALENCIA DE CANDIDOSIS DISEMINADA EN NIÑOS PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

En pacientes portadores de enfermedades hematooncológicas, -principalmente Leucemia Linfoblástica Aguda-, la *Candidosis diseminada*, es una de las principales causas de morbimortalidad, así como, de falla en el tratamiento de inducción a la remisión del padecimiento neoplásico. Durante la práctica clínica diaria, se ha observado, incremento en el número de casos, con desenlace fatal en su mayoría.

El *objetivo* del presente estudio fue determinar la Prevalencia de Candidosis Diseminada en Niños portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro médico Nacional "La Raza".

#### *Metodología.*

Durante el periodo comprendido entre Junio del 2000 y Junio del 2002, se identificaron los pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, atendidos en el Servicio de Hematología e Infectología Pediátrica del Centro Médico La Raza; que cursaron con Candidosis Diseminada.

*Criterios de Inclusión.* Hombre o mujer de 1 a 16 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y Candidosis diseminada durante el período comentado.

*Criterios de Exclusión.* Pacientes con expediente incompleto

Se realizó un estudio transversal descriptivo retrolectivo durante el período comentado, obteniendo la información del expediente clínico, a través, de una hoja de recolección de datos clínico.

*Análisis estadístico.* Se realizó por medio de estadística descriptiva con apoyo del paquete estadístico SPSS (Statistical Package Social Science) VERSIÓN 10. Con representación mediante tablas y gráficas de los resultados.

#### *Resultados*

Se identificaron 6 (0.9%) pacientes con Candidosis Diseminada, de un total de 633 niños vistos por Leucemia linfoblástica aguda (LLA). La edad preescolar es la principalmente afectada (83.3%), sin predominio de sexo, los pacientes en su mayoría cursan con LLA de Alto riesgo (66.7%) y de reciente diagnóstico (50%). La principal causa de internamiento es por fiebre y neutropenia (83.3%), así como, recaída tumoral (33.3%). Los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de Candidosis Diseminada en este grupo de pacientes fueron Neutropenia 100%, presencia de Catéter venoso central 100%, uso de antimicrobianos de amplio espectro 100%, mucositis 83.3% y manejo con Nutrición parenteral en el 50%, el diagnóstico se realizó principalmente en base a sospecha clínica, ya que solo el 50% tiene aislamiento en cultivos, el US y TAC abdominal son herramientas indispensables para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Al 83.3% se dio manejo empírico con monoterapia, al establecer la sospecha de Candidosis Diseminada se empleo tratamiento combinado, la Anfotericina B fue el antimicótico base para el tratamiento. La respuesta terapéutica fue poco alentadora ya que el 50% de los pacientes fallecieron y un 33.3% no presentaron cambio en su evolución.

*Conclusiones.* La Candidosis diseminada es una entidad infecciosa oportunista que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, en este estudio principalmente a pacientes portadores de LLA de alto riesgo neutropénicos, la prevalencia de la enfermedad en nuestra población es baja 0.9%, sin embargo, es importante el impacto en cuanto costo beneficio, ya que requieren estancia intrahospitalaria prolongada, y la mayoría presenta desenlace desfavorable, por lo que, es de suma importancia identificar y evitar en lo posible todos aquellos factores que predisponen el desarrollo de esta entidad.

# INTRODUCCIÓN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## EPIDEMIOLOGIA

Desde 1980, se ha observado un incremento significativo en el porcentaje de pacientes con Candidosis diseminada o sistémica; muchos de los afectados, cursan con "inmunosupresión", principalmente debida a padecimientos de tipo oncológico (leucemia, linfoma, receptores de trasplante, etc.) y a infección por virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>1</sup>

De acuerdo a lo resultados de la NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System, realizado en Norteamérica en 1992, *Candida*, fue uno de los cuatro

120,000 pacientes con Candidosis diseminada, 15% de adquisición intrahospitalaria y mortalidad de hasta un 50%. La infección por *Candida* se considera de origen nosocomial, ya que, la colonización por este microorganismo, se observa más frecuentemente en individuos hospitalizados que en individuos sanos y la transmisión puede darse de paciente a paciente, o de un individuo sano (trabajador de la salud) al paciente susceptible, tanto, en servicios médicos como, en servicios quirúrgicos.<sup>2,3,4</sup>

En pacientes con enfermedades oncológicas -principalmente portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda-, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, así como, de falla en la quimioterapia de inducción a la remisión.

La verdadera incidencia de la enfermedad, en estos pacientes, es incierta, debido a la dificultad para su diagnóstico, -principalmente, en neutropénicos-; se reporta una incidencia de 3 - 6%, en los pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda, realizándose el diagnóstico mediante la autopsia en un 30 - 40 %, sin embargo, muchas de las series reportadas, mencionan un incremento significativo en su frecuencia, sin incluir el denominador.<sup>5,6,7</sup>

## ETIOLOGIA

Existen diversas especies de *Candida* capaces de causar infección en el humano, dentro de las más frecuentes, se encuentran : *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, y *C.Glabrata*, siendo la más común, *C.albicans*.<sup>6</sup>

Los factores de riesgo, están relacionados con alteraciones en los mecanismos de defensa del hospedero, -piel intacta, células fagocíticas ( Monocitos, Neutrófilos) e inmunidad celular -; que al presentarse favorecen el sobrecrecimiento de este microorganismo, capaz de invadir los tejidos con el riesgo de desarrollo de infección diseminada: estos factores, los podemos encontrar en el paciente, tanto de forma aislada como, combinados.<sup>2,5,8,9</sup>

## FACTORES DE RIESGO

- *ALTERACIONES EN LOS NEUTROFILOS*

Los Neutrófilos son uno de los mecanismos de defensa más importantes contra las levaduras, por lo que cualquier alteración; ya sea en su número (NEUTROPENIA) o en su funcionalidad favorecen la afección micótica. La candidemia en pacientes neutropénicos con leucemia, en la mayoría de los casos, se asocia a afección multiorgánica.<sup>9,10</sup>

- *ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO*

Suprimen el crecimiento de la flora bacteriana normal, favoreciendo el sobrecrecimiento de levaduras, principalmente a nivel de tracto digestivo, con subsecuente diseminación hematógena.

- *HIPERALIMENTACION*

La hiperalimentación con apoyo de nutrición parenteral favorece el crecimiento de levaduras.

- *SOLUCION DE CONTINUIDAD EN PIEL Y MUCOSAS*

*"MUCOSITIS, CATETER VENOSO O ARTERIAL, CIRUGÍA ABDOMINAL"*

Cualquier pérdida de la integridad mucosa cutánea, ya sea efecto adverso de la terapéutica empleada, - "mucositis" -, producto de la quimioterapia en epitelios de recambio rápido principalmente mucosa gastrointestinal -, producida por la colocación de catéteres o intervenciones quirúrgicas, incrementan el riesgo de invasión por las diferentes especies de *Candida*.<sup>11,12</sup>

## FISIOPATOLOGIA

La patogénesis de la candidosis diseminada es incierta y controversial, los factores de riesgo encontrados en pacientes leucémicos, son comunes tanto, para la forma aguda como, para la diseminada.

La secuencia de eventos más probable para el desarrollo de afección diseminada crónica, es la presencia de Neutropenia prolongada y afección en la integridad de la mucosa, con invasión local y entrada subsecuente a la circulación hepatoesplénica, con afección de estos órganos. Basado en un estudio experimental en conejos neutropénicos con quimioterapia, Walsh propone que el desarrollo de candidosis diseminada aguda o crónica, depende del tamaño del inóculo recibido; a mayor inóculo mayor riesgo de presentación aguda.

Se ha observado, que el empleo de dosis altas de Arabinósido de citosina, en combinación con antracíclicos en la quimioterapia de inducción a la remisión de la leucemia mielógena incrementa el riesgo de candidosis diseminada crónica.<sup>5</sup>

## CUADRO CLINICO

En pacientes leucémicos que han recibido quimioterapia, la presentación es inespecífica, sin embargo, de forma constante hay, FIEBRE de larga evolución, -aún después de recuperación de la cifra de neutrófilos , o un CUADRO SÉPTICO, sin identificación de germen o foco infeccioso; en ambos casos, a pesar del manejo antimicrobiano, la evolución es insidiosa. Son comunes los síntomas inespecíficos, manifestados por , ataque al estado general, anorexia, pérdida de peso, debilidad, así como, dolor abdominal.<sup>5,13,14,15,16</sup>

## FORMAS DE PRESENTACIÓN

La candidosis, es considerada una enfermedad infecciosa, cuyo espectro clínico variado, va desde la candidemia aislada (afección muco cutánea), hasta la presentación sistémica o diseminada (aguda o crónica); siendo esta última, una de las principales causas de morbimortalidad y de falla en la respuesta a la quimioterapia de inducción a la remisión, en pacientes con leucemia aguda. ANEXO I<sup>5</sup>

El síndrome de Candidosis diseminada aguda, se ha reconocido desde 1950, tomando la recuperación de la cuenta de Neutrófilos como factor pronóstico de la enfermedad, ya que en aquellos pacientes con neutropenia persistente a pesar del manejo antimicótico , el desenlace es fatal.

Bodey et al. en 1969, fue el primero en reportar , Candidosis hepatoesplénica con hiperesplenismo, en un paciente con leucemia en remisión posterior a quimioterapia. El cuadro se caracterizó por: fiebre refractaria de causa desconocida, pancitopenia persistente, a pesar de ausencia de actividad leucémica, e hiperesplenismo, se realizó esplenectomía, encontrando en la pieza quirúrgica, múltiples abscesos con *Candida sp* y recuperación total, posterior al manejo con Anfotericina B.

A principios de los 80's se reportaron casos similares, que a menudo fueron referidos como *Candidosis Hepatoesplénica*, *Candidosis Sistémica crónica* o *Candidosis Diseminada Crónica* , términos en la actualidad empleados como sinónimos.<sup>5,6,7,9,10,13,14,15</sup>

La afección multiorgánica, con la formación de microabscesos, así como, de émbolos sépticos; se manifiesta de acuerdo al sitio afectado, es común la afección a hígado, bazo y riñón, aunque también puede observarse la afección pulmonar ,cutánea, ocular y cerebral.

La candidosis diseminada también ha sido reportada en población pediátrica portadora de leucemia aguda, sus factores de riesgo , manifestaciones clínicas y hallazgos en estudios complementarios ; parecen ser los mismos que en los adultos<sup>5,17,18</sup>

## DIAGNÓSTICO

Inicialmente los pacientes afectados presentan un cuadro clínico inespecífico (fiebre y proceso séptico sin foco infeccioso o germen identificado), sin respuesta a la terapia antimicrobiana, en la fase inicial del padecimiento, tanto las pruebas de función hepática ,

como , los rastreos ultrasonográficos y tomográficos son negativos, siendo un verdadero reto, el diagnóstico; ya que , para hacerlo de forma definitiva , requiere el aislamiento del microorganismo o la demostración del mismo, en los tejidos afectados. Solo se realiza de un 10 al 40%. el diagnóstico pre mortem.

De ahí que, *la sospecha clínica* , en base a los factores de riesgo, sea "*la principal herramienta*" para su diagnóstico.<sup>5,10,13,16,19.</sup>

La colonización a menudo precede a la diseminación sistémica, por lo que el aislamiento de *Candida sp.*, en orina, heces, expectoración etc, debe considerarse como factor predisponente más no diagnóstico. Solo un pequeño porcentaje de los pacientes en quienes se aísla *Candida albicans*, desarrollan enfermedad invasiva.

Los cultivos sanguíneos son negativos en más del 50%, por lo que cultivos negativos no descartan el diagnóstico.<sup>5</sup>

El estudio histopatológico con la demostración del microorganismo, es el estándar de oro para el diagnóstico. De acuerdo a la competencia del estado inmunológico, se han identificados 3 patrones histológicos en los órganos afectados: 1) Necrosis con mínima reacción inflamatoria, 2) microabscesos con inflamación severa y 3) formación de granulomas .Las diferentes especies de *Candida* pueden identificarse mediante inmunohistoquímica.

Existen algunos estudios paraclínicos que lejos de ser patognomónicos para el diagnóstico son de utilidad, para establecer diagnóstico de sospecha, vigilancia de su evolución y respuesta a tratamiento. Por laboratorio es de utilidad la citometría hemática, pruebas de función hepática con énfasis en la Deshidrogenasa láctica, Fosfatasa alcalina y Gama glutamil transferasa, hasta el momento , las pruebas serológicas y cutáneas son inespecíficas.<sup>5</sup>

Los estudios de imagen desde la ultrasonografía ,tomografía, hasta la resonancia magnética, han sido de utilidad para la identificación de microabscesos, en pacientes, con cuenta de neutrófilos mayor de 1000 células ; -en pacientes neutropénicos, no se detectan las lesiones por la falta de respuesta inflamatoria granulomatosa - , sin embargo, debe considerarse la posibilidad, de otras entidades de tipo granulomatoso, así como, la infiltración neoplásica , debido a la semejanza existente en las imágenes producidas por *Candida*, por lo que para el diagnóstico definitivo se requiere del estudio histopatológico.<sup>5,20,21,22</sup>

El 70 al 75% de las lesiones características del cuadro crónico, se detectan por ultrasonografía , (hígado 22%, bazo 15%, hígado y bazo 63% y en ocasiones en otros órganos).

Se ha correlacionado la imagen ultrasonográfica con los hallazgos histológicos, con 4 patrones dominantes:

- 1) Rueda dentro de otra rueda : la zona hipoecoica periférica correlaciona con un anillo de fibrosis, el segundo aro hipoecoico corresponde al tejido inflamatorio.
- 2) Ojo de Buey : Lesión presentación hepática con diámetro de 1 a 4 cm

Típicamente estas lesiones no pueden ser detectadas, por Ultrasonografía o Tomografía, debido a que el paciente neutropénico no produce reacción inflamatoria.

3) Lesión hipoeoica uniforme, es la más común, puede observarse combinada con otras lesiones.

4) Focos ecogénicos: se observan en la enfermedad avanzada y se correlacionan con áreas de fibrosis y / o calcificación.

La realización de este estudio se recomienda su en aquellos pacientes con sospecha clínica y para valorar respuesta al tratamiento; por su aceptable sensibilidad, ausencia de exposición a radiación ionizante y costo significativamente menor.<sup>20,23</sup>

El estudio tomográfico tiene mayor sensibilidad con respecto al ultrasonido, se recomienda su realización al igual que de la Resonancia magnética , en aquellos pacientes con alta sospecha clínica, y ultrasonido negativo.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear detectan hasta un 90 % las lesiones, sin embargo, la ultrasonografía se propone como el ideal para el monitoreo del paciente .

## TRATAMIENTO

En cuanto a regímenes terapéuticos y duración, no existe un tratamiento óptimo establecido, las recaídas de la enfermedad en pacientes con Neutropenia secundaria a quimioterapia, son frecuentes, ante una suspensión prematura del tratamiento, o por antifúngicos inadecuados. Se ha estimado que la duración del tratamiento es variable sin embargo, se estima una duración promedio de 6 meses, o al alcanzar la dosis acumulada de Anfotericina, definida para adultos de hasta 6 g , y en niños de 1 g.

En 1995 se realizó una conferencia internacional, con la participación de 20países, realizándose un consenso para el manejo y la prevención de infecciones severas por *Candida*, definiendo conductas terapéuticas, de acuerdo a los factores presentes.<sup>5,26</sup>

Muchos autores apoyan el tratamiento profiláctico ante la presencia de los siguientes factores de riesgo:

- Fiebre y neutropenia persistente a pesar de uso de antimicrobianos. Sin identificación de foco infeccioso.
- Uso de antimicrobianos de amplio espectro por más de 14 días.
- Aislamiento de *Candida* en cultivos superficiales.
- En pacientes no neutropénicos, no se justifica el uso de tratamiento profiláctico de rutina.

Se recomienda como agente profiláctico, el FLUCONAZOL, dosis estándar de 6mg/kg 2 veces al día, en el caso de candidosis oral, dosis de 2-3 mg /kg una vez al día .<sup>24,25,26</sup>

Anfotericina B:

Desde su introducción en los 50's, se ha contemplado, como el tratamiento de elección para el manejo de la candidosis invasiva, sin embargo, también se ha encontrado una alta frecuencia de efectos colaterales, principalmente con involucro de la función renal. De 1 a 2.5 mg /kg/día pueden ser utilizados, sin llegar a sobrepasar la dosis tope comentada previamente dado el riesgo de toxicidad, en pacientes con compromiso renal, se deberá ajustar de acuerdo a la depuración de creatinina.

Se ha observado la emergencia de cepas resistentes, entre las que se incluyen: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. Parasilopsis* y *C. lusitanae*, estas últimas pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento, dentro los factores asociados, se encuentran corta duración del tratamiento, así como dosis insuficientes.<sup>24,25,26,27,28,29,30</sup>

Actualmente se cuenta con nuevas formulaciones, (Anfotericina liposomal, Anfotericina complejo lipídico y Anfotericina con suspensión coloidal), que permiten la ministración de dosis de hasta 5mg/Kg/día, recomendadas ante la falta de respuesta a tratamiento habitual, con menos efectos colaterales, sin embargo, no se ha observado, diferencia significativa en cuanto eficacia terapéutica, siendo su costo el principal obstáculo para su uso, por lo que se ha sugerido como alternativa, el uso de Anfotericina tradicional en infusión con Intralipid con resultados similares.<sup>31,32,33,34,3,5,36</sup>

Otro de los antifúngicos utilizados es la 5-fluorocitosina (8 a 10 mg/kg/día), se recomienda utilizarse en combinación con Anfotericina B, dado el riesgo de desarrollo de resistencia si se usa monoterapia. Se ha observado su utilidad en el manejo de pacientes con Neutropenia y candidemia con estabilidad clínica, así como, en colonización del catéter venoso por *Candida*<sup>5,17</sup>. No hay experiencia reportada en cuanto a la combinación 5-fluorocitosina/fluconazol. También se ha reconocido la utilidad de la rifampicina, como sinergista de la anfotericina B.

Otro coadyuvante al tratamiento antimicótico, es el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos FEC-GM, indicado exclusivamente en pacientes con neutropenia persistente y candidiasis invasiva<sup>26,37</sup>.

Una vez establecido el tratamiento, se recomienda continuar el mismo, mínimo 2 semanas más, a partir de la observación de mejoría, con monitorización de la respuesta al tratamiento, mediante la evaluación integral, tanto clínica como con apoyo de laboratorio y gabinete.

Los factores pronósticos, incluyen, recaída leucémica, -con la necesidad subsecuente de quimioterapia de intensificación e incremento del riesgo de recaída de la candidosis-, neutropenia recurrente, falta de respuesta al tratamiento antifúngico -resistencia-, e inicio tardío de terapia profiláctica durante períodos de Neutropenia. que determinaran la evolución del padecimiento<sup>5,26,38</sup>.

En el servicio de HEMATOLOGIA PEDIATRICA del Hospital General Centro Médico "La Raza", se atienden un número elevado de niños portadores de Leucemia Linfoblástica

Aguda , observando que, las principales causas de internamiento, así como, de estancia intrahospitalaria prolongada; están las relacionadas con el estado de inmunosupresión , - tanto por la enfermedad per sé , como por efecto de la quimioterapia empleada - , que favorece , sean presa fácil de infecciones oportunistas, principalmente de tipo micótico.

En la literatura existente, se contempla a la candidosis hepatoesplénica o diseminada, como la infección oportunista, más frecuente en adultos portadores de LLA, transpolándose ésta información a la población infantil, ya que en este grupo de edad , existen reportes de casos aislados, sin reflejar, cuál es el impacto de esta enfermedad en niños portadores de leucemia linfoblástica aguda, motivo de interés del presente estudio.

Hemos observado, un incremento en el número de casos diagnosticados con Candidosis Diseminada, en pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda ,en los últimos años, con desenlace fatal , en la mayoría de los casos.

La realización de este trabajo, tiene como objetivo conocer la prevalencia de la Candidosis Diseminada, en la población pediátrica portadora de LLA, para poder determinar la trascendencia en cuanto a morbimortalidad, de la patología, en este grupo de pacientes y con ello valorar la necesidad del establecimiento de medidas pertinentes para su abordaje integral .

## MATERIAL Y MÉTODOS

El Universo de Trabajo estuvo comprendido por niñas y niños, de 1 a 16 años, portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda y Candidosis Diseminada atendidos tanto, en el servicio de Hematología , así como, aquellos trasladados a Infectología pediátrica para su manejo, dentro del Centro Médico Nacional “ La Raza”; tomando en cuenta a los registrados , a partir del mes de Junio del 2000 hasta el término de Junio del 2002.

Los datos fueron obtenidos directamente del expediente clínico, mediante la aplicación de una hoja de recolección de datos , identificando los principales factores contribuyentes , para el desarrollo, el diagnóstico y la evolución de la enfermedad .

A través del Servicio de Hematología Pediátrica, se obtuvo el total de pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda , que fueron hospitalizados, durante el período de tiempo establecido, para la obtención del denominador de pacientes.

Los resultados se analizaron por medio de estadística descriptiva, con apoyo del paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Science) VERSION 10.0

## RESULTADOS

Durante el período comprendido de Junio del 2000 a Junio del 2002, se identificaron 6 niños con Leucemia Linfoblástica Aguda y Candidosis Diseminada (0.94%), de 633 pacientes hospitalizados por Leucemia Linfoblástica Aguda-, en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, solo uno de los pacientes, desarrolló el padecimiento durante su estancia en Infectología Pediátrica .

De los pacientes captados, corresponden principalmente a la edad preescolar en el 86%, sin observarse predilección, en cuanto al sexo. Habitan en área urbana 66.7%, con pertenencia al nivel socioeconómico bajo el 100%.

El 50% de los pacientes afectados por Candidosis diseminada cursaban con padecimiento hematológico reciente (1 mes de evolución), el 66% clasificado de Alto Riesgo principalmente por presencia de Inmunofenotipo de células T, visceromegalias y leucocitosis al momento del diagnóstico, el 33.3% se encontraba en Fase de Inducción a la Remisión, el 16.7% en Fase de Mantenimiento, el 33.3% en Reinducción a la Remisión por Recaída tumoral y 16.7% con quimioterapia paliativa.

Los principales motivos de ingreso fueron la presencia de fiebre y neutropenia 83.3% y por recaída 33.3% El 50% de los pacientes cursaba con Desnutrición de 2º grado.

Clinicamente se detectó hepatomegalia en el 83.3% y esplenomegalia solo en el 33.3%. Por laboratorio el 100% cursó con neutropenia (Neutrófilos absolutos = NA menor a 1500), siendo calificada como severa (menos de 500 NA) en el 66.7%.

El 100% de los pacientes presentó elevación enzimática de Fosfatasa alcalina y Deshidrogenasa láctica al ingreso. Con reporte de creatinina sérica dentro de lo normal.

Durante su estancia desarrollan mucositis el 83.3% de los pacientes en su mayoría relacionada con la quimioterapia, se manejó con ayuno el 33.3% -uno de ellos por pancreatitis secundaria a L-asparaginasa-, con apoyo de Nutrición Parenteral solo en el 50% de los pacientes.

Dada la necesidad de manejo farmacológico y nutricional intravenoso, fue necesaria la colocación de catéter venoso central en el 100% de los pacientes, con permanencia de 3 y 5 meses en un 33%. Hubo necesidad de recambio en el 66.6%, por disfunción o colonización del mismo por *Staphylococo epidermidis*.

El 100% de los pacientes cursó febril durante su estancia, en el 66% se identificó proceso infeccioso intercurrente, sin embargo, solo en el 50% de los pacientes hubo aislamiento en cultivos principalmente *Staphylococo epidermidis*. El 100% inició manejo antimicrobiano de amplio espectro de forma empírica, el 66.6% requirió más de 5 esquemas antimicrobianos por falta de respuesta al tratamiento.

Se estableció el diagnóstico de sospecha de Candidosis Diseminada en el 50% de los pacientes, a los 60 días posteriores a su ingreso, en base principalmente a factores de riesgo y evolución tórpida -a pesar de terapéutica antimicrobiana establecida-. El 66.6% cursó con leucocitosis y sin presencia de neutropenia. En su perfil bioquímico se observó

elevación persistente de los valores de Fosfatasa Alcalina y Deshidrogenasa Láctica, inicialmente no se determinó la Gama-glutamyltransferasa, hasta el diagnóstico de sospecha, con valor por arriba de lo normal.

Únicamente en el 33.3% (2 pacientes), se aisló el microorganismo, *Candida albicans* -en hemocultivo y LCR y *Candida sp* en hemocultivo y secreción de absceso cutáneo-, esta última, se tipificó como *Candida tropicalis*, con reporte de resistencia a Anfotericina B, Fluconazol y Caspofungina en uno de los pacientes sin manejo antimicótico previo. Se observó ausencia de crecimiento en los cultivos de control después del manejo antimicótico.

Los estudios de imagen, a través de la ultrasonografía abdominal permitieron la identificación de microabscesos en el 83.3%, sin embargo, cabe mencionar, que las lesiones no fueron evidentes durante el período de neutropenia, la tomografía abdominal permitió la identificación de microabscesos en el 100% de los pacientes, todos ellos con valores por arriba de 1500 de la cuenta de Neutrófilos Absolutos.

Los sitios principalmente afectados por clínica e imagen fueron hígado, bazo en el 83.3%, hígado, bazo y riñón en el 50%, el 33% presentó nódulos cutáneos, por medio de laparotomía exploradora se identificó afección a peritoneo en el 33% y a tracto digestivo en el 16.6%, solo 1 paciente 16.6% inició su padecimiento con Neuroinfección secundaria a *Candida albicans*. El 50% de los pacientes fue sometido a toma de biosia a cielo abierto, con reporte histopatológico compatible con afección micótica por presencia de levaduras, solo un paciente con reporte de reacción granulomatosa.

En el 100% de los pacientes el inicio de manejo antimicótico fue empírico, inicialmente con monoterapia a base de Anfotericina B o Fluconazol, sin embargo, por la persistencia de la fiebre, microabscesos y evolución desfavorable, el 100% recibió tratamiento combinado.

El fármaco antimicótico principal fue la Anfotericina B, con dosis acumulada promedio de 1.4g (0.8–3.1g), la dosis más alta se empleó en el caso que se reportó *C. tropicalis* resistente a Anfotericina B, Fluconazol y Caspofungina, se ministró con Intralipid permitiendo dosis más altas, con menor riesgo de toxicidad renal.

La respuesta al tratamiento fue poco satisfactoria, con registro de mortalidad del 50%, y curación solo en el 16.7% (1 paciente), sin descartar el riesgo de recaída, ya que fue el portador de la *Candida tropicalis* droga resistente. En cuanto a la evolución, hubo mejoría clínica en el 33.3%, en el perfil bioquímico se observó decremento enzimático a partir del tratamiento, sin compromiso de la función renal al final del tratamiento, aún con el uso de dosis altas de Anfotericina B. En los estudios de imagen ultrasonográfica no hubo cambios en el 83.3%, mientras que en la tomografía se observó mejoría en el 50% de los casos.

El comportamiento de la Candidosis Diseminada es hacia la cronicidad, observando una estancia intrahospitalaria prolongada; el 33.3% (7 meses), siendo 3 meses, el registro más bajo de hospitalización 16.7%, los factores de morbimortalidad identificados en este estudio; están en relación a la presencia de sobreinfección y recaída tumoral como los más importantes.

## TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1. Edad de los pacientes portadores de LLA y Candidosis Diseminada

Años	Frecuencia	%
2	2	33.3
3	2	33.3
5	1	16.7
7	1	16.7
Total	6	100

Gráfica 1. Distribución por sexo en portadores de LLA y Candidosis diseminada

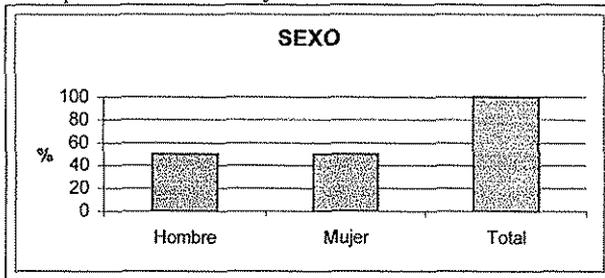


Tabla 2. Lugar de Residencia En portadores de LLA y Candidosis diseminada

	Frecuencia	%
Rural	1	16.7
Suburbana	1	16.7
Urbana	4	66.7
Total	6	100

Tabla 3. Nivel socioeconómico en portadores de LLA y Candidosis diseminada

NSE	Frecuencia	%
bajo	6	100

Tabla 17 . Diagnósticos de los pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda  
y Candidosis Diseminada

PACIENTE	DX INGRESO	DX DE EGRESO	TRATAMIENTO	MOTIVO DE EGRESO
1	Sx.Mieloproliferativo Candidosis del pañal	Choque séptico Mielosupresión postquimioterapia LLA L1 RA.Cél T Candidosis Diseminada	Inicial :Fluconazol Seguimiento: Anf.B DA=958mg Fluconazol Fluocitosina Rifampicina	Defunción
2	LLA L1 /1ª Recaída a SNC Fiebre y Neutropenia Neuroinfección por <i>C.albicans</i>	LLA L1 RA / Recaída a SNC Neurotoxicidad por quimioterapia Candidosis diseminada	Inicial: Anf. B Seguimiento: Anf.B DA=1.3g Fluconazol Fluocitosina Rifampicina	Falla terapéutica en padecimiento oncológico y micótico
3	LLA L1 RA Cél. T Fiebre y Neutropenia Varicela	LLA L1 RA Cél T Varicela remitida Candidosis Diseminada por <i>C.tropicalis</i> remitida	Inicial:Anf.B Seguimiento: Anf.B + Intralipid DA= 2.4g Fluconazol Rifampicina Caspofungina	Mejoría
4	LLA L1 RH Fiebre y Neutropenia	LLA L1 RH Choque séptico Esplenectomía por Hiperesplenismo Candidosis diseminada	Inicial:Anf.B Seguimiento: Anf.B DA= 1.3g Fluocitosina Fluconazol Rifampicina	Defunción
5	LLA L2 RA Recaída a Médula Ósea y SNC Fiebre y Neutropenia	LLA L2 RA Recaída a Médula Ósea y SNC Candidosis diseminada en Tx Pancreatitis Aguda Remitida	Inicial:Anf.B Seguimiento: Anf.B DA= 823mg Fluocitosina Fluconazol Rifampicina	Mejoría de proceso micótico Fuera de tratamiento oncológico
6	LLA L1 RH Fiebre y Neutropenia	LLA L1 RA Endocarditis bacteriana Candidosis Diseminada Post laparatomía para toma de biopsias	Inicial:Anf.B Seguimiento: Anf.B DA= 1.1g Fluocitosina Fluconazol Rifampicina	Defunción

LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda  
SNC= Sistema Nervioso Central

RA = Riesgo alto  
Anf.B = Anfotericina B

RH= Riesgo habitual  
DA= Dosis acumulada

Gráfica 2. Clasificación de la LLA en base a riesgo en portadores de Candidosis Diseminada

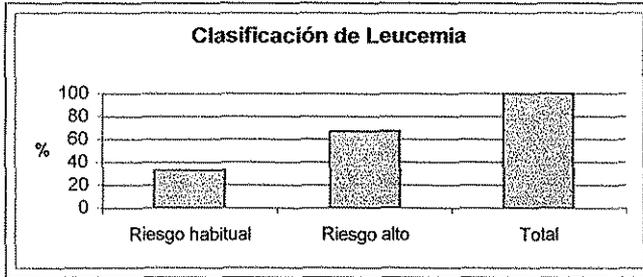


Tabla 4. Tiempo de evolución de la LLA en portadores de Candidosis Diseminada

Meses	Frecuencia	%
1	3	50
2	1	16.7
9	1	16.7
48	1	16.7
Total	6	100

Gráfica 3. Fase de quimioterapia alcanzada en portadores De Leucemia Linfoblástica Aguda Candidosis Diseminada

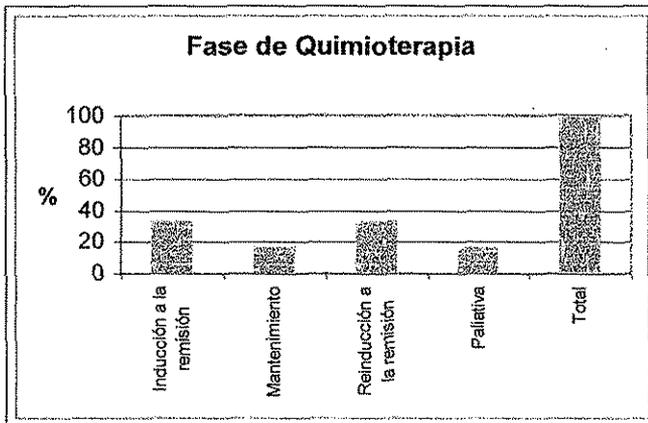
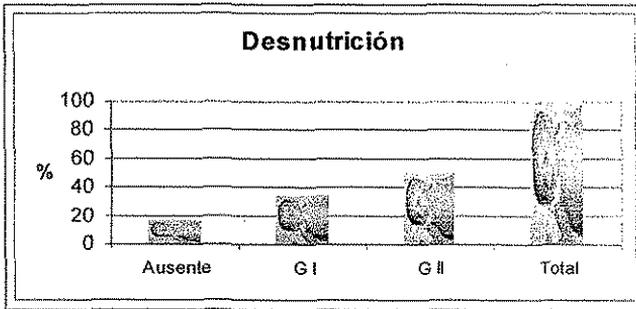


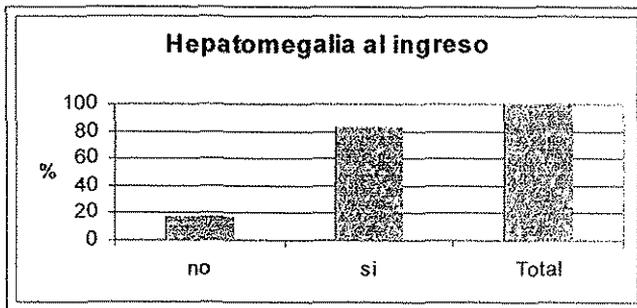
Tabla 5. Antecedente de recaída  
en portadores de LLA y Candidosis Diseminada

Recaída	Frecuencia	%
no	3	50
si	3	50
Total	6	100

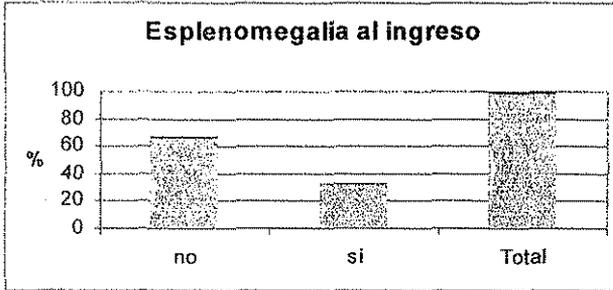
Gráfica 4. Desnutrición en portadores de LLA  
Y Candidosis Diseminada



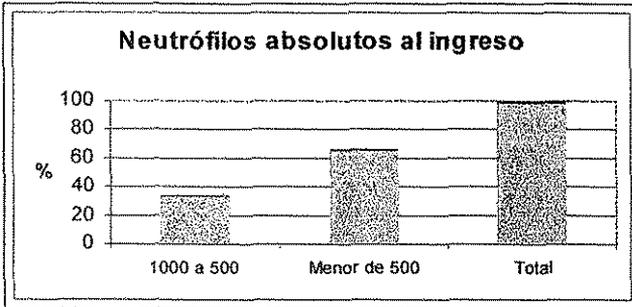
Gráfica 5. Hepatomegalia a su ingreso  
en portadores de LLA y Candidosis Diseminada.



Gráfica 6. Esplenomegalia a su ingreso en portadores de LLA y Candidosis Diseminada.



Gráfica 7. Neutrófilos absolutos al ingreso en portadores de LLA y Candidosis diseminada



Gráfica 8. Presencia de mucositis en portadores de LLA y Candidosis Diseminada

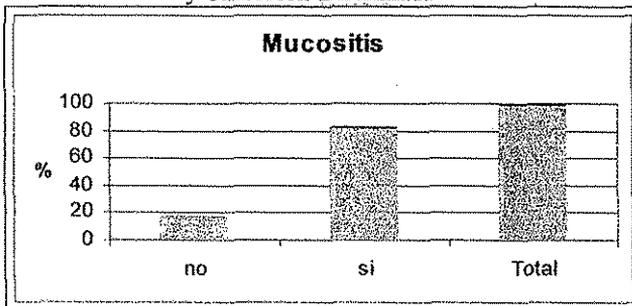


Tabla 6. Nutrición parenteral en portadores de LLA Y Candidosis Diseminada

NPT	Frecuencia	%
no	3	50
si	3	50
Total	6	100

Tabla 7. Presencia de catéter venoso central en portadores de LLA y Candidosis Diseminada

Catéter	Frecuencia	%
no	3	50
si	3	50
Total	6	100

Tabla 8. Permanencia de Catéter venoso central en portadores de LLA y Candidosis Diseminada

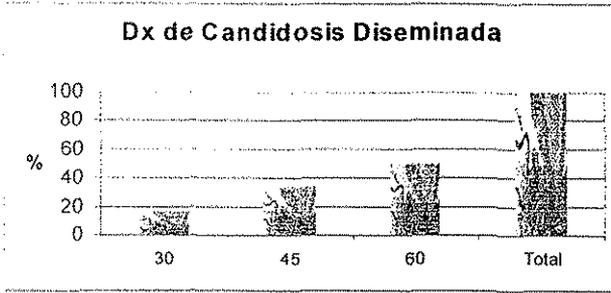
Meses	Frecuencia	%
2	1	16.7
3	2	33.3
4	1	16.7
5	2	33.3
Total	6	100

Tabla 9. Retiro de catéter venoso central en portadores de LLA y Candidosis Diseminada

Cambio/Motivo	Frecuencia	%
no	2	33.3
Disfunción	2	33.3
Colonización	2	33.3
Total	6	100

Tabla 10. Presencia de fiebre en portadores de LLA y Candidosis Diseminada

Fiebre	Frecuencia	%
si	6	100



Gráfica 12. Presencia de leucocitosis al momento del diagnóstico de Candidosis Diseminada en portadores de LLA.

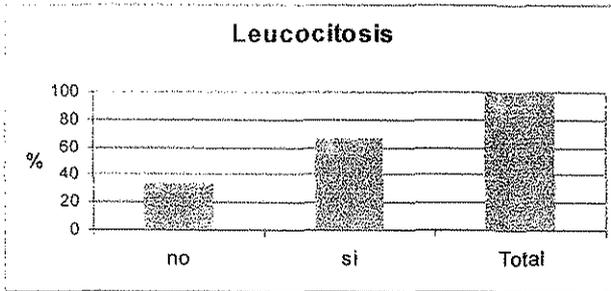


Tabla 12. Perfil bioquímico de los pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda y Candidosis Diseminada

VALORES PROMEDIO

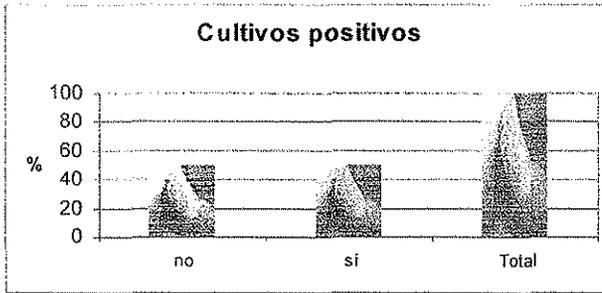
Parámetro	Ingreso	Al Diagnóstico	Posterior al Tratamiento
Fosfatasa alcalina UI / l	248	365	288
Deshidrogenasa láctica UI / l	990	382	299
Gamaglutamiltransferasa UI / l	SIN DETERMINAR	293	101
Creatinina mg / dl	0.58	0.75	0.45

Gráfica 13. Cultivos positivos para Candida En portadores de LLA y Candidosis Diseminada

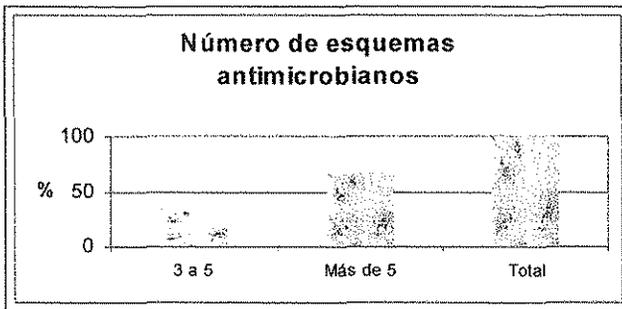
Tabla 11. Infección intercurrente en portadores de LLA  
Y Candidosis Diseminada.

Infección	Frecuencia	%
no	2	33.3
si	4	66.7
Total	6	100

Gráfica 9. Cultivos positivos en portadores de LLA  
Y Candidosis Diseminada

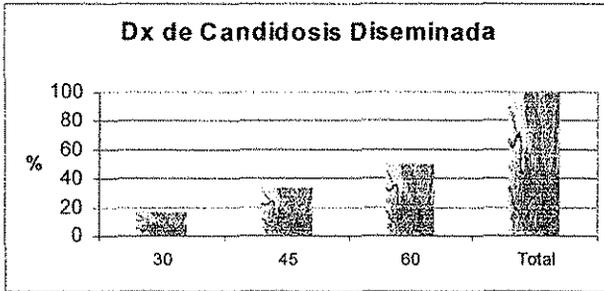


Gráfica 10. Número de esquemas antimicrobianos empleados  
En portadores de LLA y Candidosis Diseminada



Gráfica 11. Tiempo en que se establece el Diagnóstico de  
Candidosis Diseminada a partir del ingreso.

Gráfica 11. Tiempo en que se establece el Diagnóstico de Candidosis Diseminada a partir del ingreso.



Gráfica 12. Presencia de leucocitosis al momento del diagnóstico de Candidosis Diseminada en portadores de LLA.

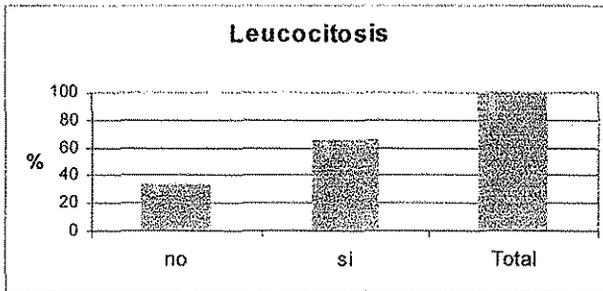


Tabla 12. Perfil bioquímico de los pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda y Candidosis Diseminada

VALORES PROMEDIO

Parámetro	Ingreso	Al Diagnóstico	Posterior al Tratamiento
Fosfatasa alcalina UI / l	248	365	288
Deshidrogenasa láctica UI / l	990	382	299
Gamaglutamiltransferasa UI / l	SIN DETERMINAR	293	101
Creatinina mg / dl	0.58	0.75	0.45

Gráfica 13. Cultivos positivos para Candida  
En portadores de LLA y Candidosis Diseminada

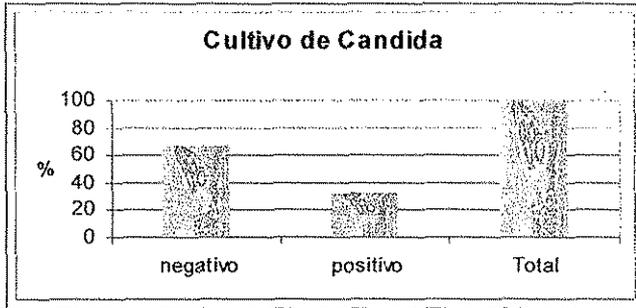


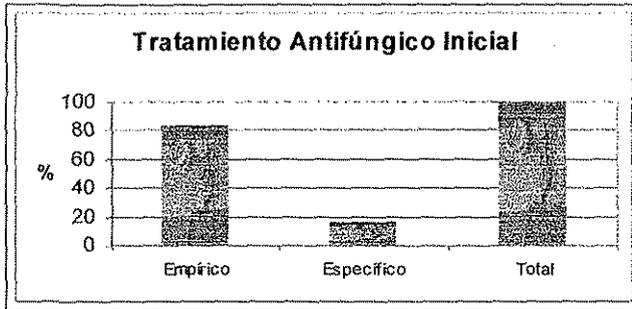
Tabla 13. Presencia de microabscesos en estudios de imagen  
En portadores de LLA y Candidosis Diseminada

Microabscesos	Presente	Ausente
US		
ABDOMINAL	83.3%	16.7%
TAC		
ABDOMINAL	100%	0

Tabla 14. Confirmación de Diagnóstico de Candidosis Diseminada  
En portadores de LLA por biopsia.

Biopsia	Frecuencia	%
no	3	50
si	3	50
Total	6	100

Gráfica 14. Tratamiento inicial establecido en portadores de LLA y Candidosis Diseminada.



Gráfica 15. Tratamiento establecido al Diagnóstico de Candidosis Diseminada En portadores de LLA.

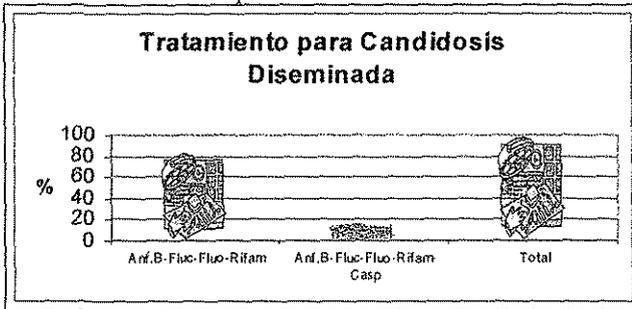


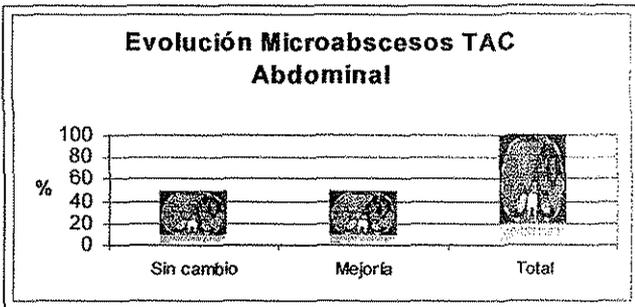
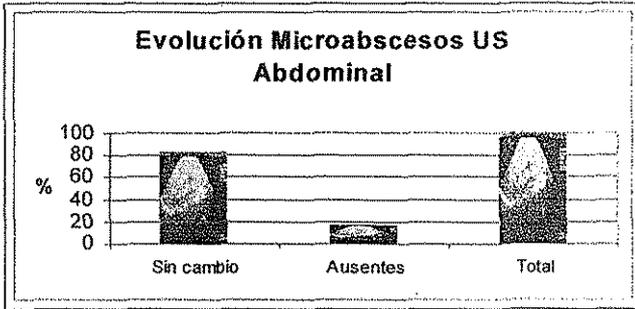
Tabla 15. Evolución de la fiebre posterior al inicio de tratamiento antimicótico En portadores de LLA y Candidosis Diseminada

Fiebre	Frecuencia	%
Sin cambio	3	50
Remisión	3	50
Total	6	100

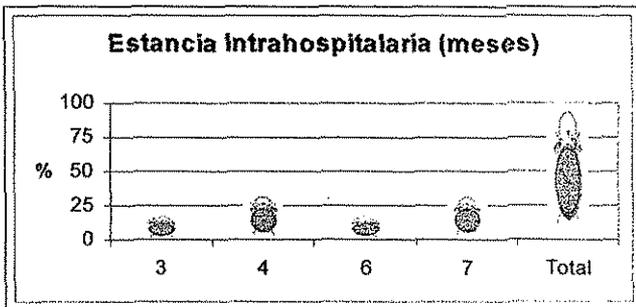
Tabla 16. Evolución de la esplenomegalia posterior al inicio de tratamiento antimicótico En portadores de LLA y Candidosis Diseminada

Esplenomegalia	Frecuencia	%
Sin cambio	5	83.3
Disminución o remisión	1	16.7
Total	6	100

Gráfica 16. Evolución ultrasonográfica y tomográfica de los microabscesos posterior Al inicio de tratamiento antimicótico.



Gráfica 17. Tiempo de estancia intrahospitalaria a partir del ingreso En portadores de LLA y Candidosis Diseminada.



## DISCUSION

De acuerdo a lo resultados de la NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System, realizado en Norteamérica en 1992, *Candida*, fue uno de los cuatro microorganismos, más frecuentemente aislado en hemocultivos, con un promedio anual de 120,000 pacientes con Candidosis diseminada, 15% de adquisición intrahospitalaria y mortalidad de hasta un 50%. La infección por *Candida* se considera de origen nosocomial, ya que, se observa más frecuentemente en individuos hospitalizados que en individuos sanos, la transmisión puede darse de paciente a paciente, o de un individuo sano (trabajador de la salud) al paciente susceptible.

En pacientes con enfermedades oncológicas -principalmente portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda-, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

En el presente estudio desarrollaron Candidosis Diseminada 6 pacientes (0.9%), portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda de 633 pacientes hospitalizados durante el período comprendido de Junio del 2000 a Junio del 2002.

Los factores predisponentes, están relacionados con alteraciones en los mecanismos de defensa del hospedero, -piel intacta, células fagocíticas ( Monocitos, Neutrófilos) e inmunidad celular -; que al presentarse favorecen el sobrecrecimiento de este microorganismo, capaz de invadir los tejidos con el riesgo de desarrollo de infección diseminada; estos factores, los podemos encontrar en el paciente, tanto de forma aislada como, combinados. El 100% de nuestros pacientes cursó con Neutropenia al momento del ingreso, con solución de continuidad mucocutánea, -por mucositis y / o catéter intravenoso-, así como, exposición a antibióticos de amplio espectro que barren con la flora bacteriana protectora.

Existen diversas especies de *Candida* capaces de causar infección en el humano, dentro de las más frecuentes, se encuentran :*C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis* y *C.Glabrata*, siendo la más común, *C.albicans*, en nuestro estudio solo en 2 pacientes (33.3%) se identificó, *Candida albicans* y *Candida tropicalis* -esta última con resistencia in vitro a Anfotericina B, Fluconazol y Caspofungina-.

Inicialmente los pacientes afectados presentaron un cuadro clínico inespecífico, fiebre y proceso séptico, con ausencia de foco infeccioso o germen identificado, (solo en uno de ellos se identificó Neuroinfección con aislamiento de *C.albicans* en líquido cefalorraquídeo y hemocultivo des un inicio), nula respuesta a la terapia antimicrobiana.

Existen algunos estudios paraclínicos que lejos de ser patognomónicos para el diagnóstico son de utilidad, para establecer diagnóstico de sospecha, vigilancia de su evolución y respuesta a tratamiento. Por laboratorio es de utilidad la citometría hemática, pruebas de función hepática con énfasis en la Deshidrogenasa láctica, Fosfatasa alcalina y Gama glutamil transferasa, hasta el momento, las pruebas serológicas y cutáneas son inespecíficas.

En la fase inicial del padecimiento, tanto las pruebas de función hepática, como, los rastreos ultrasonográficos y tomográficos son negativos, siendo un verdadero reto, el diagnóstico; ya que, para hacerlo de forma definitiva, requiere el aislamiento del microorganismo o la demostración del mismo, en los tejidos afectados. Los cultivos sanguíneos fueron positivos solo en el 50% de los casos, por lo que cultivos negativos no descartan el diagnóstico. Y la identificación histológica solo se realizó en el 50% de los pacientes con necesidad de toma de biopsia a cielo abierto.

De ahí que, *la sospecha clínica*, en base a los factores de riesgo, sea “*la principal herramienta*” para su diagnóstico

Los estudios de imagen ultrasonografía y tomografía, fueron de utilidad para la identificación de microabscesos, en pacientes, con cuenta de neutrófilos mayor de 1000 células; -en pacientes neutropénicos, no se detectan las lesiones por la falta de respuesta inflamatoria granulomatosa -, sin embargo, debe considerarse la posibilidad, de otras entidades de tipo granulomatoso, así como, la infiltración neoplásica, debido a la semejanza existente en las imágenes producidas por *Candida*, por lo que para el diagnóstico definitivo se requiere del estudio histopatológico

La afección multiorgánica, con la formación de microabscesos, así como, de émbolos sépticos; se manifiesta de acuerdo al sitio afectado, fue más frecuente la afección a hígado, bazo y riñón, aunque también, se observó afección pulmonar, cutánea, peritoneal y de tracto digestivo.

El 83.3% de las lesiones características del cuadro crónico, se detectaron por ultrasonografía, es de utilidad en pacientes con sospecha clínica y para valorar respuesta al tratamiento; se recomienda la realización de este estudio por su aceptable sensibilidad, ausencia de exposición a radiación ionizante y costo significativamente menor.

El estudio tomográfico tiene mayor sensibilidad con respecto al ultrasonido, es de utilidad en aquellos pacientes con alta sospecha clínica, y ultrasonido negativo, en nuestro estudio se encontró positividad en el 100% de los pacientes.

En cuanto a regímenes terapéuticos y duración, no existe un tratamiento óptimo establecido, las recaídas de la enfermedad en pacientes con Neutropenia secundaria a quimioterapia, son frecuentes, ante una suspensión prematura del tratamiento, o por antifúngicos inadecuados. Se ha estimado que la duración del tratamiento es variable sin embargo, se estima una duración promedio de 6 meses, o al alcanzar la dosis acumulada de Anfotericina, definida para adultos de hasta 6 g, y en niños de 1 g, 1.4g fue el promedio de

dosis acumulada para Anfotericina B y solo el paciente portador de *C.tropicalis* resistente fue manejado con Anfotericina B combinada con Intralipid alcanzando dosis acumulada de 3g . El manejo fue establecido en base a lo reportado en la literatura, acerca de nuevas formulaciones, (Anfotericina liposomal, Anfotericina complejo lipídico y Anfotericina con suspensión coloidal), que permiten la ministración de dosis de hasta 5mg/Kg/día recomendadas ante la falta de respuesta a tratamiento habitual, con menos efectos colaterales. Sin embargo, no se reporta, diferencia significativa en cuanto eficacia terapéutica, siendo su costo el principal obstáculo para su uso , por lo que se ha sugerido como alternativa, el uso de Anfotericina tradicional en infusión con Intralipid con resultados similares.

En nuestros pacientes se dio terapia combinada a base de Anfotericina B - Fluocitosina , sinergia ampliamente recomendada en la literatura, sin embargo, con dificultad para conseguir este último, -ya que no se comercializa en nuestro país-, por lo que al carecer del mismo se optó por utilizar sinergia con fluconazol y/ o Rifampicina.

Los factores pronósticos, incluyen, recaída leucémica, -con la necesidad subsecuente de quimioterapia de intensificación e incremento del riesgo de recaída de la candidosis-, neutropenia recurrente, falta de respuesta al tratamiento antifúngico -resistencia-, e inicio tardío de terapia profiláctica durante períodos de Neutropenia. que determinan la evolución del padecimiento.

El porcentaje de mejoría de los afectados fue bajo, con un 50% de mortalidad, así como, estancia intrahospitalaria prolongada -mínima de 3 meses-, a un costo alto, sin ofrecer impacto en la morbimortalidad de estos pacientes, por lo que es importante identificar y controlar en lo posible aquellos factores predisponentes de la patología.

## CONCLUSIONES.

En pacientes con enfermedades hematológicas, la Candidosis Diseminada es una de las causas de morbimortalidad. En nuestra población infantil, portadora de Leucemia Linfoblástica Aguda se encontró en el 0.9% de los pacientes hospitalizados, con estancia intrahospitalaria prolongada y mortalidad del 50%, de ahí la necesidad de identificar a pacientes de riesgo para evitar o controlar en lo posible los factores predisponentes.

Estos factores para el desarrollo de la enfermedad, están relacionados principalmente, con alteraciones de los mecanismos de defensa del hospedero. En su mayoría, los pacientes presentaron Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo por Inmunofenotipo de Células T, Neutropenia, Solución de continuidad de barreras mucocutáneas -por mucositis y / o catéteres intravenosos-, así como, exposición a antimicrobianos de amplio espectro.

El cuadro clínico es inespecífico, la *fiebre de larga evolución*, -aún después de la recuperación de la cifra de Neutrófilos- o un *cuadro séptico*, sin respuesta al manejo antimicrobiano, aunado a factores que comprometen los mecanismos de defensa, son la base principal, para el diagnóstico, ya que el aislamiento del germen es difícil.

La ultrasonografía y tomografía son las principales herramientas para el diagnóstico y vigilancia de la enfermedad, esta última modalidad principalmente, en aquellos pacientes que cursan con neutropenia, ya que los parámetros bioquímicos (Fosfatasa alcalina, Deshidrogenasa láctica y Gamaglutamiltransferasa) son orientadores más no específicos de la enfermedad. Los principales órganos afectados son hígado, bazo y riñón.

La Anfotericina B es el pilar del tratamiento antimicótico, su ministración conjunta con lípidos, permite proporcionar dosis altas del fármaco con bajo riesgo de toxicidad renal. En el caso de lograr el aislamiento de la levadura, es de utilidad su tipificación, así como, la sensibilidad a los diferentes antimicóticos, para ofrecer el tratamiento específico y así, evitar la polifarmacia que conlleva al desarrollo de resistencia.

La recaída tumoral, la neutropenia recurrente, infecciones agregadas y la falta de respuesta al tratamiento antimicótico, son los principales factores que determinan la evolución del padecimiento.

## ANEXO I.

## FORMAS DE CANDIDOSIS DISEMINADA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

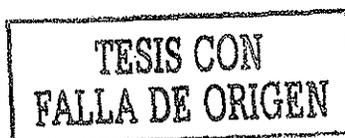
EVALUACION	CANDIDOSIS DISEMINADA AGUDA	CANDIDOSIS DISEMINADA CRONICA
PRESENTACION CLINICA	Fiebre y Neutropenia Sin respuesta a antibióticos Nódulos cutáneos Neumonía	Fiebre sin Neutropenia Sin respuesta a antibiótico Alteración en pruebas de función hepática
CULTIVOS SANGUINEOS	Positivos para <i>Candida sp.</i> ( 30 a 70%)	Típicamente negativos
ESTUDIOS DE IMAGEN (US, TAC )	Negativos	Lesiones focales
CURSO	Agudo ( días a semanas)	Subagudo- Crónico ( semanas – meses)
RESPUESTA	Necrosis hemorrágica Formación de abscesos	Formación de granulomas
SITIO AFECTADO	Piel, pulmón, tracto digestivo, hígado, bazo, riñón	Predomina hígado y bazo
RESPUESTA A TX ANTIFUNGICO	Mortalidad alta en ausencia de recuperación de cuenta de neutrófilos	Respuesta variable

Tomada de Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. HEPATOSPLENIC CANDIDIASIS. Infect Dis Clin Nort Amer 2000; 14:721-737.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fischer-Hoch SP, Hutwangner L. **Opportunistic candidiasis epidemic of the 1980's.** Clin Infect Dis 1995; 21: 897-904.
2. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. **Candidemia in a tertiary, care hospital: epidemiology, risk factor, and predictorsof mortality.** Clin Infect Dis 1992; 15: 414-21.
3. Pfaller MA. **Nosocomial candidiasis:emerging species, reservoirs and modes of transmission.** Clin Infect Dis 1996; 22: 589-94.
4. Jarvis WR. **Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida species*.** Clin Infect Dis 1995; 20 :1526-1530.
5. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuel MI, Bodey GP. **HEPATOSPLENIC CANDIDIASIS. A manifestation of Cronic Disseminated Candidiasis.** Infect Dis Clin Nort Amer 2000;14:721-737.
6. Wingard JR. **Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogenin oncology patients.** Clin Infect Dis 1995; 20: 115-125.
7. Wingard JR. **Infections due a resitant *Candida species* in patients with cancer who are receiving chemoterapy.** Clin Infect Dis 1992; 14 : 70-81.
8. Marodi L. **Local and systemic host defense mechanisms againts *Candida*: immunopathology of candidal infections.** Pediatr Infect Dis J 1997 ; 16 : 795- 801.
9. Anaissie E. **Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience et a cancer center and review.** Clin Infect Dis 1992 ; 14 ( suppl 1 ) : S43 .
10. Swerloff JN, Filler SG, Edwards Jr JE. **Severa candidal infections in neutropenic patients.** Clin Infect Dis 1993 ; 17 : S457-67.
11. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ . **The role gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to the bedside.** Clin Infect Dis 1996; 22 ( suppl 2 ): S73.
12. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EC, et al . **Vascular cateter asociated fungemia in patient with cancer analisis de 155 episodos.** Clin Infect Dis 1992 ; 14 : 875 – 883.
13. Haron E , Feld Rtuffnell P , et al . **Hepatic candidiásis : An increasing problem in ihmnunocompromised patients.** Am J Med 1987 ; 83 : 17-23.

14. Marcus SG, Wlsh TJ, Pizzo PA , et al .**Hepatic abscess in cancer patients.Characterization and management** . Arch Surgery 1993; 128: 1358.
15. Bodey GP, Luna MA. **Disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: Two diseases?**. Clin Infect Dis 1998; 27: 238.
16. Sanders SL, Greene JN, Sandin RL. **Disseminated Candidiasis Complicating Treatment of Acute Leukemia**. Infect Med 1999; 16 : 403 415.
17. Castillo Machado, Coria Lorenzo, Gómez Barreto et al. **Candidosis hepato-espleno-renal y de músculos paravertebrales por Candida famata resistente a Anfotericina B y Fluconazol**. Bol Med Hosp Infant Mex 2000; 57 : 444 – 448.
18. Cartensen H, Widding E, Storm K, Ostergaard E, Herlin T. **Hepatosplenic Candidiasis in Children with Cancer: Three cases in leukemic children and a literature review**. Pediatr Hematol Oncol 1990; 7 : 3-12.
19. Antitla VJ, Tuutu P, Bondestam S, et al. **Hepatosplenic yeast infections in patients with acute leukemia . A diagnostic problem**. Clin Infect Dis 1997; 24: 375.
20. Pastakia b, Shawker TH, Thaler M , O'Leary T ,et al. **Hepatosplenic Candidiasis: Wheels within Wheels**. Radiology 1988 ;166 : 417 – 421.
21. Walsh TJ, González C, Lyman CA, Chanock SJ, Pizzo PA **Invasive Fungal infections in Children: recents advances in diagnosis and treatment**. Adv Pediatr Infect Dis 1996; 11: 187-290.
22. Pestalozzi BC, Krestin GP, SchanzU. **Hepatic lesions of cronic disseinated candidiasis may become invisible during neutropenia**. Blood 1997; 90 : 3858.
23. Flynn PM, Shenep JL, Crawford R, Hughes WT. **Use of Abdominal Computed Tomography for Identifying Disseminated Fungal Infection in Pediatric Cnacer Patients**. Clin Infect Dis 1995; 20 . 964- 970.
24. Anaissie EJ, Daurouchie RO, Abi-Said D, et al. **Management of invasive candidal infections: Results of randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature**. Clin Infect Dis 1996 ; 23: 964 – 972.
25. Cross JT, Hickerson SL, Yamauchi T. **Antifungal Drugs**. Pediatrics in review 1995; 16 (4): 520 – 528.



26. Edwards JE, Bowden RA, Buchner, et al. **International Conference for the Development of a Consensus on the Management And Prevention of Severe Candidal Infections.** Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 43 – 59.
27. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. **Amphotericin B: 30 years of Clinical Experience.** Rev Infect Dis 1990; 12 : 308 – 329.
28. Koren G, Lau A, Klein J, et al. **Pharmacokinetics and Adverse Effects of Amphotericin B in Infants and Children.** J pediatr 1988; 113 : 559 – 563.
29. Bodey GP, Anaissie E, Gutterman J, Vandhan-Raj S. **Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant therapy for fungal infection in patients with cancer.** Clin Infect Dis 1993 ; 17 : 705 – 707.
30. Anttila VJ, Elone E, Nordling S, et al. **Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: Incidence and prognostic implications.** Clin Infect Dis 1997; 24 : 375.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN