

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ESPECTRO CLINICO Y DE LABORATORIO DE  
MICOSIS PULMONARES OPORTUNISTAS EN  
PACIENTES PEDIATRICOS DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRIA  
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 5 AÑOS

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

QUE PRESENTA

DR. JESUS ELIAS OVANDO FONSECA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

P E D I A T R I A

TUTOR DE TESIS: DR. OSCAR VAZQUEZ TSUJI



MEXICO, D. F.

2005

m.340789



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

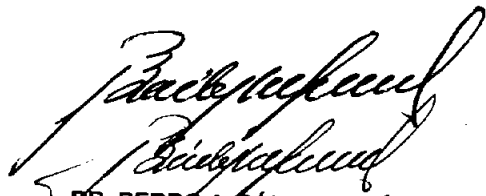
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

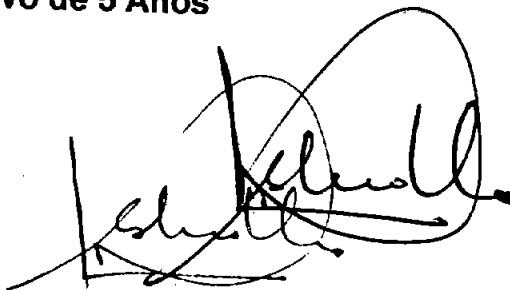
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**Espectro Clínico y de Laboratorio de Micosis Pulmonares  
Oportunistas en Pacientes Pediátricos del Instituto  
Nacional de Pediatría.**

**Estudio retrospectivo de 5 Años**



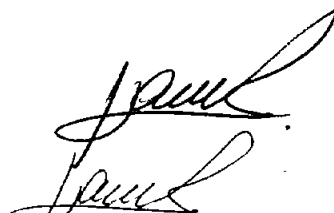
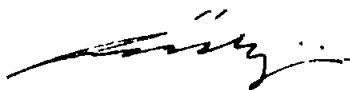
**DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ  
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DE PEDIATRIA**





**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
ENSEÑANZA DE PRE Y  
POSGRADO**



**DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI  
JEFE DEL SERVICIO  
DE PARASITOLOGÍA Y MICOLOGÍA  
TUTOR**



**DRA. TERESITA CAMPOS RIVERA  
MEDICO/ADSCRITO AL SERVICIO  
DE PARASITOLOGÍA Y MICOLOGÍA  
COTUTOR DE TESIS**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jesús Elías Ovando  
Fonseca

FECHA: 03/02/05

FIRMA: 

## DEDICATORIA

### A MIS PADRES: RUBEN Y ESTHER

Por su amor y confianza, y a quienes debo lo que soy

### A MI HIJA : LAURA ELISA

Que me ha llenado de felicidad, con todo mi amor

### A MIS HERMANOS : RUBEN Y DIANA

Por su cariño y apoyo

### A MIS MAESTROS: DR. VAZQUEZ TSUJI Y DRA. CAMPOS RIVERA

Por sus enseñanzas, amistad y estímulo constante

# **INDICE**

# **Página**

<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>7</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>29</b>
<b>Objetivo General.....</b>	<b>29</b>
<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>30</b>
<b>Clasificación de la Investigación.....</b>	<b>30</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>30</b>
<b>Criterios de Inclusión y Exclusión.....</b>	<b>33</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>33</b>
<b>Aspectos Éticos.....</b>	<b>34</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>34</b>
<b>Tablas.....</b>	<b>35</b>
<b>Discusión y conclusiones.....</b>	<b>43</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>45</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>47</b>

**Espectro Clínico y de Laboratorio de Micosis Pulmonares Oportunistas en  
Pacientes Pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría.  
Estudio retrospectivo de 5 Años**

Dr. Jesús Elías Ovando Fonseca 1, Dr. Oscar Vázquez Tsuji 2, Dra. Teresita Campos Rivera 3.

1. Tesista; Médico Residente del Curso de Especialización en Pediatría. 2 Tutor de tesis; Jefe del Servicio de Parasitología y Micología. 3 Cotutor de tesis; Médico adscrito al Servicio de Parasitología y Micología.

**RESUMEN**

**Diseño del estudio:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

**Objetivos**

1. Determinar la frecuencia y proporción de los principales agentes etiológicos causantes de micosis pulmonares oportunistas en niños inmunocomprometidos, con diagnóstico confirmado por laboratorio.
2. Describir el cuadro clínico que hizo sospechar el diagnóstico de micosis pulmonar por hongos oportunistas que fue motivo de interconsulta con el Servicio de Parasitología y Micología.
3. Describir los parámetros de laboratorio que se utilizaron para establecer el diagnóstico de certeza.
4. Describir el tratamiento empleado en cada una de las micosis pulmonares.
5. Describir la respuesta al tratamiento (curación o falta de respuesta) en base a los parámetros clínicos y de laboratorio.

### **Material y Métodos:**

- a) Universo: Se revisaran los registros del servicio de Micología y Parasitología atendidos durante el periodo comprendido del 1ro. de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2002 de pacientes hospitalizados en los que se aislo el agente etiológico de la micosis pulmonar oportunista.
- b) Se incluirán en el estudio niños de ambos sexos, con edad comprendida entre 1 y 18 años, inmunocomprometidos con aislamiento del agente etiológico de la micosis pulmonar que estuvieron hospitalizados en los diferentes Departamentos o Servicios del Instituto Nacional de Pediatría.

**Resultados:** Durante el periodo estudiado, se encontraron 33 casos de micosis pulmonares en pacientes pediátricos inmunocomprometidos. La micosis pulmonar más frecuentemente diagnosticada fue la aspergilosis (n=17), seguida de la pneumocistosis (n=13), zigomicosis (n=2) y candidosis pulmonar (n=1). El agente micótico aislado con mayor frecuencia en cultivo en los casos de aspergilosis fue *Aspergillus flavus* y *fumigatus*. Las manifestaciones clínicas que motivaron la sospecha de micosis pulmonar fueron la fiebre y tos sin respuesta a tratamiento antimicrobiano en el 100% de los casos. El diagnóstico de certeza se realizó mediante examen directo de expectoración aclarado con KOH en 6 casos de aspergilosis ( 14.3% ), mediante detección de antígeno en 16 casos ( 94% ), cultivo seriado en 5 casos (16.6%), en los casos de pneumocistosis el diagnóstico de laboratorio confirmatorio se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta ( 76%), tinción con ortotoluidina ( 100%) Para los casos de zigomicosis pulmonar el examen que confirmó el diagnóstico fue el examen directo en fresco de material necrótico aclarado con KOH (100%), en la candidosis pulmonar la presencia de pseudomicelio y cultivo de aspirado bronquial en un caso. El tratamiento empleado en la pneumocistosis fue en el 100% de los casos trimetoprim sulfametoxazol con una respuesta de curación clínica y parasitológica del 92.3%, con una mediana de días de tratamiento de 25 días. En los casos de aspergilosis la anfotericina B se utilizó en el 100% de los casos con una respuesta de curación clínica y micológica del 52.9% y una mortalidad de 47.1%, con una DTA media de

21.10 mg/Kg. En los casos de zigomicosis el tratamiento se llevó a cabo con anfotericina B, con mala respuesta y una mortalidad del 100%. La candidiasis pulmonar fue manejada con fluconazol con recuperación total del paciente.

### **Antecedentes**

Hasta hace relativamente poco tiempo, las micosis de origen respiratorio eran infrecuentemente diagnosticada en los niños; se informaban sólo casos aislados de histoplasmosis, de aspergilosis broncopulmonar alérgica y ciertas formas menos comunes aún, como la neumonía candidiasica. El humano regularmente esta expuesto a numerosos hongos presentes en el medio ambiente, en la presencia de huéspedes con defensas intactas esta interacción raramente resulta en una enfermedad significativa excepto en casos de hongos dimorficos como *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatidis*, que son patogénicos aun en hospederos inmunocompetentes. (1) En las dos últimas décadas, su importancia viene en aumento ya que se ha encontrado en pacientes inmunocomprometidos pediátricos un incremento en las neumonías micoticas como causa de proceso infeccioso pulmonar. (2) En gran parte se debe a los tratamientos inmunosupresores (radioterapia, citotóxicos), a las cirugías de gran complejidad que incluyen reemplazos y trasplantes de órganos, al uso de catéteres (4), e intubaciones prolongadas y también, a las nuevas modalidades terapéuticas como el uso regular de antibióticos de amplio espectro, la hiperalimentación parenteral y en niños prematuros, la incubación artificial prolongada. Pero no sólo han cambiado los procedimientos médicos sino también los agentes etiológicos; en efecto, muchos hongos, especialmente ciertos mohos ambientales como especies de *Fusarium* y ciertas levaduras comensales de la piel pertenecientes al género *Malassezia*, así como han surgido nuevos hongos en este apartado como especies de *Pseudallescheria* y especies de *Alternaria* que se han convertido ahora en patógenos dotados de gran virulencia que causan no sólo alta morbilidad sino también, mortalidad apreciable. (1,2) La mayoría de las micosis que afectan al pulmón pueden dividirse en dos grandes grupos, delineados por la interacción de



21.10 mg/Kg. En los casos de zigomicosis el tratamiento se llevó a cabo con anfotericina B, con mala respuesta y una mortalidad del 100%. La candidiasis pulmonar fue manejada con fluconazol con recuperación total del paciente.

### **Antecedentes**

Hasta hace relativamente poco tiempo, las micosis de origen respiratorio eran infrecuentemente diagnosticada en los niños; se informaban sólo casos aislados de histoplasmosis, de aspergilosis broncopulmonar alérgica y ciertas formas menos comunes aún, como la neumonía candidiasica. El humano regularmente esta expuesto a numerosos hongos presentes en el medio ambiente, en la presencia de huéspedes con defensas intactas esta interacción raramente resulta en una enfermedad significativa excepto en casos de hongos dimorficos como *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatidis*, que son patogénicos aun en hospederos inmunocompetentes. (1) En las dos últimas décadas, su importancia viene en aumento ya que se ha encontrado en pacientes inmunocomprometidos pediátricos un incremento en las neumonías micoticas como causa de proceso infeccioso pulmonar. (2) En gran parte se debe a los tratamientos inmunosupresores (radioterapia, citotóxicos), a las cirugías de gran complejidad que incluyen reemplazos y trasplantes de órganos, al uso de catéteres (4), e intubaciones prolongadas y también, a las nuevas modalidades terapéuticas como el uso regular de antibióticos de amplio espectro, la hiperalimentación parenteral y en niños prematuros, la incubación artificial prolongada. Pero no sólo han cambiado los procedimientos médicos sino también los agentes etiológicos; en efecto, muchos hongos, especialmente ciertos mohos ambientales como especies de *Fusarium* y ciertas levaduras comensales de la piel pertenecientes al género *Malassezia*, así como han surgido nuevos hongos en este apartado como especies de *Pseudallescheria* y especies de *Alternaria* que se han convertido ahora en patógenos dotados de gran virulencia que causan no sólo alta morbilidad sino también, mortalidad apreciable. (1,2) La mayoría de las micosis que afectan al pulmón pueden dividirse en dos grandes grupos, delineados por la interacción de

los siguientes factores: la virulencia inherente del hongo y las condiciones del hospedero. Se encuentran en la línea de mayor riesgo los pacientes cuya inmunidad celular, comandada por los linfocitos T, es defectuosa. Se conoce que los macrófagos residentes y los polimorfonucleares (PMN) no activados, fallan en su intento de destruir las conidias infectantes que han sido inhaladas ya que sin la cooperación de la inmunidad específica, el control de la afección micótica no puede lograrse. Los macrófagos deben ingerir las conidias y presentar sus antígenos a las células T; a su vez éstas deben replicarse y activar por medio de las citocinas a nuevos macrófagos, los que estarán encargados de detener la multiplicación del hongo e idealmente, de encerrarlo en el interior de un granuloma. (5) Un granuloma se define como un foco de colección compacta de células inflamatorias en donde predominan los mononucleares y son formados generalmente como resultado de degradación persistente de microorganismos debido a una respuesta hipersensible a los antígenos de los organismos. (6) en el caso de los hongos esta dado a nivel pulmonar principalmente por criptococcosis, candidiasis, aspergillosis, penumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis. El segundo grupo de pacientes en riesgo de desarrollar micosis pulmonares severas, son aquellos que tienen alteraciones en número o funcionamiento de los neutrófilos. (7-9) Estas células en su estado natural, no activado, pueden destruir las esporas y conidias que han penetrado por la vía respiratoria y por ello, a pesar de la exposición continua a aerosoles contaminados con hongos, la gran mayoría de las personas son resistentes a la infección micótica. El foco inicial de esta aspergillosis invasiva puede pasar desapercibido clínicamente y radiológicamente durante el ciclo inicial de la neutropenia, pero rápidamente progresa durante un ciclo subsecuente. En pacientes neutropénicos con neumonía la expectoración, la exploración física y los signos de consolidación pueden estar ausentes, la fiebre es un signo sensitivo pero no específico de infección en un paciente neutropénico. (8) La profilaxis antimicótica y terapia empírica antimicótica en pacientes con fiebre y neutropenia sin respuesta al tratamiento estándar antibacteriano ha provocado una reducción en la morbilidad y mortalidad causado

por infecciones candidiasicas. (10,11) Los corticosteroides reducen la adherencia de los neutrófilos al endotelio, inhibiendo la migración a los sitios de inflamación y su actividad antifúngica, provocan una monocitopenia que puede durar 24 hrs además de disminuir en cantidad, se altera su función como quimiotaxis, actividad bactericida y producción de IL-1 y factor de necrosis tumoral, inhiben la activación de la células T, en pacientes con largo período de tratamiento con corticosteroides se ha encontrado como agentes infecciosos más frecuentes a especies de *Aspergillus* y *Staphylococcus* spp. asociándose a una atenuada respuesta inflamatoria local y sistémica resultando en una alta mortalidad. (12) En pacientes con trasplante renal se ha encontrado una asociación con infecciones micóticas aproximadamente de un 2% a 14% siendo relacionadas al estado inmunosupresor y a las infecciones nosocomiales, como factores de riesgo se encontraron el uso de altas dosis de corticosteroides, hiperglicemia, mala función del trasplante, leucopenia y edad avanzada. Encontrándose como agentes más comunes a *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Cryptococcus neoformans*, *P. carinii* y *zygomycetes*. (13)

### **Aspergillosis**

El número reconocido de taxas es de 200, y de estas, 17 especies y una variedad, han sido documentadas como agentes etiológicos de aspergilosis. *Aspergillus fumigatus*, *A. Flavus*, *A. niger* y *A. terreus* son las especies más frecuentemente asociadas con patología en niños. La eficiente dispersión aérea de las conidias e igualmente, su gran poder de adaptación a diferentes substratos (material, vegetal, granos almacenados, suelos, plásticos, recubrimientos térmicos y todo lo que esté en contacto con el aire), explicaría su amplia distribución. (14) La infección ha sido reconocida en todos los grupos de edad, en ambos sexos y en todas las razas. La infección se adquiere en la mayoría de los casos por inhalación de las conidias; adicionalmente, éstas pueden invadir las fosas nasales e implantarse en la correspondiente mucosa, en los senos paranasales, el oído externo o la piel traumatizada. Las especies de *Aspergillus* son también

agentes de infección nosocomial, la que puede resultar en brotes hospitalarios, ligados a remodelación (15), tala de árboles cercanos y en el caso de niños con factores de riesgo, al uso de materiales contaminados aplicados a la piel.

### **Patogenia**

Su diámetro (2-3  $\mu\text{m}$ ), de la conidias del hongo permite que al ser inhaladas, alcancen las vías aéreas terminales y los espacios alveolares. El primer paso es su adherencia al epitelio, seguida de la germinación y de la rápida producción de hifas y micelios. Estos últimos tienen atracción especial por los vasos sanguíneos, los que invaden causando trombosis y necrosis posterior. Los trombos pueden alcanzar cualquier sitio y ocasionar lesiones secundarias. El curso de la infección y su progreso, así como sus manifestaciones, dependerán de una variedad de factores de los cuales, el más importante, es el estado de inmunocompetencia del hospedero, representado en gran parte por la capacidad microbicida de neutrófilos y macrófagos, presentando una mortalidad del 10 al 100%.

### **Formas Clínicas**

Las aspergilosis del tracto respiratorio se han clasificado en tres categorías: alérgicas, saprofiticas (colonizantes), e invasoras. (17) El diagnóstico de la aspergilosis requiere una integración de la evidencia clínica generada a través de la observación cuidadosa del paciente con los hallazgos radiológicos y los datos del laboratorio.

#### **Aspergilosis alérgicas**

Las condiciones alérgicas inducidas por *Aspergillus* se clasifican en alveolitis extrínseca alérgica, asma extrínseca, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABA) y sinusitis alérgica.

En la alveolitis alérgica, cuando un paciente no atópico es expuesto repetidamente a antígenos de *Aspergillus*, desarrolla síntomas que incluyen tos, disnea, fiebre, escalofríos y mialgias, las que aparecen dentro de las 8 horas siguientes a la exposición. Exposiciones repetidas a los mismos antígenos pueden llevar a un cuadro crónico con fibrosis pulmonar.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABA) es un síndrome que se presenta

en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y severa, especialmente asma y fibrosis quística. Se origina por la colonización del árbol traqueobronquial con conidias de *Aspergillus* y por la respuesta inmunológica local desencadenada por el hospedero, así como por factores hereditarios. La entidad se presenta en niños. Adolescentes y adultos jóvenes. Los criterios diagnósticos incluyen presencia de episodios recurrentes de sibilancia, producción de moco, infiltrados pulmonares, eosinofilia en sangre y en moco nasal y niveles elevados de IgE en suero. Hay hipersensibilidad inmediata (roncha y eritema tipo 1) y Arthus tipo III, anticuerpos anti-*Aspergillus* sp, clase IgG e IgE, demuestra además una prominente respuesta Th2- tipo CD4+ a alérgenos de *A. fumigatus*, analizándolo genotípicamente sugiere un incremento en la susceptibilidad en asociación con moléculas específicas de HLA-DR (DR2 y DR5). (4) El hongo se visualiza y se aísla a partir de cultivos seriados de esputo. Las exacerbaciones están asociadas con fiebre, hemoptisis y dolor pleural. Los aspectos radiológicos varían desde normales hasta presencia de infiltrados o sombras transitorias, atelectasias y bronquiectasias saculares. El progreso a enfermedad fibrótica terminal suele darse en ciertos casos.

#### **Aspergilosis saprofiticas (colonizantes)**

En los aspergilomas, las especies de *Aspergillus* crecen en los espacios de los senos nasales o en una cavidad pulmonar preexistente, donde forman colonias (bola de hongo). El defecto estructural puede ser debido a tuberculosis, bronquiectasias, quistes broncogénicos, histoplasmosis, sarcoidosis y enfisema buloso. A pesar del crecimiento del hongo en las paredes de estas cavidades que es un molde de tejido fibroso, éste no invade el parénquima subyacente ni se disemina por vías hemáticas. El hallazgo clínico más importante es la hemoptisis, que se cree es ocasionada por fricción mecánica o por una toxina liberada por el hongo; esta hemoptisis va desde sangrado ligero a masivo, en el que en algunos casos, puede ser fatal. El hallazgo radiológico destaca más usualmente unilateral aunque se ha reportado un compromiso bilateral en un 5% a 10% de los casos (5) y localizados en el lóbulo superior y posterior del pulmón, la masa fúngica,

rodeada por una media luna aérea, la cual a medida que se desarrolla, induce el engrosamiento de la pared de la cavidad, en la TAC de pulmón se puede encontrar aspergillomas que no son observados en una placa simple de tórax. (17) Los aspergillomas pueden permanecer estables, aumentar en tamaño o resolverse espontáneamente.

En los niños con fibrosis quística o con bronquiectasias, puede también ocurrir una colonización de las vías aéreas por especies de *Aspergillus*.

### **Aspergilosis invasora**

Se han descrito 4 tipos de formas invasoras, 1) aspergilosis pulmonar aguda o crónica en donde su incidencia ha incrementado durante la última década. El riesgo para la aspergilosis invasiva incluye cualquier enfermedad o intervención médica que compromete la función o cantidad de los neutrófilos, esto es más frecuente en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa o trasplante de médula ósea y que han recibido largos cursos de corticosteroides. La presentación clínica es variable, típicamente se encuentra fiebre en un 12%; hemoptisis, tos o dolor pleurítico o torácico en un 50% y 27% con datos neurológicos generalmente en un estadio avanzado de la enfermedad, radiográficamente se demuestra nódulos pulmonares o infiltrados debido a que la progresión de la infección pulmonar es caracterizada por invasión a pequeños vasos y hemorragia las lesiones se pueden encontrar rodeadas por un halo de menor densidad o presentar áreas de infarto hemorrágico, sin embargo el hallazgo del signo del halo no es patognomónico ya que se puede encontrar en otros agentes como *Fusarium spp.* y *Zygomycetes* o en algunas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* que puede dar imágenes similares a un proceso hemorrágico en el pulmón o el signo del halo puede no aparecer en pacientes neutropénicos o durante un proceso de un estadio progresivo de una neumonía. Para un diagnóstico temprano se ha demostrado que el uso de TAC en pacientes neutropénicos con fiebre puede ayudar para localizar lesiones unilaterales (fig. 1), que si es tratado agresivamente puede mejorar el pronóstico ya que se ha encontrado en la TAC de tórax anomalías pulmonares en un 49% en

pacientes neutropénicos sin hallazgos en la radiografía de tórax. (18) 2) traqueobronquitis y enfermedad obstructiva bronquial que puede comprometer mucosa y cartílago, que puede causar obstrucción de la vía aérea provocando atelectasia la progresión del proceso inflamatorio condicionan la formación de placas en la vía aérea superior o pseudomembranas traqueobronquiales. La obstrucción bronquial por aspergilosis aparece comúnmente en pacientes con sida, así como puede ocurrir en pacientes que tiene relativa inmunosupresión severa (neutropenia y postransplantados del sistema hematopoyético). Otra población de pacientes con alto riesgo de presentar manifestaciones bronquiales por *aspergillus* es en pacientes receptores de trasplante de pulmón por presentar una severa inmunosupresión y una arquitectura pulmonar anormal desarrollando tanto una aspergilosis invasiva como una traqueobronquitis ulcerativa y pseudomembranosa, la incidencia que se ha encontrado es de un 20% a 40% que ocurre durante los primeros 6 meses después del trasplante. Las manifestaciones clínicas de la infección bronquial resultan de una obstrucción bronquial y una potencial infección invasiva, y puede incluir sibilancias (en ocasiones unilaterales), tos, hipoxia, fiebre y hemoptisis (Fig. 2). El diagnóstico requiere broncoscopia, que puede ser terapéutico al remover los tapones de moco. La terapia requiere administración antifúngica sistémica. Sin embargo se ha reportado en algunos casos la administración tópica o formulación aerolizada de anfotericina B presentando buena respuesta clínica y una efectiva prevención en receptores de trasplante pulmonar. En pacientes que no responden al tratamiento antifúngico progresan a necrosis transmural de la vía aérea o perforación traqueal o aspergilosis pulmonar invasiva, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. 3) rinosinusitis aguda invasora y 4) enfermedad diseminada que comúnmente compromete el cerebro ya que los miembros del género *Aspergillus* tienen gran capacidad para invadir los vasos sanguíneos, con formación de trombos. Los hallazgos clínicos de las varias formas dependen del órgano afectado, así como de la enfermedad de base.

El diagnóstico depende, inicialmente, del reconocimiento del hospedero

susceptible, es decir, de pacientes con reducción en el número y o función de los neutrófilos circulantes, igualmente es necesario demostrar la invasión tisular por las características hifas septadas. Sin embargo, en un paciente con las condiciones de base previamente mencionadas, el aislamiento del hongo de secreciones respiratorias debe tenerse en cuenta.

### **Diagnóstico**

El examen directo con KOH es útil en el diagnóstico de ABA y del aspergiloma; en el directo, puede observarse la presencia de micelios septados ramificados en forma dicótoma; algunas veces, en el aspergiloma es posible observar las vesículas características del hongo presentando una sensibilidad del 60%. Sin embargo debemos tomar en cuenta que estas características en el examen directo pueden encontrarse también en otras especies como *Fusarium*, *Penicillium*, *Paecilomyces* y *Scedosporium*. (19) En el caso de aspergilosis invasora es conveniente emplear material de biopsia (fig. 3), sin embargo, una muestra adecuada obtenida del tracto respiratorio, rinde buenos resultados. Los cultivos necesitan interpretarse con gran cuidado debido a la alta frecuencia de aislamientos de *Aspergillus sp.* del ambiente. Por lo que la visualización al examen directo, cobra un gran significado, sin embargo los cultivos son de gran importancia en pacientes de alto riesgo y que inicie con alteraciones pulmonares indefinidas, estos cultivos tienen alta especificidad en este tipo de pacientes con una sensibilidad baja del 30%, la utilidad de la monitorización de los cultivos no ha sido bien determinado, sin embargo se ha encontrado con alto valor predictivo positivo en > 60% en la colonización del tracto respiratorio de los pacientes con alto riesgo (fig. 4).

El diagnóstico serológico con la prueba de inmunodifusión es útil en ABA (sensibilidades de 66 a 100%) y en aspergilosis por colonización; en la forma invasora y debido a la inmunosupresión del hospedero, su utilidad es muy limitada. Por tanto, como un complemento al diagnóstico se está experimentando con la determinación de antígenos circulantes en líquidos corporales; uno de los más estudiados es la galactomanana, pero este método está limitado a laboratorios de referencia presentando una sensibilidad del 90% y una



especificidad del 90%. La prueba de latex disponible comercialmente sólo determina concentraciones de galactomanana 3 a 15 ng/ml, mientras que la ELISA es más sensible (1 ng/ml). (3,19)

Recientemente, están en experimentación los métodos basados en técnicas de biología molecular (PCR) para el rápido reconocimiento de los antígenos del hongo (ácido nucleico 19S rRNA) para establecer el diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad. El aislamiento de *Aspergillus* en sangre es raro únicamente cuando hay invasión vascular. (19)

### **Tratamiento**

El tratamiento de la aspergilosis invasora en niños, se acepta que la anfotericina B es el estándar de oro como terapia antifúngica en cualquier forma invasiva. (20) empleándose a dosis más altas que las recomendadas para la candidiasis sistémica (>1 mg/kg/día), principalmente en pacientes inmunocomprometidos y con riesgo de una invasión extrapulmonar con una duración promedio de 20 días, sin embargo hasta el momento la duración óptima de la terapia aun es desconocida y solo se podría valorar basado en el grado y proporción de la reconstitución inmune y del la extensión de la invasión fúngica al momento del diagnóstico. Se sugiere iniciar una inducción de terapia hasta tener controlada la infección radiográficamente y microbiológicamente y posteriormente mantener una terapia menos tóxica vía oral hasta que se considere una total resolución de los hallazgos radiológicos y reconstitución inmune, además es importante vigilar los signos de nefrotoxicidad. Como la enfermedad tiene curso rápido, especialmente en los niños leucémicos inmunosuprimidos, se aconseja comenzar la terapia prontamente, aun en forma empírica si la clínica así lo sugiere. Igualmente se recomienda implementar medidas que controlen la neutropenia. La experiencia con la anfotericina B liposomal en pacientes pediátricos es limitada. (20) pero los resultados han sido tan satisfactorios como en los adultos; esta forma liposomal puede aplicarse a dosis mucho más altas que la formulación convencional, sin un incremento mayor de la toxicidad. (13) Se ha recomendado además la utilización de caspofungina en niños mayores que es

un inhibidor de la síntesis de glucagon de la pared celular en caso de encontrar resistencia al tratamiento habitual con anfotericina B además de tener menor toxicidad, sin embargo se sugiere para mejor respuesta la utilización de ambos. (20) En ciertos centros especializados, se ha implementado, con excelentes resultados, un tratamiento profiláctico para niños que espera trasplante de médula ósea y que consiste en anfotericina B administrada en forma de aerosol nasal. La dosis de la droga varía de acuerdo con la edad del niño y va desde 2.5 mg/ml aerolizados en cada fosa nasal dos veces por día, hasta 5 mg/kg aplicados en la misma forma, cinco veces diarias. En el aspergiloma la terapia definitiva ha sido clásicamente considerada con la resección quirúrgica, las complicaciones postquirúrgicas son numerosas especialmente en lesiones cerradas a pleura, ya que la disrupción de la cavidad facilita la presencia deempiemas o formación de fistulas y pérdida del volumen pulmonar que es problemático en pacientes con enfermedad pulmonar pre existente.

Bajo ciertas circunstancias, el suministro de citocinas tales como los factores estimulantes del crecimiento celular y el interferón gamma, han sido recomendados como medida adjunta útil en la terapia de las formas invasoras. En adultos, se acepta que el itraconazol es una alternativa valiosa en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar y diseminada, pero no hay experiencia en pacientes pediátricos. Debido a que la aspergilosis broncopulmonar alérgica es una de las manifestaciones más severas requiere de un tratamiento más agresivo con corticosteroides ya que el tratamiento va dirigido al control de la alergia y drogas antifungicas, se ha demostrado que la utilización del itraconazol por 16 a 32 semanas ayuda a la reducción de la dependencia de los corticosteroides, en la circulación de la IgE, mejorara la función pulmonar y ayuda al control del desarrollo de Aspergillus en las secreciones mucosas.

### **Pneumocistosis**

La pneumocistosis es una de las micosis oportunistas más comunes en pacientes inmunosuprimidos y especialmente, en aquellos infectados con el VIH. En la etapa

inicial de la epidemia del sida en la población pediátrica, esta entidad fue la infección oportunista más destacada por su frecuencia y severidad. (6)

### **Agente etiológico**

El agente causal es un microorganismo denominado *Pneumocystis carinii*, el que por muchos años, estuvo clasificado como un protozooario; sin embargo, en la última década el estudio de las características de la pared celular, de las mitocondrias, de los cuerpos intraquísticos (semejantes a las ascosporas de los ascomicetos), de las subunidades 16S y 5S del ARN ribosomal y de genes que codifican ciertas enzimas, han llevado a la clasificación definitiva de *P. carinii* como un miembro del reino de los hongos. (10,17) No obstante, las estructuras de este microorganismo conservan aún la nomenclatura parasitaria, por lo que las tres formas morfológicas se denominan trofozoitos unicelulares, quistes y prequistes. En contraste, *P. Carinii* presenta ciertas características diferentes a los de los hongos como son el no poseer ergosterol en su membrana (lo cual tiene implicaciones para el tratamiento), su incapacidad para crecer en forma continua in vitro y la fragilidad y flexibilidad de la pared celular del trofozoito. Se han descrito varias especies de *P. carinii*, las cuales presentan alta especificidad por sus respectivos hospederos. Es así como investigaciones recientes han demostrado que *Pneumocystis carinii* es un grupo poblacional heterogéneo que ha pasado por un largo proceso de adaptación genética y funcional (especiación) para lograr acomodarse a los varios mamíferos hospederos. Por tal motivo, se ha designado, como *P. carinii sp f. hominis* a la especie que afecta el hospedero humano.

### **Epidemiología**

La evidencia seroepidemiológica señala que a nivel mundial, la infección primaria con *P. carinii* ocurre tempranamente, a los 2-4 años de edad, en 94% de los niños inmunocompetentes. En los adultos se observa la misma proporción de infectados. Estos hallazgos revelan que los humanos entran en contacto con *Pneumocystis* con gran frecuencia. Los pacientes en mayor riesgo de desarrollar

la enfermedad son aquellos en tratamiento con drogas citotóxicas y los inmunocomprometidos con defecto en la inmunidad de las células T, especialmente los pacientes infectados con el VIH. (10,16) En países desarrollados, la frecuencia de neumonía por *P. carinii* en los pacientes con sida es alta, lo que contrasta con su poca frecuencia en pacientes provenientes de regiones en vías de desarrollo, sin que haya sido posible explicar la diferencia.

### **Formas clínicas**

La expresión clínica y patológica de las infecciones por *Pneumocystis* permiten reconocer cuatro formas clínicas: 1) sintomática, 2) neumonía intersticial infantil con células plasmáticas, 3) neumonitis esporádica de niños y adultos inmunosuprimidos y 4) infecciones extrapulmonares.

La infección por *Pneumocystis* se presenta más comúnmente bajo la forma de neumonía intersticial severa del paciente inmunocomprometido, esta fue la primera infección oportunista que puso de manifiesto el síndrome de inmunodeficiencia humana. En niños, es ésta la enfermedad oportunista más frecuente y que define al sida, presentándose hasta en 33% de los niños VIH positivos menores de 13 años. Los síntomas de la neumonía son disnea, fiebre y tos no productiva; ocasionalmente se presenta hemoptisis y dolor pleural. La entidad puede también cursar asintomática. Los cambios histopatológicos consisten en un exudado eosinofílico, difuso, espumoso, en forma de panal, localizado en los espacios alveolares e infiltrado por macrófagos. *P. Carinii* es capaz de diseminarse a otros órganos, a partir del pulmón infectado; la diseminación ocurre en 1 a 3% de los casos, generalmente en los estadios tardíos del sida. Los órganos más frecuentemente involucrados son ganglios linfáticos, bazo, hígado, médula ósea, tracto gastrointestinal, ojos, tiroides, suprarrenales y riñones. La diseminación ocurre por vía hematógena o linfática.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la neumonía por *P. carinii* depende totalmente de la observación microscópica del agente en especímenes respiratorios de varios tipos ya que el

agente de la enfermedad en el humano no ha sido aún cultivado in vitro. (10) Las muestras clínicas ofrecen grados diversos de sensibilidad en lo que al diagnóstico se refiere y que dependen de varios factores críticos, tales como la edad y la enfermedad de base del paciente, la experiencia de los clínicos que lo evalúan y obtienen la muestra, así como del entrenamiento del personal del laboratorio en su procesamiento y análisis. Son muestras apropiadas las obtenidas a partir de la broncoscopia o de lavado broncoalveolar, así como los esputos inducidos por aerosoles de solución salina hipertónica; la sensibilidad del diagnóstico varía de 85 a 90%. El diagnóstico reposa en coloraciones para observación microscópica. De los colorantes empleados para la visualización unos, como el azul de toluidina y la plata metenamina, tiñen la pared de los quistes, mientras que otros como el Giemsa, Diff-Quick y los anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína, tiñen tanto los quistes como los trofozoítos. Estos últimos se encuentran en mayor cantidad y por consiguiente, su presencia incrementa la sensibilidad del examen. Como sucede con numerosas entidades, ante la sospecha clínica, un resultado negativo en la observación microscópica no invalida el diagnóstico, siendo necesaria la confirmación por el estudio de muestras seriadas. Recientemente, se ha descrito una técnica de PCR capaz de detectar ADN de *Pneumocystis* en muestras orofaríngeas, obtenidas por simple enjuague bucal. La sensibilidad de la prueba es de 80% y puede emplearse para detectar infección, determinar la respuesta al tratamiento, tipificar el ADN, así como para detectar mutaciones de *Pneumocystis* que pueden conferirle resistencia a las sulfas. Se ha encontrado en pacientes con sida y neumonía por *Pneumocystis carinii* en un 10% a 20% radiografía de tórax normal, una presentación poco común en estos pacientes son cavitaciones nodulares u opacidades homogéneas únicas o múltiple. (17) En etapas tempranas de la infección se puede observar un patrón granular, con opacidad en vidrio despulido, principalmente en la región parahiliar, en una etapa tardía se observa una opacidad pulmonar con un patrón retículo granular en la periferia del pulmón,

## Tratamiento

Al contrario de lo que sucede en otras enfermedades infecciosas, la historia del tratamiento de la neumonía por *P. Carinii* ha tenido éxito. Es así como la prescripción regular de terapia profiláctica ha resultado en un descenso dramático en el número de casos nuevos de neumocistosis en los niños infectados en el VIH. La guía dada en 1995 por el CDC recomienda la profilaxis para todos los niños expuestos al VIH, independientemente del número de células CD4 y de la etapa de infección viral. La profilaxis se debe iniciar a las 4 a 6 semanas de vida hasta el momento en que se logre establecer el diagnóstico de VIH el cual bajo condiciones óptimas suele ser de 4 meses cuando se define la presencia o ausencia de infección viral, este período puede prolongarse por un año. Todos los niños infectados con el VIH deben continuar el tratamiento hasta que cumplan un año de edad, haciendo la salvedad de que dicho tratamiento debe continuarse de acuerdo con los recuentos de CD4. En los niños no infectados con el virus se puede discontinuar el tratamiento después del año o antes si los seguimientos clínicos así lo sugieren. La profilaxis en los pacientes inmunosuprimidos se hace con base en 5 mg/kg/día de trimetopim y 25 de sulfametoxazol mg/kg/día, divididas en dos dosis. (16,17) Como tratamiento alternativo en niños que no toleren la medicación anterior, puede usarse la pentamidina para administración parenteral, a razón de 4 mg/kg mensualmente; sin embargo, esta también tiene problemas (pancreatitis, alteraciones renales, hipoglicemia, hiperglicemia, neutropenia), por lo que debe vigilarse cuidadosamente el curso de la terapia. En los últimos años, se ha empleado en adultos, la hidroxinaftoquinona un derivado quinolónico, para uso oral; sin embargo, la experiencia en niños es limitada. Para el tratamiento se recomienda una terapia de 2-3 semanas de duración ya que las recurrencias son frecuentes, con trimetopim a dosis de 15-20 mg/kg/día o 75-100 mg/kg/día de sulfametoxazol por Kg/día cada seis horas. La vía intravenosa se usa con regularidad, la terapia oral debe reservarse para los pacientes que no estén severamente enfermos y que no tengan diarrea ni problemas de malabsorción. Es necesario tener presente las reacciones adversas. Se ha

promulgado el empleo simultáneo de corticosteroides en pacientes infectados con el VIH, con infección mediada o severa. La dosis óptima y la duración de esta última terapia, no están definidas. La terapia con antirretrovirales (HAART) ha influido favorablemente en disminuir la incidencia y severidad de la neumonía por *Pneumocystis* especialmente en los adultos.

## **CANDIDIASIS**

### **Definición**

Se trata de la micosis oportunista de mayor importancia en el hospedero inmunocomprometido o fisiológicamente incapacitado, es considerada como la cuarta causa de infección sanguínea en los Estados Unidos. (22)

### **Agente etiológico**

De las muchas especies que se agrupan en el género *Candida*, *C. Albicans* es el agente etiológico de mayor importancia en patología humana; sin embargo, otras especies como *C. Krusei*, *C. Parapsilopsis*, *C. Tropicalis*, *C. Glabrata*, *C. Keffir*, para mencionar sólo algunas (3), son ahora reconocidas como patógenos importantes en neonatos y en pacientes inmunocomprometidos. Uno de los factores más preocupantes de la infección por estas últimas especies, es su reducida sensibilidad a los antifúngicos, lo que representa un problema terapéutico de consideración. En la década pasada se ha visto definitivamente un incremento en la incidencia de especies no *albicans* causando severas enfermedades humanas. (21)

### **Epidemiología**

Algunas de las especies del género *Cándida* y especialmente *C. Albicans*, constituyen una parte de la flora normal de la mucosa oral y del tracto gastrointestinal, así como de la vagina. Es infrecuente encontrarlas en la piel, salvo en las regiones periorificiales. Su condición de levaduras endógenas permite que bajo determinadas circunstancias, proliferen exageradamente e invadan al hospedero por vía sanguínea. Está también demostrada su transmisión por

objetos de uso común y contacto personal, lo que representa un riesgo para pacientes debilitados hospitalizados en unidades de cuidado intensivo. Estudios recientes, basados en el perfil genético de las levaduras, revelan que en neonatos, la transmisión ocurre vía nosocomial no por vía perinatal. Existen informes de brotes, debidos a objetos o medicaciones de uso común como ungüentos a base de petrolato, así como a implementos inadecuadamente esterilizados. Adicionalmente, ha sido demostrado que en las unidades de cuidado intensivo, una tercera parte del personal hospitalario puede portar *Cándida* en sus manos. La distribución por edad y sexo, lo mismo que las manifestaciones clínicas dependen, en gran medida, de una variedad de factores predisponentes para las infecciones superficiales de piel y mucosas, la ocupación, la edad, el embarazo, la diabetes y otras endocrinopatías, así como el tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

Como factores predisponentes para la forma invasora en los niños se señalan prematurez y bajo peso al nacer, presencia de un catéter venoso central (4,16), especialmente si está insertado en la vena femoral, nutrición parenteral total, tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro, especialmente la vancomicina. Otros factores son leucemias, linfomas, quemaduras, neutropenia, uso de corticosteroides, medicaciones citotóxicas y cirugías mayores, incluyendo la implantación de válvulas, los reemplazos y los trasplantes. Igualmente influye la permanencia en unidades de cuidado intensivo. Mención especial merece la implantación de catéteres endovenosos que, en los niños, pueden representar la vía de acceso y de posterior diseminación de las levaduras esta demostrado que el retiro oportuno de estos implementos, reduce la mortalidad ya que las levaduras forman una biomembrana en el catéter y son fuente permanente de contaminación. (4) En los últimos años se ha anotado también como en niños VIH positivos la candidiasis sistémica es la infección oportunista con mayor prevalencia en estos pacientes y suele presentarse como enfermedad nosocomial ligada a los mismos factores de riesgo pero sobre la cual influye también la respuesta inmune del hospedero. (9)



### **Compromiso sistémico**

Se agrupan aquí las candidiasis bronquiales y pulmonares, las del tracto urinario (en ausencia de sonda vesical), la endocarditis, la meningitis, las formas septicémicas y generalizadas.

La neumonía primaria por *Cándida* es relativamente infrecuente (0.1%), aún en grupos de alto riesgo como son aquellos pacientes con malignidades hematológicas y tumores sólidos con o sin neutropenia (14); no obstante, se trata de una enfermedad que conlleva alta mortalidad. Otra población de riesgo son los recién nacidos, pacientes quemados, operados de cirugía abdominal, nutrición parenteral, receptores de transplantes. (21) Su diagnóstico es difícil de establecer, dado que el único método confiable es la demostración del hongo en el tejido pulmonar. La fiebre y la taquipnea son los síntomas más notorios; una tercera parte de los pacientes tienen neutropenia y casi todos, historia de tratamientos con antibióticos previos, acompañados de candidiasis de la mucosa oral. La radiografía de tórax que muestra infiltrados a parches, es inespecífica. En un buen número de casos, la afección pulmonar está ligada a broncoaspiración pero en otros, su origen es desconocido.

Por otra parte, la afección candidiásica pulmonar secundaria es más común (27%) y corresponde a siembras ocurridas durante la diseminación hematógena de un proceso sistémico. El aspecto radiológico corresponde al de una neumonía con infiltrados múltiples bilaterales y progresivos. En los niños es también frecuente que se produzcan lesiones secundarias que afecten otros órganos como el corazón, el hígado, el sistema nervioso central, los riñones, los huesos y las articulaciones. Si ocurren siembras masivas, aparecen abscesos subcutáneos múltiples en los que es fácil visualizar el agente etiológico; igualmente, puede aparecer exantema.

### **Diagnóstico**

Por el hecho de ser *cándida* un microorganismo endógeno, el diagnóstico de la candidiasis requiere de la estrecha correlación entre el clínico y el laboratorista. El examen directo (KOH, Gram, Wright, Calcoflúor) puede realizarse a partir de

varios especímenes clínicos; estos procedimientos permiten, en muestras adecuadamente recolectadas y procesadas con prontitud, la observación de blastoconidias, micelios y/o pseudomicelios, cuya abundancia y forma permiten inferir la actividad de la infección, presentando una sensibilidad del 30 - 90%.

En las formas con compromiso sistémico, las muestras requeridas son biopsias, hemocultivos y mielocultivos, material obtenido por procedimientos endoscópicos, así como líquidos corporales (LCR, líquido ascítico, orina), todos los cuales son de utilidad. Las especies de *Candida* son los hongos más comúnmente aislados en sangre. (19) En general los cultivos, al igual que los exámenes directos, requieren que las muestras sean obtenidas recientemente y de ser posible, que sean seriadas. El número de microorganismos que se recupere en los medios de cultivo es muy importante cuando las muestras provienen de lugares donde las levaduras son parte de la flora normal, presentan una sensibilidad del 90%.

Las pruebas inmunológicas que determinan anticuerpos son de poca ayuda en las formas sistémicas. Sin embargo, estudios recientes, revelan que la determinación de las subclases de inmunoglobulinas dirigidas contra un componente de la pared celular del hongo (galactomanana), es de ayuda en el diagnóstico de formas sistémicas y en el seguimiento durante el tratamiento. Al presente, se están estandarizando pruebas para medir preferencialmente antígenos circulantes en el suero y en otros líquidos orgánicos. Son motivo de estudio la búsqueda y cuantificación de componentes de la pared celular de las levaduras, de algunas enzimas y de ciertos productos metabólicos. La concentración de un antígeno, la aspartil proteasa, medida por la técnica de ELISA captura, muestra una sensibilidad y una especificidad de 94 a 96%, respectivamente, detectándose concentraciones séricas entre 6.3 a 19.0 ng/ml del antígeno en el suero de los pacientes con formas invasoras. Una metodología que también parece prometedora es el empleo de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en productos en los que la concentración de metabolitos fúngicos, es baja.

## Tratamiento

El papel de la terapia en la candidiasis sistémica de los niños está ya bien definido puesto que la recuperación del paciente depende, en gran parte, de su pronta instauración. Los medicamentos de elección para la terapia son fluconazol, itraconazol y la anfotericina B, la utilidad de la flucitosina no está claro aún, sin embargo aunque la *C. albicans* es la causa más común de las candidiasis invasiva, las especies no albicans ha incrementado su frecuencia y algunas de estas especies son resistentes a los azoles. Se reconoce que la medida terapéutica más importante es la remoción de todos los catéteres intravenosos. (3,16) Por otra parte, para neonatos con candidemia no complicada se puede suministrar anfotericina B a dosis totales bajas, comenzando con dosis de 0.25 a 5.0 mg/kg aumentando gradualmente, hasta llegar al total permisible, 1.0 a 1.5 mg/kg por día. (17) En algunos casos la terapia puede prolongarse hasta alcanzar la dosis diaria de 1 mg/kg. Para algunos autores, la monoterapia es adecuada y no es necesario agregar otros compuestos como la 5 fluorocitosina. En la candidemia, puede utilizarse un curso corto de terapia con anfotericina B y en el momento en que los cultivos se haya negativizado y no se demuestre infección en otros sitios, se prolonga el tratamiento por 7 a 14 días adicionales, con 0.5 mg/kg por día, otra recomendación es administrar anfotericina B por 7 a 14 días y continuar posteriormente con fluconazol hasta que se haya resuelto el proceso infeccioso(21), la eficacia de la anfotericina B y fluconazol es comparable, pero la anfotericina B se prefiere utilizar en la terapia inicial en el paciente críticamente enfermo especialmente en infecciones causadas por una especie no albicans. (22) Se conoce poco sobre el empleo en niños de la anfotericina B liposomal pero los resultados obtenidos hasta el momento, son promisorios especialmente en formas pulmonares y diseminadas a hígado y bazo se utiliza a dosis de 3-5 mg/kg/d. (21) Al presente, en niños menores de 1 año y neonatos, se usa también el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis, incluyendo candidemia relacionada con catéter y ciertos casos de enfermedad sistémica. Este

medicamento puede ser administrado por vía endovenosa u oral, a la dosis de 5-6 mg/kg una vez al día. En neonatos y niños de bajo peso al nacer, la frecuencia de la dosis debe variar (48-72 horas), dada la variación en la farmacocinética de estos grupos. En promedio, la duración de la terapia es de 12-21 días y las respuestas favorables se obtienen en una proporción importante de los casos. El fluconazol es de gran utilidad en las formas orofaríngeas ya que las lesiones se resuelven en 5-10 días. Se recomienda, en casos severos, la determinación de los niveles séricos de la droga. Los efectos desfavorables son mucho menores que con la anfotericina B y están relacionados con toxicidad hepática. El fluconazol puede emplearse en forma profiláctica en niños en riesgo de desarrollar candidiasis. (23, 15) Se le administra a dosis de 3-5 mg/kg/día durante los períodos de neutropenia; este tipo de tratamiento reduce substancialmente la incidencia de infección por *Cándida*. Sin embargo, no debe abusarse de la profilaxis ya que ella puede seleccionar cepas resistentes, tales como *C. glabrata*.

### **Zigomicosis (Mucormicosis)**

#### **Definición**

El término zigomicosis se aplica a un grupo distintivo de infecciones poco frecuentes pero responsables de alta mortalidad y que son causadas por hongos pertenecientes al *Phylum Zygomycota*, clase *Zygomycetes*. Estos hongos están distribuidos ampliamente en la naturaleza y especialmente, en materia orgánica en descomposición. A pesar de que su patogenicidad intrínseca es mínima, algunos géneros pueden, bajo ciertas condiciones clínicas, iniciar infecciones agresivas y fulminantes que constituyen retos diagnósticos y terapéuticos. (17) Se ha observado un incremento de infecciones por mucormicosis en pacientes con neutropenia, diabetes mellitus y acidosis, la zigomicosis ha sido reportada en niños con diabetes mellitus enfermedades hematológicas, malnutrición, insuficiencia renal, acidosis metabólica congénita, receptores de transplante de médula ósea, prematuros (1). Así como los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), constituyen un nuevo grupo de pacientes en riesgo de adquirir zigomicosis

### **Agentes etiológicos**

Los hongos que tienen importancia médica se clasifican tan solo en dos órdenes de la clase *Zigomicetos*, son ellos los *Mucorales* y los *Entomoftorales*. La mayoría de las enfermedades en el hombre son ocasionada por miembros del orden *Mucorales*. El orden *Mucorales* comprende catorce familias; seis de ellas *Mucoraceae*, *Mortierellaceae*, *Cunninghamallaceae*, *Saksenaeeae*, *Apophysomyceae* y *Syncephalastraceae*, comprenden patógenos reconocidos. Dentro de estas familias, la *Mucoraceae* es la más importante y varios de sus miembros *Rhizopus oryzae*, *Rhizomucor pusillus*, *Mucor sp.* Y *Absidia corymbifera*, son los agentes etiológicos más comunes de las mucormicosis.

### **Epidemiología**

La mucormicosis causada por organismos del orden *Mucorales*, es una enfermedad oportunista del hospedero inmunocomprometido. Entre ellos, se deben mencionar los siguientes: acidosis en el paciente diabético metabólicas crónicas, neutropenia, terapias inmunosupresoras sostenidas, terapias con corticosteroides, con agentes quelantes de hierro (deferrioxamina), con antibióticos de amplio espectro, malnutrición, bajo peso al nacer y prematurez, así como alteraciones en la integridad de la piel debidas a quemaduras, procedimientos quirúrgicos y traumas, entre otras.

### **Formas clínicas**

Debido a las numerosas manifestaciones clínicas de la mucormicosis, se han clasificado sus presentaciones en las siguientes formas: rinocerebral 16%, pulmonar 81%, cutánea y diseminada. Esta última comprende el tracto gastrointestinal 16%, el sistema nervioso central 27%, orbitario 10%. (1)

### **Mucormicosis pulmonar**

La mayoría de los casos se han descrito en pacientes severamente inmunocomprometidos, con neutropenia severa secundaria a quimioterapia para el tratamiento de leucemias o linfomas. También se la observa en pacientes que

han recibido antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de fiebre sin remisión. Esta forma se ha reportado, ocasionalmente, en asociación con diabetes mellitus, falla renal, quemaduras externas y aun en hospederos aparentemente normales. La mucormicosis pulmonar en pacientes granulocitopénicos es semejante a las aspergilosis pulmonar invasora, con fiebre persistente e infiltrados pulmonares, síntomas y signos que son refractarios a la terapia antibacteriana. La infección pulmonar se caracteriza por trombosis vascular e infartos pulmonares. Como síntomas se han descrito tos, hemoptisis, disnea y dolor pleurítico. (25) Los hallazgos radiológicos más comunes incluyen infiltrados en parches, no homogéneos, consolidaciones, formación de cavidades y rara vez, derrame pleural (fig. 5) y formación de masa (bola de hongos), sin predilección por ningún lóbulo pulmonar. (17) Entre las complicaciones figuran hemoptisis severa, erosión de la rama principal del bronquio derecho con perforación de la rama superior, fistulas broncopleurales, mediastinitis granulomatosa y diseminación al cerebro o al tracto gastrointestinal, que es la forma más común observada en pacientes con sida.

#### **Diagnóstico por el laboratorio**

El diagnóstico de las mucormicosis requiere de una alta sospecha clínica y de la insistencia en establecer la causa del proceso. Al examen directo en fresco, con KOH o con calcoflúor, y a partir de diferentes materiales (secreciones, aspirados, esputos), presentando una sensibilidad del 50 - 80%, observándose las hifas anchas, aseptadas y ocasionalmente septadas y ramificadas; (17,19) ellas son de paredes gruesas y su diámetro promedio es de 10-20  $\mu\text{m}$ . El material ideal para el diagnóstico lo constituyen las biopsias, en las cuales se observan los elementos descritos anteriormente; el uso de las coloraciones especiales (plata metenamina) permite destacar aún más estas características. Debido a la predilección del hongo por los vasos sanguíneos, su observación facilita y proporciona el mejor diagnóstico. Los mucorales crecen rápidamente en los medios de cultivos usuales en micología desprovistos de cicloheximida (compuesto empleado para frenar el crecimiento de hongos ambientales), presentando una sensibilidad del 90%, pero

debido a que sus esporas se encuentran en el ambiente, la interpretación de los cultivos realizados a partir de muestras clínicas, debe estar sujeto a un criterio estricto. No puede establecerse un diagnóstico con la sola evidencia de un cultivo que muestre crecimiento de una de las especies de mucorales; además y en algunas ocasiones, es difícil recuperar el agente, raramente es aislado en hemocultivo. (1) Por lo tanto, un cultivo negativo no invalida ni descarta la posibilidad de una mucormicosis. Las muestras se deben colocar, sin homogenizar, ni macerar, en los medios de cultivo apropiados (sin cicloheximida). La identificación final del agente etiológico se realiza con base en sus características microscópicas y fisiológicas. El diagnóstico serológico para medir anticuerpos y/o antígenos continúa en fase experimental.

### **Tratamiento**

El único antifúngico que es activo para los zigomicetos (*Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*), es la anfotericina B a dosis altas (1 mg/kg); las formulaciones liposomales son recomendadas ya que permiten el suministro de dosis más elevadas y en esta forma, frena más rápidamente el desarrollo del hongo. La experiencia en niños es poca pero juzgando por los resultados en otras micosis invasoras como la aspergilosis, la anfotericina B en liposomas puede ser empleada en ellos, con los controles del caso. Debe recordarse que aquí como en la aspergilosis invasora, la neutropenia es factor de riesgo, por lo que deben implementarse medidas para retornar a cifras normales. Igualmente necesaria es la debridación quirúrgica de los sitios necrosados. (17) Algunos autores hacen énfasis en la importancia de una debridación quirúrgica temprana y agresiva. Los derivados azólicos no tienen ningún efecto en esta micosis.

### **JUSTIFICACION**

Las micosis pulmonares causadas por hongos oportunistas, son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. En la actualidad se ha observado un incremento en este tipo de patología, debido a que se cuenta con pruebas de laboratorio con mayor sensibilidad diagnóstica y por

debido a que sus esporas se encuentran en el ambiente, la interpretación de los cultivos realizados a partir de muestras clínicas, debe estar sujeto a un criterio estricto. No puede establecerse un diagnóstico con la sola evidencia de un cultivo que muestre crecimiento de una de las especies de mucorales; además y en algunas ocasiones, es difícil recuperar el agente, raramente es aislado en hemocultivo. (1) Por lo tanto, un cultivo negativo no invalida ni descarta la posibilidad de una mucormicosis. Las muestras se deben colocar, sin homogenizar, ni macerar, en los medios de cultivo apropiados (sin cicloheximida). La identificación final del agente etiológico se realiza con base en sus características microscópicas y fisiológicas. El diagnóstico serológico para medir anticuerpos y/o antígenos continúa en fase experimental.

### **Tratamiento**

El único antifúngico que es activo para los zigomicetos (*Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*), es la anfotericina B a dosis altas (1 mg/kg); las formulaciones liposomales son recomendadas ya que permiten el suministro de dosis más elevadas y en esta forma, frena más rápidamente el desarrollo del hongo. La experiencia en niños es poca pero juzgando por los resultados en otras micosis invasoras como la aspergilosis, la anfotericina B en liposomas puede ser empleada en ellos, con los controles del caso. Debe recordarse que aquí como en la aspergilosis invasora, la neutropenia es factor de riesgo, por lo que deben implementarse medidas para retornar a cifras normales. Igualmente necesaria es la debridación quirúrgica de los sitios necrosados. (17) Algunos autores hacen énfasis en la importancia de una debridación quirúrgica temprana y agresiva. Los derivados azólicos no tienen ningún efecto en esta micosis.

### **JUSTIFICACION**

Las micosis pulmonares causadas por hongos oportunistas, son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. En la actualidad se ha observado un incremento en este tipo de patología, debido a que se cuenta con pruebas de laboratorio con mayor sensibilidad diagnóstica y por



otra parte, a el uso de una mayor cantidad de medicamentos de tipo inmunosupresor como esteroides y quimioterapia,

Es importante reconocer y describir los casos confirmados por laboratorio, de acuerdo al abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico por laboratorio, que han sido atendidos por el Servicio de Parasitología y Micología

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir la frecuencia y espectro clínico de las micosis pulmonares en pacientes pediátricos inmunocomprometidos en un hospital de 3 er. nivel de atención.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar la frecuencia y proporción de los principales agentes etiológicos causantes de micosis pulmonares oportunistas en niños inmunocomprometidos, con diagnóstico confirmado por laboratorio.
2. Describir el cuadro clínico que hizo sospechar el diagnostico de micosis pulmonar por hongos oportunistas que fue motivo de interconsulta con el Servicio de Parasitología y Micología
3. Describir los parámetros de laboratorio que se utilizaron para establecer el diagnóstico de certeza.
4. Describir el tratamiento empleado en cada una de las micosis pulmonares.
  1. Describir la respuesta al tratamiento (curación o falta de respuesta) en base a los parámetros clínicos y de laboratorio.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

### **MATERIAL Y METODO**

- a) Universo: Se revisaran en los registros del servicio de Micología y Parasitología durante el período del 1ro. de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2002 los niños hospitalizados en los que se aislaron el agente etiológico de la micosis pulmonar oportunista.
- b) Población objetivo: Se incluirán en el estudio niños, cualquier género, con

edades comprendidas entre 1 año y 18 años, inmunocomprometidos con aislamiento del agente etiológico de la micosis pulmonar que estuvieron hospitalizados en los diferentes Departamentos o Servicios del Instituto Nacional de Pediatría.

## **VARIABLES INDEPENDIENTES**

Edad: se registrará en meses o años.

Sexo: femenino y masculino.

Diagnóstico de base y servicio atendido: Se tomará como diagnóstico de base la patología primaria involucrada como causa de compromiso inmunológico, así como el servicio por el que es atendido.

Fiebre: La consideramos aquellos pacientes que presentan temperatura mayor de 38.3° C.

Tos: La tomaremos en cuenta cuando se presenta de 7 o más días. Dolor torácico : La presencia de dolor external persistente. Hemoptisis: Presencia de sangre en expectoración

Dificultad respiratoria: Cuando el paciente presenta cualquiera de estos signos: aleteo nasal, retracción xifoidea, tiraje intercostal bajo.

Taquipnea : Cuando presenten aumento de la frecuencia respiratoria por arriba de la percentil 95 para su edad.

Insuficiencia respiratoria: Clínicamente cuando presente datos de hipoxemia como dificultad respiratoria o apnea, cianosis, y alteraciones neurológicas y mejoría cuando hay remisión de estos signos, gasométricamente (arterial) con una PO<sub>2</sub> <60 mmHg, PCO<sub>2</sub> > 50mmHg y Sat de O<sub>2</sub> <60 mmHg.

Cultivo para hongos: Propagación de hongos en medio de sabraud en sangre u orina. Lo consideramos positivo cuando existe el crecimiento del hongo

Examen directo aclarado con hidróxido de potasio (KOH): Observación de las hifas dicotomizadas en aspergillosis.

Detección de antígeno para *Candida* en suero mediante reacción de aglutinación,

reportándose positiva cuando se presenta aglutinación. Detecta 2.5 ng/ml.

Detección de antígeno para *Aspergillus* en suero mediante reacción de aglutinación, reportándose positiva cuando se presenta aglutinación. Detecta 15 ng/ml.

Para *Cryptococcus neoformans* se realiza prueba de aglutinación en látex para la detección de antígeno capsular, reportándose positiva cuando hay una reacción colorida.

Inmunodifusión en gel: Prueba de precipitación en placas de gel, en los cuales se colocan el antígeno y anticuerpo. Se considera positivo cuando aparecen bandas de identidad, se utiliza en cualquiera de las micosis.

ELISA para anticuerpos contra hongos: Determinación cuantitativa de sustancias antigénicas por medios serológicos. Se tomara como positivo los valores de referencia internacional.

Inmunofluorescencia indirecta para *Pneumocystis carinii*: Método para la localización de un antígeno o anticuerpo en un tejido por la imagen fluorescente que se produce cuando el tejido es expuesto al anticuerpo o antígeno específico, correspondiente, marcado con un colorante fluorescente.

Tinción de Grocott en frotis de aspirado bronquial: Estudio de hongos por un corte, se incuban una hora en metenamina-plata, entre 45° C y 50° C. Los grupos aldehídogenos quedan expuestos por oxidación con ácido crómico y pueden reducir la metenamina nitrato de plata en solución alcalina.

Antimicótico: compuesto que posee actividad contra hongos, siendo los más utilizados fluconazol, anfotericina B e itraconazol.

## **VARIABLES DEPENDIENTES**

Diagnostico etiológico: Se tomara al agente etiológico identificado por lo diferentes parámetros de laboratorio causantes de la patología pulmonar (aspergilosis, pneumocistis, criptococcus, mucormicosis, cándida).

Respuesta al tratamiento: Mejoría al remitir las manifestaciones clínicas y reporte de laboratorio de ausencia del agente etiológico de la micosis pulmonar

oportunista, y como falta de respuesta la persistencia de las manifestaciones clínicas y/o defunción así como pruebas de laboratorio sugerentes de la presencia aún del agente etiológico.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Edad de 1 año a 18 años, cualquier género, con factores de riesgo por inmunosupresión (quimioterapia, radioterapia, esteroides, neutropenia, aplasia medular, transplantes de medula ósea y renal, portadores de HIV, leucemia, linfoma y tumores de órganos sólidos).

Diagnóstico de micosis pulmonar oportunista (Ver sección de antecedentes)

Pacientes sintomáticos a la enfermedad (Ver sección de antecedentes)

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Los niños con infecciones bacterianas o virales asociadas al momento del diagnóstico de micosis, capaces de producir manifestaciones similares a las causadas por la enfermedad bajo estudio y/o con antecedentes de uso de medicamentos no específicos para las micosis pulmonares, capaces de modificar el curso clínico de la enfermedad o aquellos con falta en el expediente de las variables de interés en el estudio.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se obtiene información de los expedientes clínicos, obtenidos del archivo del hospital del Instituto Nacional de Pediatría, seleccionados en informática con el diagnóstico de neumonía micótica, la cual se recabara en la hoja de captación de datos posteriormente se guardara en hoja de calculo Excel y se vaciara finalmente en la tesis.

### **ANÁLISIS ESTADISTICO**

Con la información obtenida en los formatos específicamente diseñados para tal fin, se captará la información mediante paquete Excell para Windows y se analizó en computadora personal Pentium 2, disco duro de 2 Gigas, 32 Mb RAM a través de paquete estadístico SPSS 10 Se efectuó descripción de las variables mediante porcentajes para variables categóricas, mediana, chi cuadrada para las variables categóricas de acuerdo al hongo aislado.

## CONSIDERACIONES ETICAS

Por tratarse de un estudio retrospectivo, descriptivo, no requiere de carta de consentimiento informado y la información obtenida será confidencial.

## RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, se encontraron 33 casos de micosis pulmonares en pacientes pediátricos inmunocomprometidos. La micosis pulmonar más frecuentemente diagnosticada fue la aspergilosis (n=17), seguida de la pneumocistosis (n=13), zigomicosis (n=2) y candidosis pulmonar (n=1). El agente micótico aislado con mayor frecuencia en cultivo en los casos de aspergilosis fue *Aspergillus flavus*. Las manifestaciones clínicas que motivaron la sospecha de micosis pulmonar fueron la fiebre y tos sin respuesta a tratamiento antimicrobiano en el 100% de los casos. El diagnóstico de certeza se realizó mediante examen directo de expectoración aclarado con KOH en 6 casos de aspergilosis (14.3%), mediante detección de antígeno en 16 casos (94%), cultivo seriado en 5 casos (16.6%), en los casos de pneumocistosis el diagnóstico de laboratorio confirmatorio se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta (76%), tinción con ortotoluidina (100%) Para los casos de zigomicosis pulmonar el examen que confirmó el diagnóstico fue el examen directo en fresco de material necrótico aclarado con KOH (100%), en la candidiasis pulmonar la presencia de pseudomicelio y cultivo de aspirado bronquial en un caso. El tratamiento empleado en la pneumocistosis fue en el 100% de los casos trimetoprim sulfametoxazol con una respuesta de curación clínica y parasitológica del 92.3%, con una mediana de días de tratamiento de 20 días. En los casos de aspergilosis la anfotericina B se utilizó en el 100% de los casos con una respuesta de curación clínica y micológica del 52.9% y una mortalidad de 47.1%, con una DTA media de 21.10 mg/Kg. En los casos de zigomicosis el tratamiento se llevó a cabo con anfotericina B, con mala respuesta y una mortalidad del 100%. La candidiasis pulmonar fue manejada con fluconazol con recuperación total del paciente.

## CONSIDERACIONES ETICAS

Por tratarse de un estudio retrospectivo, descriptivo, no requiere de carta de consentimiento informado y la información obtenida será confidencial.

## RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, se encontraron 33 casos de micosis pulmonares en pacientes pediátricos inmunocomprometidos. La micosis pulmonar más frecuentemente diagnosticada fue la aspergilosis (n=17), seguida de la pneumocistosis (n=13), zigomicosis (n=2) y candidosis pulmonar (n=1). El agente micótico aislado con mayor frecuencia en cultivo en los casos de aspergilosis fue *Aspergillus flavus*. Las manifestaciones clínicas que motivaron la sospecha de micosis pulmonar fueron la fiebre y tos sin respuesta a tratamiento antimicrobiano en el 100% de los casos. El diagnóstico de certeza se realizó mediante examen directo de expectoración aclarado con KOH en 6 casos de aspergilosis (14.3%), mediante detección de antígeno en 16 casos (94%), cultivo seriado en 5 casos (16.6%), en los casos de pneumocistosis el diagnóstico de laboratorio confirmatorio se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta (76%), tinción con ortotoluidina (100%) Para los casos de zigomicosis pulmonar el examen que confirmó el diagnóstico fue el examen directo en fresco de material necrótico aclarado con KOH (100%), en la candidiasis pulmonar la presencia de pseudomicelio y cultivo de aspirado bronquial en un caso. El tratamiento empleado en la pneumocistosis fue en el 100% de los casos trimetoprim sulfametoxazol con una respuesta de curación clínica y parasitológica del 92.3%, con una mediana de días de tratamiento de 20 días. En los casos de aspergilosis la anfotericina B se utilizó en el 100% de los casos con una respuesta de curación clínica y micológica del 52.9% y una mortalidad de 47.1%, con una DTA media de 21.10 mg/Kg. En los casos de zigomicosis el tratamiento se llevó a cabo con anfotericina B, con mala respuesta y una mortalidad del 100%. La candidiasis pulmonar fue manejada con fluconazol con recuperación total del paciente.

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MICOSIS PULMONAR  
DIAGNOSTICO DE BASE Y DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO  
(N = 33)**

EDAD	SEXO	SERVICIO	DIAGNÓSTICO DE BASE	DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO
3	M	Oncología	Rabdomiosarcoma testicular	Aspergilosis pulmonar
3	M	Hematología	LAL L1	Aspergilosis pulmonar
7	M	Nefrología	Transplante renal	Aspergilosis pulmonar
4	F	Hematología	LAL L2	Aspergilosis pulmonar
5	F	Hematología	LAL L1	Aspergilosis pulmonar
7	F	Hematología	LAL L1	Aspergilosis pulmonar
14	F	Oncología	Hepatocarcinoma	Aspergilosis pulmonar
14	M	Hematología	LAM M3	Aspergilosis pulmonar
16	M	Hematología	LAM M2	Aspergilosis pulmonar
12	M	Hematología	LAL L1	Aspergilosis pulmonar
10	F	Hematología	LAL L1	Aspergilosis pulmonar
7	M	Hematología	LAL L1	Aspergilosis pulmonar
6	F	Hematología	LAL L2	Aspergilosis pulmonar
8	F	Hematología	LAL L1	Aspergilosis pulmonar
14	F	Nefrología	Insuficiencia renal crónica	Aspergilosis pulmonar
10	M	Oncología	Tumor mediastinal	Aspergilosis pulmonar
6	F	Hematología	LAL L1	Aspergilosis pulmonar
1	F	Infectología	SIDA	Pneumocistosis
15	F	Oncología	Tumor neuroectodérmico de tórax	Pneumocistosis
9	M	Hematología	LAL L1	Pneumocistosis
2	F	Inmunología	Inmunodeficiencia secundaria	Pneumocistosis
13	F	Gastronutrición	Hepatitis autoinmune	Pneumocistosis
7	F	Oncología	LAL Células T	Pneumocistosis
7	M	Infectología	SIDA	Pneumocistosis
6	M	Hematología	LAL L1	Pneumocistosis
15	F	Hematología	LAL L2	Pneumocistosis
6	F	Infectología	SIDA	Pneumocistosis
1	M	Infectología	SIDA	Pneumocistosis
7	F	Nefrología	Transplante renal	Pneumocistosis
10	F	Hematología	LAL L1	Pneumocistosis
8	F	Hematología	LAL L1	Mucormicosis pulmonar
8	M	Hematología	LAL L1	Mucormicosis pulmonar
11	M	Hematología	LAM M2	Candidosis pulmonar

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASPERGILOSIS PULMONAR**  
**MANIFESTACIONES CLINICAS**  
**( N =17)**

DIAGNÓSTICO DE BASE	FIEBRE	TOS	TAQUIPNEA	DIFICULTAD RESPIRATORIA	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	HEMOPTISIS	DOLOR TORACICO
Rabdomiosarcoma testicular	+	+	+	-	-	-	-
LAL L1	+	+	-	-	-	-	-
Transplante renal	+	+	+	+	+	-	-
LAL L2	+	+	+	+	-	-	-
LAL L1	+	+	+	+	-	-	-
LAL L1	+	+	+	-	-	-	-
Hepatocarcinoma	+	+	+	+	+	-	-
LAM M3	+	+	-	-	-	-	-
LAM M2	+	+	+	+	-	-	-
LAL L1	+	+	+	-	-	-	-
LAL L1	+	+	+	+	-	-	-
LAL L1	+	+	+	-	-	-	-
LAL L2	+	+	+	+	-	-	-
LAL L1	+	+	+	+	+	-	-
Insuficiencia renal crónica	+	+	+	-	-	-	-
Tumor mediastinal	+	+	+	+	+	-	-
LAL L1	+	+	+	+	+	-	-

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PNEUMOCISTOSIS**  
**MANIFESTACIONES CLINICAS**  
**( N =13)**

DIAGNOSTICO DE BASE	FIEBRE	TOS	TAQUIPNEA	DIFICULTAD RESPIRATORIA	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
SIDA	+	+	+	-	-
Tumor neuroectodérmico de tórax	+	+	+	+	-
LAL L1	+	+	-	-	-
Inmunodeficiencia secundaria	+	+	+	+	-
Hepatitis autoinmune	+	+	+	+	-
LAL Células T	+	+	+	+	+
SIDA	+	+	+	-	-
LAL L1	+	+	+	-	-
LAL L2	+	+	+	+	+
SIDA	+	+	+	-	-
SIDA	+	+	+	+	+
Transplante renal	+	+	+	-	-
LAL L1	+	+	+	+	-



**PEDIÁTRICOS CON MICOSIS PULMONAR**  
**MANIFESTACIONES CLINICAS**  
(N = 3)

DIAGNOSTICO ETIOLOGICO	FIEBRE	TOS	TAQUIPNEA	DIFICULTAD RESPIRATORIA	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
Mucormicosis	+	+	+	+	+
Mucormicosis	+	+	+	+	+
Candidosis	+	+	+	-	-

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASPERGILOSIS PULMONAR**  
**DIAGNOSTICO DE LABORATORIO**  
**DETECCION DE ANTIGENO / EXAMEN DIRECTO / CULTIVO**  
(N = 17)

EDAD	SEXO	DETECCIÓN ANTIGENO	EXAMEN DIRECTO	CULTIVO
3	M	+	+	-
3	M	NR	+	NR
7	M	+	+	+
4	F	+	+	+
5	F	+	-	NR
7	F	+	NR	NR
14	F	+	NR	NR
14	M	+	NR	NR
16	M	+	NR	NR
12	M	+	NR	+
10	F	+	+	+
7	M	+	NR	NR
6	F	+	NR	NR
8	F	+	NR	NR
14	F	+	+	+
10	M	+	NR	NR
6	F	+	NR	NR

**PNEUMOCISTOSIS  
DIAGNOSTICO DE LABORATORIO  
(N = 13)**

EDAD	SEXO	IFI	ORTOTOLUIDINA
1	F	+	+
15	F	+	+
9	M	+	+
2	F	NR	+
13	F	NR	+
7	F	+	+
7	M	+	+
6	M	NR	+
15	F	+	+
6	F	+	+
1	M	+	+
7	F	+	+
10	F	+	+

NR: No se realizó IFI: Inmunofluorescencia indirecta

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MICOSIS PULMONAR**  
**DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO / RESPUESTA TERAPEUTICA**  
**(N=33)**

EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO	RESPUESTA
3	M	Aspergilosis pulmonar	D
3	M	Aspergilosis pulmonar	D
7	M	Aspergilosis pulmonar	C
4	F	Aspergilosis pulmonar	C
5	F	Aspergilosis pulmonar	C
7	F	Aspergilosis pulmonar	D
14	F	Aspergilosis pulmonar	D
14	M	Aspergilosis pulmonar	C
16	M	Aspergilosis pulmonar	D
12	M	Aspergilosis pulmonar	C
10	F	Aspergilosis pulmonar	D
7	M	Aspergilosis pulmonar	C
6	F	Aspergilosis pulmonar	C
8	F	Aspergilosis pulmonar	D
14	F	Aspergilosis pulmonar	C
10	M	Aspergilosis pulmonar	D
6	F	Aspergilosis pulmonar	D
1	F	Pneumocistosis	D
15	F	Pneumocistosis	C
9	M	Pneumocistosis	C
2	F	Pneumocistosis	C
13	F	Pneumocistosis	C
7	F	Pneumocistosis	C
7	M	Pneumocistosis	C
6	M	Pneumocistosis	C
15	F	Pneumocistosis	C
6	F	Pneumocistosis	C
1	M	Pneumocistosis	C
7	F	Pneumocistosis	C
10	F	Pneumocistosis	D
8	F	Mucormicosis pulmonar	D
8	M	Mucormicosis pulmonar	D
11	M	Candidosis pulmonar	C

C: Curación

D: Defunción

**PACIENTES PEDIATRICOS CON MICOSIS PULMONAR  
DIAGNOSTICO DE BASE / RESPUESTA TERAPEUTICA  
(N = 33)**

DIAGNOSTICO DE BASE	No	%	C (%)	D (%)
LAL L1	13	39.3	5 (26.3)	8 (61.5)
SIDA	4	12.1	3 (15.7)	1 (7.6)
LAL 2	3	9.09	3 (15.7)	0 (0)
LAM M2	2	6.06	1 (5.2)	1 (7.6)
Transplante renal	2	6.06	1 (5.2)	0 (0)
Inmunodeficiencia secundaria	1	3	1 (5.2)	0 (0)
LAM M3	1	3	1 (5.2)	0 (0)
LAL células T	1	3	1 (5.2)	0 (0)
Tumor neuroectodérmico tórax	1	3	1 (5.2)	0 (0)
Rabdomiosarcoma testicular	1	3	0 (0)	1 (7.6)
Tumor mediastinal	1	3	0 (0)	1 (7.6)
Hepatitis autoinmune	1	3	1 (5.2)	0 (0)
Hepatocarcinoma	1	3	0 (0)	1 (7.6)
Insuficiencia renal crónica	1	3	1 (5.2)	0 (0)

C: Curación    D: Defunción

**ZIGOMICOSIS PULMONAR  
DIAGNOSTICO DE LABORATORIO  
(N = 2)**

CASO	EDAD	SEXO	EXAMEN DIRECTO	CULTIVO
1	8	F	+	NR
2	8	M	+	NR

NR: No se realizó

- \* La positividad del examen directo se interpretó cuando en la muestra aclarada con KOH, se encontraba micelio, dicotomizado, cenocítico, hialino, irregular

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASPERGILOSIS PULMONAR  
TRATAMIENTO ESTABLECIDO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
(N = 17)**

EDAD	SEXO	DIAGNÓSTICO DE BASE	TRATAMIENTO ESTABLECIDO Y DTA*	RESPUESTA
3	M	Rabdomiosarcoma testicular	ANB 1mg/Kg/día ( 2.2 )	D
3	M	LAL L1	ANB 1mg/Kg/día ( 2.5 )	D
7	M	Transplante renal	ANB 1mg/Kg/día ( 40.5 )	C
4	F	LAL L2	ANB 1mg/Kg/día ( 30.6 )	C
5	F	LAL L1	ANB 1mg/Kg/día ( 2.3 )	C
7	F	LAL L1	ANB 1mg/Kg/día ( 2.2 )	D
14	F	Hepatocarcinoma	ANB 1mg/Kg/día ( 24.0 )	D
14	M	LAM M3	ANB 1mg/Kg/día ( 30.7 )	C
16	M	LAM M2	ANB 1mg/Kg/día ( 23.35 )	D
12	M	LAL L1	ANB 1mg/Kg/día ( 25.0 )	C
10	F	LAL L1	ANB 1mg/Kg/día ( 54.0 )	D
7	M	LAL L1	ANB 1mg/Kg/día ( 20.6 )	C
6	F	LAL L2	ANB 1mg/Kg/día ( 20.3 )	C
8	F	LAL L1	ANB 1mg/Kg/día ( 50.6 )	D
14	F	Insuficiencia renal crónica	ANB 1mg/Kg/día ( 30.0 )	C
10	M	Tumor mediastinal	ANB 1mg/Kg/día ( 2.2 )	D
6	F	LAL L1	ANB 1mg/Kg/día ( 33.5 )	D

\* mg DTA

C: Curación

D: Defunción

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PNEUMOCISTOSIS  
TRATAMIENTO ESTABLECIDO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
(N = 13)**

EDAD	SEXO	DIAGNÓSTICO DE BASE	TRATAMIENTO ESTABLECIDO ( DURACIÓN )	RESPUESTA AL TRATAMIENTO
1	F	SIDA	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 17 )	C
15	F	Tumor neuroectodérmico de tórax	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 14 )	C
9	M	LAL L1	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 17 )	C
2	F	Inmunodeficiencia secundaria	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 22 )	C
13	F	Hepatitis autoinmune	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 22 )	C
7	F	LAL Células T	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 30 )	D
7	M	SIDA	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 25 )	C
6	M	LAL L1	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 30 )	C
15	F	LAL L2	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 30 )	C
6	F	SIDA	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 25 )	C
1	M	SIDA	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 35 )	C
7	F	Transplante renal	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 25 )	C
10	F	LAL L1	TMP-SMX 20 mg/Kg/día ( 30 )	C

C: Curación      D: Defunción

**PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MICOSIS PULMONAR  
TRATAMIENTO ESTABLECIDO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
(N = 3)**

EDAD	SEXO	DIAGNÓSTICO DE BASE	DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO	TRATAMIENTO	RESPUESTA AL TRATAMIENTO
8	F	LAL L1	Mucormicosis pulmonar	ANB 1mg/Kg/día ( 19.2 )*	D
8	M	LAL L1	Mucormicosis pulmonar	ANB 1mg/Kg/día ( 22.5 )*	D
11	M	LAM M2	Candidosis pulmonar	FCZ 10mg/Kg/día ( 20 )**	C

ANB: Anfotericina B      FCZ: Fluconazol      C: Curación      D: Defunción

\* mg DTA    \*\* Días.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

En la muestra estudiada se pudo establecer que en la mayor parte de las micosis pulmonares por hongos oportunistas, se presento como enfermedad de base la leucemia (39.3% global). Esto fue más evidente en los pacientes con leucemia y aspergilosis con un 70.5%, siendo el agente etiológico más frecuente *Aspergillus flavus* (51.5%) mientras que en los pacientes con pneumocistosis, zigomicosis y candidosis, descartando la aspergilosis; la leucemia solo se encontró asociada al 29.5%, lo que muestra un claro predominio de la aspergilosis pulmonar en pacientes con leucemia, predominando el fenotipo LAL L1. no encontrando diferencia con lo reportado en la literatura en pacientes hospitalizados. Sin embargo en otros hospitales el agente predominante reportado es *Aspergillus fumigatus*. Los síntomas iniciales observados en todas las micosis pulmonares fueron fiebre y tos (100%), sin embargo a pesar de esto varios pacientes llegaron hasta la insuficiencia respiratoria (30.3%), principalmente en la aspergilosis y zigomicosis, por lo que cabe hacer énfasis que en ningún caso se pensó en primera instancia en la posibilidad de micosis pulmonar, ya que en todos los casos se inició manejo con cobertura para bacterias. Los casos de aspergilosis se corroboraron en su mayoría mediante detección del antígeno galactomana en suero por anticuerpos monoclonales siendo positivo en 94% de los pacientes, con una  $X_2$  de 13.7 para la detección de antígeno y de 7.1 para el examen directo, que indica significancia estadística, encontrándose una similitud con lo referido en la literatura. En los casos de pneumocistosis el diagnóstico se estableció en el 76.9% de los casos mediante IFI y ortotoluidina, y en el 23.1% solo con ortotoluidina, por lo que es recomendable la combinación de 2 o más pruebas inmunológicas o biológicas para aumentar la sensibilidad (3). Para la zigomicosis se realizó examen directo, observándose , micelio, dicotomizado, cenocítico, hialino, irregular en la muestra de los 2 pacientes y que se considero como diagnóstico, ya que para la zigomicosis hasta el momento no existen pruebas

inmunológicas, en ambos casos no se realizó cultivo y no se pudo conocer el agente causal. En el tratamiento de la aspergilosis se utilizó en todos los casos anfotericina B considerándose como el estándar de oro como terapia antifúngica en cualquier forma invasiva. encontrándose con una mortalidad alta del 47.1%, semejante a lo reportado en la literatura que va desde el 10 al 100%, en la pneumocistosis tratados todos con trimetopim y sulfametoazol con una buena respuesta clínica y parasitológica considerándolo secundario a los días de tratamiento y a la sensibilidad del agente, comparado con zigomicosis en donde se corrobora la alta mortalidad a pesar de utilizar el antimicótico de elección la anfotericina B.

Es importante que en el paciente inmunocomprometido se sospeche en los casos de neumonía o patología respiratoria además de la etiología bacteriana y viral la etiología micótica para iniciar lo más temprano posible el abordaje diagnóstico y tratamiento específico.



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Aditya Gaur. Emerging Fungal Infections in the Immunocompromised Host. *Semin Pediatr Infect Dis*; 12 (4), Oct, 2001, 279-287.
- 2) Rhonda V. Fleming. Emerging and less common fungal pathogens *Infect Dis Clin North Ame*; 16 (4), Dec 2002
- 3) Reyes Marcos. *Neumología Pediátrica*. 4ta. Edición. Editorial Medica Panamericana, 2001, Colombia, Bogota, 369-401.
- 4) Leonard A. Mermel. Guidelines for the management of intravascular catheter Related infections *Clin Infect Dis*; 32(9), May 2001, 1249-1272.
- 5) Kieren A. Marr. Aspergillosis Pathogenesis, clinical manifestations and therapy *Infect Dis Clin North Ame*; 16 (4), 2001, 875-894.
- 6) Alimuddin I. Zumla. Immunologic aspects of tropical lung disease. *Clin Chest Med*; 23(2), June 2002, 283-308.
- 7) Brahm H. Segal. Primary immune deficiencies: presentation, diagnosis, and Management (Primary phagocytic disorders of childhood) *Pediatr Clin North Am*; 47 (6), Dece 2000, 1253-1274.
- 8) Laurence A. Boxer. Neutrophil Abnormalities *Pediatr Rew*; 24(2), feb 2003, 52-62.
- 9) Pirofski Liise. Fungal infections in children with human immunodeficiency virus infections. *Semin Pediatr Infect Dis*; 12 (4), oct 2001, 288-295.
- 10) Brahm H. Segal. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies *Infect Dis Clin North Ame*; 16 (3), 2003, 935-964.
- 11) Walter T. Hughes. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*; 34 (6), march 2002, 730-751.
- 12) Agustí Carlos. Pulmonary Infiltrates in Patients Receiving Long-term Glucocorticoid Treatment. *Chest*; 123 (2), Feb, 2003, 488-498.
- 13) Robin Patel. Infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Ame*; 15 (3), sept 2001, 901-952.
- 14) J. Thomas Cross. Therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am*;

85 (6), Nov 2001, 1461-1491.

- 15) Clare A. Dykewicz. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Recommendations of CDC, The Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*; 49 (RR-10), October 2000.
- 16) Elaine J. Abrams. HIV/AIDS in infants, children, and adolescents (Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children) *Pediatr Clin North Am*; 47 (1), Feb 2000, 79-108.
- 17) Ahmed M. Gharib. Radiology of pneumonia. *Med Clin North Am*; 85 (6), Nov 2001, 1583-1594.
- 18) Archibald Sarah. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J*; 20 (1), January 2001, 5-10.24
- 19) O'Shaughnessy. Laboratory diagnosis of invasive mycoses *Infect Dis Clin North Am* ; 17 (1), March 2003, 113-134.
- 20) Andreas H. Groll. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Ame*; 17 (1), March 2003, 193-219.
- 21) Ostrosky-Zeicher Luis. Deeply invasive candidiasis *Infect Dis Clin North Ame*;16(3),2003, 821-835.
- 22) John H. Rex. Guidelines for the Treatment of Candidiasis *Clin Infect Dis*;30(4), April 2000, 662-678.
- 23) MacMillan Margaret L. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: A randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy *Am J Med*; 112(5), April 2002, 369-379.
- 24) John R. Perfect. Cryptococcosis *Infect Dis Clin North Ame*; 16(3), 2002,837-874.
- 25) Corina E. Zygomycosis *Infect Dis Clin North Ame*. 16(4), Dec 2002.

## ANEXOS

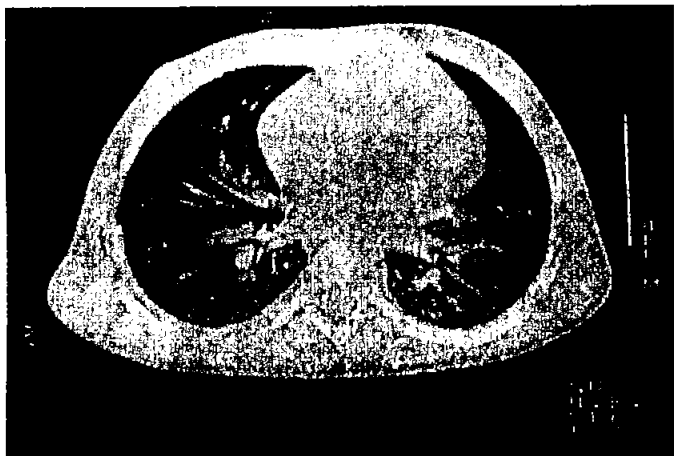


Figura 1. TAC de tórax con aspergilosis broncopulmonar invasiva. Se observa engrosamiento bronquial con nódulos e infiltrado inflamatorio

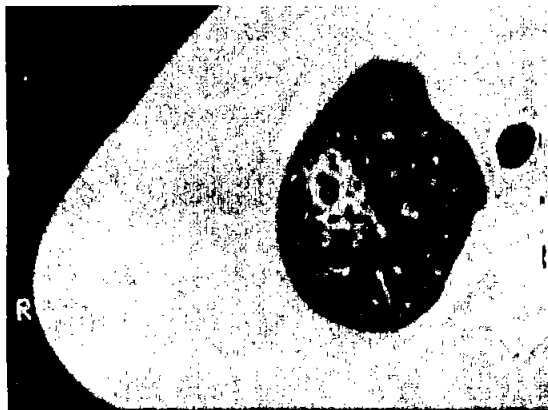


Figura 2. TAC de tórax con aspergilosis broncopulmonar necrotizante donde se observa una cavitación secundaria.

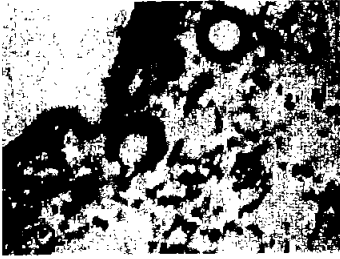


Figura 3. Biopsia bronquial con cabezas de aspergillus

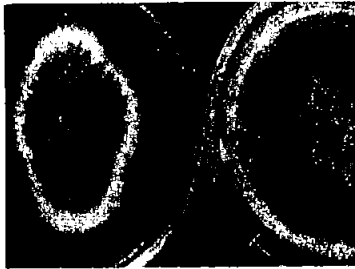


Figura 4. Cultivo de aspergosis en expectoración en medio de Saburaud

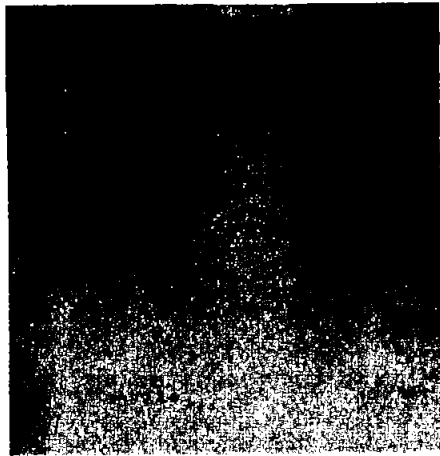


Figura 5. Radiografía de tórax. Paciente con mucormicosis pulmonar. Se observa un infiltrado alveolo intersticial en hemitorax derecho.