



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS
EN NIÑOS CON CÁNCER EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. BLANCA LUZ TECUATL HERRADA

TUTORES:

DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA

TUTOR METODOLÓGICO:

M. en C. IGNACIO MORA MAGAÑA



MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2010



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.

**INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA EN NIÑOS CON CÁNCER EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**

**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS**

**DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA
TUTOR DE TESIS**

**M. en C. IGNACIO MORA MAGAÑA
TUTOR METODOLÓGICO**

AGRADECIMIENTOS

En contra de mi manera de pensar, y de que cada trabajo incluida esta tesis son obligaciones y situaciones que de una u otra manera las tenemos que realizar, encuentro en ella un pequeño foro para poder resumir casi 2 años de vivencias que han representado una de las etapas más decisivas de mi vida.

Agradezco a Dios por darme tantas oportunidades, experiencias y ganas de seguir viviendo la vida con mayor fuerza cada día.

A Irene, y al Pollis, quienes me han enseñado que en esta vida existe alguien más importante que yo, gracias por la oportunidad de hacerme feliz.

A todos los pacientes que indirectamente han depositado su confianza en mis manos. Les prometo seguirme esforzando para ser mejor cada día. A todas las personas que han creído en mi.

A mi querido Instituto Nacional de Pediatría, y a sus visionarios, por haber reservado un lugar para mí, para ser un mejor médico y ser humano.

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	1
2. Planteamiento del problema.....	4
3. Justificación.....	4
4. Objetivos.....	4
5. Clasificación de la investigación.....	4
6. Material y métodos.....	5
7. Resultados.....	13
8. Discusión.....	18
9. Conclusiones.....	21
10. Referencias bibliográficas.....	22
11. Anexos.....	25

Antecedentes

En el mundo se estima que existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer de los cuales 3% corresponde a niños y es causa de más de 6 millones de defunciones¹. En países desarrollados el cáncer representa la segunda causa de muerte en la edad pediátrica, con una tasa de incidencia anual de 15/100 000 casos de cáncer en menores de 15 años, la mitad de éstos corresponde a menores de 4 años de edad^{2,3}. En México esta entidad representa un grave problema de salud pública⁴. Se notifican a la Dirección General de Epidemiología de la SS alrededor de 122 casos nuevos/millón con predominio del sexo masculino con una relación de 1.3:1.⁵ El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud informó 2611 casos nuevos en el año de 1998 lo que representa el .0026% del total de la población mexicana, con una gran variación entre los diferentes grupos de edad.⁶ Actualmente se reportan dentro de la población inscrita durante el período 2005-2010, asciende a 3,569 pacientes menores de 20 años. Los padecimientos hemato-oncológicos más frecuentes en la población pediátrica son las leucemias, linfomas y tumores del sistema nervioso central.²

En una serie de casos realizada en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 1980 a 1992 de 2,385 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer provenientes del Distrito Federal y área metropolitana, las leucemias agudas representaron el 35% de todas las neoplasias malignas, los linfomas el 19.5%, los tumores del sistema nervioso central el 16% mientras que el retinoblastoma constituyó el 12% y fue el tumor sólido más frecuente.⁷

En un estudio multicéntrico realizado en 6 instituciones de tercer nivel de la ciudad de México, en el período comprendido de 1982 a 1991 en donde se analizaron retrospectivamente 4,956 casos de niños menores de 15 años con diagnóstico de cáncer, se documentó que las leucemias agudas (LA) fueron las más frecuentes con 1706 casos (34.4%), y de estas la leucemia linfoblástica aguda (LAL) fue la más común en 1421 casos (83.3%), seguida de la leucemia aguda mieloblástica (LAM) con 271 casos (15.9%).⁸

Si bien las infecciones bacterianas constituyen la principal causa de morbimortalidad en el paciente con cáncer, las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa importante de morbilidad, con una mortalidad que se reporta entre el 10% al 15%⁹⁻¹¹. En EEUU de acuerdo con el reporte del Centro Nacional de Estadísticas en Salud en 1980 ocurrieron 828 fallecimientos por IFI y ocuparon el 10 lugar dentro de las enfermedades infecciosas terminales y para 1997 la mortalidad se incrementó a 2370 casos y fue la séptima causa de fallecimiento en enfermedades infecciosas terminales.¹² La incidencia de infecciones micóticas está relacionada con una mayor sobrevivencia de los niños con cáncer debido al progreso médico y tecnológico en el ámbito de tratamiento del mismo y de las infecciones bacterianas, así como procedimientos invasivos entre otros.

Los factores de riesgo para el desarrollo de IFI en el paciente con cáncer son: número, tipo y duración del tratamiento con antibióticos; la presencia de neutropenia prolongada y profunda (mayor a 10 días con neutrófilos totales menores a 100); la colocación y el uso de catéteres venosos centrales, administración de nutrición parenteral (con concentraciones de glucosa mayores al 15%), tiempo de estancia intrahospitalaria entre otros.¹³⁻¹⁶

La incidencia de las infecciones micóticas en las series publicadas, es difícil de evaluar, debido a diferencias en la definición de IFI, las cuales se basaban fundamentalmente en opiniones de expertos y en consensos, tipo de estudio, patología de base etc., no obstante en los lineamientos emitidos por el Comité Norteamericano de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales, el Centro Nacional de Estadística en Salud de Estados Unidos de Norteamérica y los reportes epidemiológicos institucionales unicéntricos y multicéntricos, se reconoce un incremento en la incidencia de las mismas.¹⁷⁻¹⁹

La heterogeneidad para el reporte de IFI se ejemplifica con los siguientes estudios: en un estudio retrospectivo multicéntrico en 5 hospitales en Chile, se identificaron 445 eventos de neutropenia y fiebre, en 247 niños de 4 a 14 años de edad con diagnóstico de cáncer durante el período de 1996 a 1997, las IFI se documentaron en el 9.2% de los casos, y una incidencia estimada de 6.1%. El

aislamiento fúngico fue sólo en 0.9% de los casos, siendo *Candida spp.* la cepa aislada en todos los casos ²⁰.

En un estudio realizado en Italia de 1998 al 2000 en el cual se incluyeron 352 pacientes menores de 15 años de edad, con diagnóstico de LAL en 270 casos y de LAnL en 82, se documentaron 75 episodios infecciosos, de los cuales 22 (13%) correspondieron a IFI, habiendo sido documentadas por cultivo en 10 casos (46%), se identificó *C. albicans* en 1 y *C. no albicans* en 7 y *Aspergillus spp.* en otros 2; La tasa de incidencia de IFI en los pacientes con LAL fue de 0.021/100 personas-día, y para los de LAnL de 0.048/100 personas-día concluyendo que en su población las IFI, fueron infrecuentes.²¹

A partir del año 2002, la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del cáncer; el Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas, y el Instituto Nacional de Alergia; y el Grupo para el Estudio de Enfermedades Infecciosas Micóticas definen a las infecciones fúngicas como: “comprobada”, “probable”, y “posible”.²²

Otro aspecto importante en la epidemiología de las IFI es la participación cada vez mayor de otras levaduras y hongos filamentosos. *Candida spp.*, representa el género con mayor frecuencia identificado en un 60% a 80% de los casos, con un incremento de los casos ocasionados por especies de *C. no albicans* ²³⁻³¹. Asimismo en años recientes, se han reportado IFI por hongos filamentosos oportunistas; principalmente por *Aspergillus spp.*, y con menos frecuencia otros agentes como *Zygomyceto spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* y *Tricosporum spp.* y *Rhizopus spp.* ³²⁻³⁶

Planteamiento del problema

A pesar de que el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en México y que las infecciones micóticas representan una causa importante de morbilidad y mortalidad, la información disponible en nuestro país sobre su frecuencia y comportamiento es muy limitada.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de las infecciones fúngicas invasivas en los niños con cáncer del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de junio de 2005 a junio de 2010?

Justificación

Las infecciones fúngicas invasivas son consideradas como un problema importante de morbilidad y mortalidad en niños con cáncer. El incremento en el número de niños con cáncer, justifica el tener un mejor conocimiento de la epidemiología de las IFI así como de los factores de riesgo asociados, con la posibilidad de establecer estrategias para su prevención diagnóstico temprano y manejo oportuno y adecuado.

Objetivos

General

- Caracterizar la frecuencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes pediátricos con cáncer.

Específicos

- Estimar la frecuencia de infecciones fúngicas invasivas en los niños con cáncer
- Conocer las especies de hongos involucrados en la etiología de las infecciones fúngicas invasivas.

Dadas las características de este estudio no fue necesario plantear hipótesis alguna.

Material y métodos

Diseño

Estudio descriptivo, retrospectivo de serie de casos.

Material

Población

Población Objetivo

Expedientes de niños menores de 18 años con diagnóstico de cáncer que cursen con IFI documentada microbiológicamente

Población Elegible

Que hayan ingresado al INP de junio de 2005 a junio de 2010

Métodos

Se realizó la revisión de expedientes de niños con diagnóstico de cáncer con edades comprendidas desde recién nacidos hasta 18 años de edad, ambos géneros, con manifestaciones clínicas de sepsis y con aislamiento de alguna especie de levaduras u hongos filamentosos en hemocultivo central o periférico; en el período comprendido del 1º de junio de 2005 al 31 de junio de 2010.

Criterios de Inclusión

- Niños de 0 a 18 años
- Cualquier género
- Diagnóstico de base de cáncer
- Que tengan diagnóstico de IFI por cultivo en sitio estéril (sangre, LCR, material de biopsia o autopsia)
- Con evidencia clínica de sepsis

Criterios de Exclusión

- Pacientes con cultivo positivo para hongos en orina o secreciones de heridas.
- Pacientes en los cuales no se encontró información completa en el expediente clínico.

Tamaño de la muestra

Se hizo la revisión de 519 expedientes, de pacientes con diagnóstico de cáncer y evento de neutropenia y fiebre. De éstos, sólo 73 casos de IFI pudieron identificarse.

Procedimientos

Se identificaron los pacientes con cultivos positivos para hongos y aquéllos con clínica compatible con IFI. Se hizo una revisión de los expedientes y se seleccionaron los episodios que cumplieran con las definiciones de infecciones fúngicas invasivas en pacientes inmunocomprometidos con cáncer y post-trasplantados de células hematopoyéticas: un consenso internacional; emitidos durante el 2002 por la Organización Europea para la investigación y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, y el Instituto Nacional de Alergia y el Grupo para el estudio de enfermedades infecciosas micóticas, de los Institutos de Salud de Maryland, Estados Unidos de Norteamérica.

Definiciones operacionales

Infecciones fúngicas invasivas comprobadas:

a. Infecciones profundas tisulares:

1. Hongos filamentosos: Tejido obtenido por biopsia con presencia al examen histopatológico o citopatológico de hifas con daño tisular asociado (a la microscopia del tejido o por imagen); o cultivo positivo de una muestra obtenida mediante técnica estéril de sitios estériles (con exclusión de orina y de membranas mucosas); o exploración clínica o radiológica anormal.

2. Levaduras: Tejido obtenido por biopsia con presencia al examen histopatológico o citopatológico de hifas o pseudohifas con daño tisular asociado (a la microscopia del tejido o por imagen); o cultivo positivo de una muestra obtenida mediante técnica estéril de sitios estériles (con exclusión de orina, senos paranasales y membranas mucosas); o exploración clínica o radiológica anormal; o microscopia (tinción de India, o tinción con mucicarmina) o antígeno positivo para *Cryptococcus spp.* en LCR.

b. Fungemias

1. Hongos filamentosos: Hemocultivo con crecimiento de hongos, excluyendo *Penicillium spp.* acompañados de signos clínicos relacionados con el microorganismo aislado.

2. Levaduras: Hemocultivo con crecimiento de *Candida spp.* u otras levaduras en pacientes con signos y síntomas clínicos temporales compatibles con el microorganismo aislado.

c. Infecciones fúngicas endémicas:

1. Sistémicas o confinadas a los pulmones: Deben corroborarse por cultivo del sitio afectado, en el huésped con síntomas atribuidos a infección fúngica; si el cultivo resulta negativo, el examen histopatológico o la demostración por microscopia directa de hongos dimórficos: *Blastomyces spp.*, *Coccidioides spp.* y

Paracoccidioides spp. o *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum* (este último puede en ocasiones confundirse con *C. glabrata*)

2. Diseminadas: Puede ser establecida por hemocultivo positivo, o presencia de antígenos en suero u orina por radioinmunoanálisis.

Infecciones fúngicas invasivas probables: Mínimo un factor inherente al huésped, y un criterio microbiológico; y un criterio clínico mayor o dos menores de un sitio con sospecha de infección. (Ver tabla de factores inherentes al huésped, criterios microbiológicos y clínicos)

Infecciones fúngicas invasivas posibles: Mínimo un factor inherente al huésped, con un criterio microbiológico, o 1 criterio clínico mayor o dos menores de un sitio con sospecha de infección. (Ver tabla de factores inherentes al huésped, criterios microbiológicos y clínicos)

Criterios inherentes al huésped, microbiológicos y clínicos de IFI

Factores	Criterios
Inherentes al huésped	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (<500 neutrófilos/mm³ por >10 días) • Fiebre persistente >120 horas refractaria al tratamiento antibiótico de amplio espectro en pacientes de alto riesgo • Temperatura corporal >38°C o <36°C y cualquiera de los siguientes factores predisponentes: neutropenia prolongada >10 días en los 60 días previos al evento, uso reciente o actual de agentes inmunosupresores en los 30 días previos al evento, IFI comprobada o probable durante un episodio previo de neutropenia. • Uso prolongado de corticosteroides (>3 semanas) en los 60 días previos al evento.
Inherentes al microorganismo	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo positivo de hongos filamentosos (incluyendo <i>Aspergillus spp</i>, <i>Fusarium spp</i>, <i>Scedosporium spp.</i> o <i>Zygomycetos</i>) o <i>Cryptococcus neoformans</i> o un patógeno

	<p>fúngico endémico ^a de esputo o de lavado broncoalveolar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo o microscopia directa o examen citológico positivo para hongos filamentosos del aspirado de senos paranasales • Cultivo o microscopia directa o citología positiva para hongos filamentosos o <i>Cryptococcus spp</i> de esputo o de lavado broncoalveolar • Antígeno galactomannan positivo para <i>Aspergillus spp.</i> de especímenes de lavado broncoalveolar, LCR o hemocultivos positivos. • Antígeno positivo para <i>Cryptococcus spp.</i> en hemocultivo • Citología positiva o microscopia directa de elementos fúngicos en muestras de especímenes estériles (ej. <i>Cryptococcus spp</i> en LCR) • Antígeno positivo para <i>Histoplasma capsulatum</i> en sangre o LCR, o radioinmunoanálisis positivo en orina. • Dos resultados positivos de cultivo de orina para levaduras en ausencia de sonda urinaria • Cilindruria de <i>Candida spp</i> en ausencia de sonda urinaria • Hemocultivo positivo de <i>Candida spp.</i>
Criterios Clínicos	
Vías respiratorias del tracto inferior	<p>Mayores: cualquiera de los siguientes hallazgos nuevos en TAC: signo del halo, signo de aire <i>crescente</i>, o cavidad en un área de consolidación.</p> <p>Menores: signos de infección del tracto respiratorio inferior: tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea; hallazgos clínicos: rudeza respiratoria; cualquier nuevo infiltrado no mencionado en los criterios mayores, derrame pleural.</p>
Senos paranasales	<p>Mayores: evidencia por imagenología sugestiva de infección invasiva en senos paranasales (erosión de las paredes de</p>

	<p>los senos paranasales o extensión de la infección a estructuras vecinas, destrucción extensa de la base del cráneo)</p> <p>Menores: Síntomas del tracto respiratorio superior: descarga retrorinal, ulceración o escaras de la mucosa nasal; o epistaxis, edema periorbitario, hipersensibilidad de la región maxilar, lesiones necróticas o negruzcas, o perforación del paladar duro.</p>
Sistema Nervioso Central	<p>Mayores: evidencia imagenológica sugerente de infección del SNC (mastoiditis, u otro foco parameningeo, empiema subdural, lesión intraparenquimatosa o masa en la médula espinal)</p> <p>Menores: Síntomas y signos de focalización (crisis convulsivas focalizadas, hemiparesia, parálisis de nervios craneales); cambios conductuales, irritación meníngea, anomalías de LCR en citoquímico y en la celularidad, ya habiendo descartado otras etiologías infecciosas por frotis, y cultivo o la infiltración oncológica del SNC.</p>
Infección fúngica diseminada	Lesiones papulares o nodulares de la piel sin otra etiología, hallazgos intraoculares sugestivos de coriorretinitis fúngica hematológica o de endoftalmitis
Candidiasis crónica diseminada	Abscesos pequeños, periféricos, con morfología de tiro al blanco, en hígado y/o bazo, observadas por TAC, RMN, o USG así como Fosfatasa alcalina elevada
Candidemia	Aislamiento de una especie de <i>Candida spp.</i> por lo menos en un hemocultivo.

^a *Blastomyces spp*, *Coccidioides spp.*, *Paracoccidioides spp*, *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*

Variables

Registro, mes de ingreso, año de ingreso, motivo de egreso, estancia intrahospitalaria (días), sexo, edad en meses, tipo de neoplasia (hematológica, o tumor sólido), fase de quimioterapia, tiempo de aplicación de QT previo al ingreso (días), administración de quimioterapia (QT) ≤ 7 días, arabinósido c, doxorubicina, daunorrubicina, ciclofosfamida, carboplatino, metotrexate, 6-mercaptopurina, etopósido, vincristina, adriamicina, ifosfamida, l-asparaginasa, número total de qt por ciclo, esteroides, evolución del padecimiento actual (horas), determinación de temperatura al ingreso, presencia de fiebre al ingreso, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, peso, talla, estado nutricional, foco infeccioso localizado, senos paranasales, órbitas, narinas, orofaringe, esófago, cuello tórax, abdomen, osteoarticular, catéter, ano, snc, grado de mucositis, hemoglobina al ingreso, hematocrito al ingreso, leucocitos al ingreso, neutrófilos totales al ingreso, linfocitos totales al ingreso, monocitos totales al ingreso, plaquetas al ingreso, diagnóstico inicial, microorganismo aislado, número de esquema antibiótico, indicación de esquema antibiótico, duración total en días de tratamiento antibiótico, antifúngico profiláctico previo al ingreso, tratamiento antifúngico, indicación de tratamiento antifúngico, duración total en días de tratamiento antifúngico, manifestaciones clínicas ante la sospecha de infección fúngica invasiva (temperatura mínima, temperatura máxima, hipotermia, fiebre persistente después de 5 días de tratamiento antibiótico, esofagitis), laboratorio ante la sospecha de infección fúngica invasiva (trombocitopenia, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos totales, linfocitos totales, monocitos totales, plaquetas, proteína C reactiva, Antígeno para Cándida, Antígeno galactomannan, hemocultivo para hongos, aislamiento de hemocultivo para hongos, tipo de hongos, urocultivo para hongos, aislamiento en urocultivo para hongos, otros cultivos (lavado bronquial, punción de senos paranasales, líquido cefalorraquídeo, secreción de cánula endotraqueal, biopsia, autopsia), aislamiento de otros cultivos. Factores de riesgo: catéter venoso central, duración de catéter venoso central, nutrición parenteral, duración de nutrición parenteral, concentración de glucosa de nutrición parenteral, bloqueadores H2,

duración del tratamiento con bloqueadores H2, intubación orotraqueal, sonda nasogástrica, duración de sonda nasogástrica, sonda urinaria, duración de sonda urinaria, fungomas, localización de fungomas, diagnóstico microbiológico de defunción, diagnóstico micológico, diagnóstico de egreso, observaciones.

Hoja de recolección de datos:

Para la información señalada en el párrafo previo se diseñó un formato específico que se presenta en el área de Anexos.

Análisis estadístico e interpretación de los datos

Se realizará únicamente análisis descriptivo (estadística univariada) y se presentará con gráficas de tallo y hojas, barras e histogramas. La información se capturó en una base de datos creada en el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) junto con el proceso estadístico.

Aspectos éticos

Se mantuvo la confidencialidad de los nombres y los datos de los niños incluidos en el estudio. Este proyecto se ajustó a las normas internacionales en materia de ética: Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial (World Medical Association) y cada una de sus enmiendas posteriores; a las normas para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización; así como a lo que señala el reglamento de ética en investigación de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

RESULTADOS

Características demográficas

De junio de 2005 a junio de 2010, se registraron en el archivo del INP 519 ingresos por episodio de neutropenia y fiebre en pacientes con diagnóstico de base de cáncer, de éstos, sólo 73 (13.48%) durante la evolución, cursaron con sospecha de infección fúngica invasiva (IFI). Setenta y tres eventos de IFI fueron identificados de estos niños, 3 (4.28%) tuvieron dos eventos distintos de IFI cada uno y fueron incluidos para el análisis. Treinta y dos eventos (43.8%) correspondieron a infección fúngica invasiva (IFI) comprobada, treinta y un eventos (43%) a IFI probable y 10 (13.8%) a IFI posible. Cincuenta y seis (80%) niños tenían neoplasias hematológicas y 14 (20%) tumores sólidos. La distribución de las neoplasias hematológicas y los tumores sólidos de acuerdo a su tipo histológico, se encuentra en la tabla 1.

El 24.65% (17) de los niños con neoplasias hematológicas se encontraba en fase de inducción a la remisión. En la tabla 2 se observan las fases de tratamiento de quimioterapia de las neoplasias hematológicas durante el episodio de IFI. En el caso de los pacientes con tumores sólidos, la mayoría, no presentaban metástasis 7 (50.0%), 5 pacientes (35.7%) tenían evidencia de metástasis (METS) o estaban en recaída y solo 2 (14.28%) casos eran de reciente diagnóstico y por lo tanto no habían recibido quimioterapia.

Se encontró distribución similar en ambos géneros, 37 casos correspondieron al género masculino (52.8%) y 33 (47.1%) al femenino, con una relación 1:1.2 masculino: femenino. Los niños con neoplasias hematológicas tuvieron una edad significativamente mayor, en comparación con los niños con tumores sólidos (10.2 vs 5.8 años). De los 52 pacientes con neoplasias hematológicas solo un paciente era menor de un año (1.7%) y 32 tenían ≥ 10 años (57.1%) años. 27 (48.2%) niños con neoplasias hematológicas cursaban con algún grado de desnutrición, en contraste con 11 (78.5%) pacientes con tumores sólidos, tabla 3.

Al ingreso del episodio de neutropenia y fiebre, en cincuenta y ocho episodios (79.5%) se confirmó la presencia de fiebre, seis niños (8.21%) tuvieron una temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$. En 21/64 (30.0%) casos que habían recibido QT; el inicio de la fiebre se presentó en los primeros 7 días posteriores a su administración.

Se documentó al ingreso un foco infeccioso en 56 episodios (76.7%), en 49 (83.1%) casos de episodios de IFI con neoplasia hematológica y en 7 (50%) de los episodios de pacientes con tumor sólido, veintiún (28.8%) casos tenían dos o más focos infecciosos.

La afección del tubo digestivo fue la más frecuente en 65 casos (89.0%), tabla 4.

Se encontró anemia con Hb menor de 7g/dL en 14 casos (19.1%) con neutrófilos totales (NT) ≤ 100 en 27 casos (37%), veintisiete (36.9%) casos con plaquetopenia $\leq 50 \times 10^3$ Tabla 5.

En 26 episodios (37.1%) se documentó el agente etiológico, con una distribución similar entre microorganismos gramnegativos y grampositivos. De los gramnegativos *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) fue la más frecuentemente, en 9 episodios (12.3%) y de los grampositivos *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en 5 casos (6.84%). En la tabla 6 se observan los microorganismos aislados de los 73 episodios de IFI.

El tratamiento inicial incluyó cefalotina más un aminoglucósido en 14 casos (20%); cefalosporinas de tercera generación (no antipseudomónicas) en 31 niños (44.2%), asociadas a dicloxacilina en 16 episodios, a clindamicina en 5, a metronidazol en 1 y a teicoplanina en 4. Las cefalosporinas antipseudomónicas se utilizaron en 12 episodios (17.14%) correspondiendo a 11 pacientes el tratamiento con ceftazidime y uno con cefepime; asociadas a clindamicina en 9 y a amikacina en 10 casos. Los carbapenémicos se utilizaron en 6 casos (8.5%), en 3 episodios asociados a amikacina y en 2 a vancomicina. Las fluoroquinolonas se indicaron en 3 episodios (4.28%) en 2 asociadas a clindamicina.

En el 50.7% de los episodios (37 casos) se realizó cambio de esquema antimicrobiano. Se realizó cambio de antimicrobianos en 10/14(71.4%) episodios con tratamiento inicial a base de cefalotina y aminoglucósido, con una mediana de cambio de 7.5 días (límite 3-9); en comparación con 16/31 (51.6%) episodios con tratamiento inicial con una cefalosporina de tercera generación asociada a dicloxacilina, con una mediana de cambio de 5 días (límite: 3-14 días); en comparación con aquellos tratados con carbapenémicos y quinolonas, en los cuales se realizó cambio en un solo episodio 2/9 (22.2%) con una mediana del cambio de 10 días (límite 4 a 14 días). La mediana de duración total de tratamiento antibiótico fue de 15 días (límites 2 a 56 días). En la tabla 7 se observan el esquema inicial de tratamiento antibiótico en episodios de neutropenia y fiebre.

Sesenta y siete pacientes (95.7%) tuvieron al menos un procedimiento invasivo; el más frecuente fue el uso de catéter venoso central en sesentaún episodios (83.6%), con una mediana de permanencia del catéter de 30 días (límite: 1-480 días); 12 correspondieron a catéter a permanencia, con una mediana de estancia de 150 días (límite: 14-480 días). En veinticinco episodios (34.2%) se requirió apoyo con ventilación mecánica, en 4 (16%) debido a neumonía y deterioro ventilatorio, en un caso (4%) se relacionó con deterioro neurológico por hemorragia intracraneana; y el resto, 20 casos (80%) la indicación de ventilación asistida fue por inestabilidad hemodinámica con datos de sepsis grave y choque séptico, con una mediana de duración de 8 días (límite: 1-45 días). En veintinueve episodios (40.2%) se indicó nutrición parenteral total (NPT) con una mediana de administración de 15 días (límite: 3-93 días); en 28 casos (96.55%) la alimentación parenteral se administró por 5 días o más; todos los casos con una mediana de concentración de glucosa de 5 gr/kg (límite: 2-7gr/kg). En setenta y tres (86.3%) episodios se administraron desde el ingreso bloqueadores H2; con una mediana de administración de 20 días (límite 3-96). En 36 (49.3%) episodios, por sospecha o diagnóstico de colitis neutropénica, pancreatitis, o intubación orotraqueal, fue necesaria la colocación de sonda nasogástrica; con una mediana de permanencia de 15 días (límite: 1-45 días); y en 29 episodios (39.7%) se colocó sonda urinaria;

sin embargo no se contó con información de la permanencia total de la misma. Ver tabla 8: procedimientos invasivos en 73 episodios de infección fúngica invasiva

Sospecha de IFI y confirmación del diagnóstico

La sospecha clínica de IFI durante el episodio de neutropenia y fiebre se realizó con una mediana de estancia hospitalaria de 16.5 días (límite 9-47), la fiebre persistente y la presencia de candidiasis oral, fueron los datos clínicos que con mayor frecuencia orientaron al diagnóstico, tabla 9.

En 37 casos (50.6%) los neutrófilos absolutos eran menores de $500/\text{mm}^3$, con neutropenia $\leq 100/\mu\text{L}$ en 22 casos (30.1%), con una mediana de duración de la misma de 9.5 días (límite: 1-40 días). La linfopenia ($\leq 500/\mu\text{L}$) se observó en 34 episodios (46.5%) y plaquetopenia $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ en el 36.98% de los casos (27 episodios).

La comprobación del diagnóstico requirió además de los datos clínicos y de laboratorio ya referidos previamente; del aislamiento del hongo en sospecha; obtenido de muestras de sangre, sitios estériles, aspirados traqueobronquiales, biopsias, etc.

En 63 aislamientos de los episodios de IFI comprobada y probable las especies de *Candida no albicans* se identificaron con mayor frecuencia en 20 casos (31.7%) predominando *C. tropicalis* con 9 aislamientos (45%); mientras que *C. albicans* fue identificada sólo en 23.8% de los casos (15 eventos). En la tabla 9 se puede observar la distribución de los tipos de hongos identificados; de acuerdo a infección fúngica invasiva comprobada y probable.

Tratamiento IFI

Al diagnóstico de IFI, en 7 casos (10%) se tenía el antecedente de haber recibido tratamiento antifúngico en 6 (85.7%) casos como profilaxis y en un episodio (14.28%), por sospecha de esofagitis. En 20 episodios se documentó candidiasis oral (30.76%); en 10 (15.38%) por Candidemia asociada a catéter; en 15 (23.07%)

fue por fungemia; en dos (3.07%) casos por sospecha de micosis pulmonar; en un caso (1.54%) por esofagitis; y en 18 (27.69%) como profilaxis, y en un caso (1.54%) por persistencia de fiebre a pesar del tratamiento antibiótico. Cuarenta y nueve niños (75.38%) fueron tratados con un solo antifúngico, 40 casos tratados con fluconazol; y 24 casos tratados con anfotericina B; un paciente con voriconazol y una con itraconazol (35 (71.42%) con fluconazol, 14 (29.78%) con anfotericina B), mientras que 21.6% (16 niños) recibió 2 antifúngicos (5 (31.25%) fluconazol, 9 (56.25%) anfotericina B, un caso (6.25%) con voriconazol y otro (6.25%) con itraconazol) y 5.4% (4 niños) 3 antifúngicos (3 (75%) fluconazol y uno (25%) con Anfotericina B) modificados de acuerdo a evolución y aislamientos.

Mortalidad en IFI

Doce pacientes (16.4%) fallecieron, 8 casos correspondieron a IFI comprobada y 2 casos a IFI probable y IFI posibles respectivamente. De las defunciones en el grupo de IFI comprobadas 4 (50%) correspondieron a *C. tropicalis*; una (12.5%) por *C. guilliermondi*, una (12.5%) por *C. albicans*, una (12.5%) por *C. parapsilosis* y una (12.5%) por levaduras sin tipificación. En el grupo de infecciones fúngicas probables hubo 2 defunciones (16.66%) ambas asociadas a infección invasiva por *S. aureus*. Y en el grupo de IFI posibles hubo también 2 defunciones (16.66%) en un caso asociada a gangrena de Fournier y en otro caso en un paciente con leucemia mieloide y síndrome hipereosinofílico.

Discusión

En México, durante el período 2005-2010 se notificaron 3,569 casos de cáncer en menores de 20 años.

En esta serie durante este periodo de estudio de 5 años se identificaron 519 episodios de neutropenia y fiebre (NF), con una incidencia estimada del 14% de infecciones fúngicas invasivas, mayor a la frecuencia del 6% a 9.2% reportado en Chile y dentro de la incidencia del 5% al 24% reportada en la Unión Europea.

En Estados Unidos de Norte América el Centro para el control y prevención de las infecciones (CDC) reportó una tasa de incidencia de 8-10 /100 000 personas por año. Estas diferencias reportadas en la prevalencia se han relacionado a dificultades en la toma o falta de muestra para la documentación micótica, así mismo es bien reconocido que a pesar de los hallazgos clínicos compatibles, puede no documentarse microbiológicamente la infección micótica.

La detección de hongos en los hospitales generalmente se realiza a través del examen micológico directo y cultivo de las muestras y se sugiere que la sensibilidad aumenta cuando existe un adecuado entrenamiento del personal en cuanto a las condiciones óptimas de toma de muestra, conservación y transporte, obtención de muestras seriadas, cultivo en medios adecuados con tiempos prolongados de incubación, sin embargo en la actualidad se dispone de otros métodos que pudieran aumentar la sensibilidad para el diagnóstico de IFI como la realización oportuna y sistemática de estudios de imagen por TAC o resonancia magnética que puedan en forma temprana orientar al diagnóstico y la implementación de técnicas como ELISA para la detección de antígenos y técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Es importante señalar que la detección de hongos en pacientes inmunocomprometidos es superior en los reportes de países desarrollados que en nuestro medio y por ende, una aplicación de estos criterios a nuestros pacientes, muy probablemente subestimaría un número importante de IFI.

Los pacientes con cuadro compatible de IFI presentaron una hospitalización promedio más prolongada al momento del diagnóstico presuntivo con una mediana de 16.5 días, lo que contrasta con 5 días en promedio reportado en la literatura. Como factores de riesgo para el desarrollo de IFI están bien documentados en la literatura, la realización de procedimientos invasivos, en este estudio, el 83.6% tenía catéteres venosos centrales, evidenciando infección micótica asociada a catéter en 16 casos (21.9%).

El empleo y la duración ≥ 5 días de nutrición parenteral (NPT) es otro factor de riesgo, debido a las elevadas concentraciones de dextrosa (5 gr/kg/día), alta osmolaridad y bajo pH que contiene. En este estudio el 40.2% de 73 episodios recibió NPT y en 28 (96.55) casos la administración fue ≥ 5 días.

El antecedente de haber recibido o el estar siendo tratado con antibióticos de amplio espectro y la duración del mismo, son también factores de riesgo para el desarrollo de IFI. En este estudio en el 95.8% de los episodios de IFI tenían tratamiento antibiótico, con una mediana 15 días (límites: 2 a 56 días).

Debido a que los neutrófilos son considerados como un mecanismo esencial en la respuesta del huésped, la neutropenia de $\leq 500 \text{ mm}^3$ y la duración de mas de 10 días, se ha considerado como factor de riesgo para infección fúngica. En nuestro estudio, en el 50.6% de los episodios de IFI los neutrófilos absolutos eran menores de $500/\text{mm}^3$ con una mediana de duración de 9.5 días lo cual es menor que lo reportado en la literatura.

En esta serie en el 46.5% de los episodios de IFI hubo linfopenia; y en 27 casos (36.98%) plaquetopenia. Es de suma necesidad un mayor análisis de la linfopenia en la epidemiología de la infección fúngica en pacientes con cáncer; ésta se ha descrito como un factor de riesgo para infecciones oportunistas en pacientes con cáncer, y en algunas series este hallazgo se ha evidenciado principalmente en los casos de tumores sólidos, mas aún se ha señalado la presencia de infecciones fúngicas en pacientes con presencia de linfopenia, sin neutropenia. Se ha sugerido en el modelo animal que este fenómeno puede ser el resultado de la ausencia o

funcionamiento anormal de linfocitos T, especialmente de CD4, cuya integridad es fundamental para el desarrollo de infecciones causadas por levaduras y hongos filamentosos.

Durante la década pasada, se ha documentado variaciones en la prevalencia de las diferentes especies de *Candida*. Al inicio de la década de los 90`s *C. albicans* se documentaba como agente causal del 75% de las infecciones y para finales de esta década, los aislamientos representaron sólo el 50%, con un incremento de *C. krusei* y *C. glabrata*, asociadas a una mayor mortalidad, que para *C. krusei* se reporta hasta del 49%, en comparación con el 28% de mortalidad asociada a *C. albicans*. En nuestro estudio se encontró una mayor frecuencia de aislamientos de *C. no albicans* en el 57.1%(20/35) de los episodios, predominando *C. tropicalis* en el 25.7% de los episodios, mientras que *C. albicans* fue identificada sólo en 42.8% de los episodios de IFI tanto comprobada y probable. En cuanto a los hongos filamentosos en nuestro estudio coincidimos que *Aspergillus spp.* es más frecuente, evidenciándose en el 3.2 % de los episodios de IFI.

La mortalidad reportada en Estados Unidos de Norteamérica, emitida por el centro para el control y prevención de las enfermedades infecciosas (CDC) reportó una mortalidad que oscila entre el 29% al 40% en pacientes con IFI comprobada. En nuestro estudio la mortalidad fue mayor en las IFI comprobadas (25%) en comparación con el 6.4% de mortalidad en el grupo de las IFIs probables y posibles, menor a la reportada en EEUU, sin embargo estas diferencias pueden estar en relación en clasificación.

Esta es una primera aproximación a la cuantificación del problema de IFI en niños inmunocomprometidos en el Instituto Nacional de Pediatría y consideramos importante documentar en nuestra población, frecuencia y factores de riesgo asociados, en general un mejor conocimiento del comportamiento epidemiológico de las IFIS en los niños con cáncer, con la finalidad de implementar estrategias para un mejor diagnóstico y tratamiento lo cual posiblemente pudiera redundar en una mejor sobrevida y menor número de complicaciones.

CONCLUSIONES

La relación de agentes microbiológicos de gérmenes grampositivos y gramnegativos fue similar en esta población.

Los factores de riesgo asociados en esta serie, coincide con los reportados con otros estudios realizados a nivel mundial.

Es necesaria la realización de estudios prospectivos para definir con exactitud el impacto que tiene los factores de riesgo en la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas en los pacientes con cáncer.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo de la Q.F.B. Patricia Arzate Barbosa, y del personal de Laboratorio de Bacteriología para la revisión de los aislamientos microbiológicos de este Instituto Nacional de Pediatría.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud (abril 2005). 58ª Asamblea Mundial de la Salud: Prevención y Control del Cáncer. Informe de la Secretaria
2. La Asociación de Familiares y Amigos con Cáncer (AFANIC). El Cáncer en los Niños. Donde Actuamos. (citado 30 Agosto 2006). Disponible en: <http://www.afanic.com/index.html>
3. La Asociación de Familiares y Amigos con Cáncer (AFANIC). El Cáncer en los Niños. Donde Actuamos. (citado 30 Agosto 2006). Disponible en: <http://www.afanic.com/index.html>
4. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, et al. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer: incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1051-57.
5. Rivera Luna R. Conceptos generales del cáncer en México en: *Oncología Pediátrica. Conceptos Básicos y Clínicos*. Rivera Luna R editor. México, Intersistemas, 2002, Pág 1-14.
6. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México, Morbilidad-Regionalización 1993-1996 y mortalidad, tendencias 1985-1995. México. Secretaria de Salud. Dirección de Epidemiología, 1998.
7. Rivera RL, Martínez RA, Cárdenas AC, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría provenientes de la ciudad de México y área metropolitana. *Rev INCAN* 1995;41:9-13.
8. Mejía JM, Fajardo AG, Bernáldez RR, et al. Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. *Salud Publ Méx* 2000;42(5):431-437.
9. Pittet D, Garbino J. Fungal infections in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 1995;1:369-380.
10. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005;41:1455-60.
11. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:540-7.
12. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock DW. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 2001;33:641-7.
13. Pappas PF, Rex JH, LL J et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.

14. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med*. 1989;149:2349–2353
15. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Re*. 1996;9:499–511
16. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med*. 1989;87:614–620
17. Banerjee SN, Emori TJ, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States 1980-1990. *Am J Med* 1991;91(suppl 3B):86s-9s.
18. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:569-74.
19. Beck-Sagué CM, Jarvis WR. The national nosocomial infections, surveillance system secular trends in the epidemiology of nosocomial infections in the United States 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
20. Lucero YA, Brücher RU, Álvarez AP, Becker AK, Cofré JG, Enríquez NO, Payá EG, Salgado CM, Santolaya MP, Tordecilla JC, Varas MP, Villarroel MC, Viviani T, Zubieta M, O`Ryan MG. Infección micótica profunda en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en Chile. *Rev Med Chile* 2002;130(10):1139-46.
21. Ascoglu S, Rex JH, Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
22. Castagnola E, Caviglia I, Pistoria A, Fioredda F, Micalizzi C, Viscoli C, Haupt R. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2005;41:1439-1445.
23. Pappas PF, Rex JH, LL J et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
24. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:135-40.
25. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, et al. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:3532-39.

26. Blyth C, Chen S, Slavin M, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients.
27. Viscoti C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Clin Infect Dis* 1999;28:1071-9.
28. Comaru AP, Dornelles DR, Medeiros L, et al. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. *BMC Infect Dis* 2006;6:50-7.
29. Singhi S, Rao R, Chakrabarti A. *Candida* colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(1):91-5.
30. Nucci M, Colombo A. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diag Microbiol Infect Dis* 2007;58:77-82.
31. Rubio PM, Sevilla J, Gonzalez-Vincent M, et al. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single center study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):642-6.
32. Dehority W, Willbert J, Pong A. *Zygomycetes* infections in pediatric hematology oncology patients: a case series and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(12):911-9.
33. Tuon FF, Costa SF. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:135-40.
34. Avci Z, Alioglu B, Anuk D, et al. Double invasive fungal infection and typhlitis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:99-106.
35. Maloney A, Ethier M, Mitchell D, et al. *Alternaria* sinusitis in children with acute myeloid leukemia: case reports from the childhood acute myeloid leukemia infection research group. *Leuk Lymphoma* 2010;51(2):345-7.
36. Olivares MF, Garduño EE, Pintor IT, et al. Infección por *Fusarium* en pacientes oncológicos no neutropénicos. *An Pediatr* 2007;66(2):191-200.
37. Meckler G, Lindemulder S. Fever and Neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:525-44.
38. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:123-9.

Anexo 1

Variables del estudio

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Unidades
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Fecha registrada en el Acta de Nacimiento o de la cartilla nacional de vacunación	Cualitativa, Nominal, Politémica	Fecha calendario
Fecha de ingreso	Fecha en que acude a valoración médica por padecimiento actual	Fecha registrada en el expediente clínico	Cualitativa, Nominal, Politémica	Fecha calendario
Sexo	Características anatómicas y fisiológicas asociados a la reproducción sexual	Sexo registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal, dicotómica	1.- Mujer 2.- Hombre
Neoplasia	Proliferación anormal de células en un tejido u órgano con formación de una masa diferenciada llamada tumor	Diagnóstico consignado por el servicio de hematología o de oncología	Cualitativa, Nominal, Politémica	1. Leucemia linfoblástica aguda 2. Leucemia mielocítica aguda 3. Linfoma Hodgkin 4. Linfoma no Hodgkin 5. Otros (especificar)
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades oncológicas con acción sobre el ciclo celular	Tratamiento consignado por el servicio de hematología o de oncología	Cualitativa, Nominal, Politémica	1. Mielotoxicidad grave: ARA-C / DOXORRUBICIN A 2. Mielotoxicidad marcada: CARBOPLATINO / CFM 3. Mielotoxicidad entre marcada y moderada: MTX / 6-MCP 4. Mielotoxicidad moderada: CISPLATINO / VP-16 / IF / 5. Mielotoxicidad leve: VCR
Fase de tratamiento	Tipo de QT de acuerdo con la disminución del tumor del tumor	Tratamiento consignado por el servicio de hematología o de oncología	Cualitativa, Nominal, Politémica	1. Inducción a la remisión 2. Remisión completa continua 3. Consolidación 4. Mantenimiento

				5. Vigilancia
Temperatura	Es el calor producida por el metabolismo del cuerpo	Medición a su ingreso a valoración médica	Cualitativa, Nominal, Politómica	°C
Fiebre	Aumento temporal en la temperatura del cuerpo, en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento	Medición a su ingreso a valoración médica	Cualitativa, Nominal, Politómica	0.- No 1.- Si
Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica (SDRIS)	Es la presencia de al menos 2 de los siguientes: fiebre, taquicardia, polipnea y leucocitosis o leucopenia	Consignado por el médico durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	0.- No 1.- Si
Sepsis	SDRIS e infección asociada o corroborada	Consignado por el médico durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	0.- No 1.- Si
Sepsis grave	Sepsis y disfunción cardiovascular o dificultad respiratoria aguda o dos o más disfunciones orgánicas	Consignado por el médico durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	0.- No 1.- Si
Choque séptico	Sepsis y disfunción cardiovascular	Consignado por el médico durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	0.- No 1.- Si
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos totales menores a 500 cels/mm ³ en la BH	Consignado en el expediente durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	0.- No 1.- Si
Trombocitopenia	Cuenta de plaquetas menores a 50,000, en la BH	Consignado en el expediente durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	0.- No 1.- Si
Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda que aumenta en procesos infecciosos, e inflamatorios: El punto de corte en pacientes con riesgo de bacteriemia es 9	Consignado en el expediente durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	Valor reportado
Antibióticos de amplio espectro	Agentes bactericidas empleados en infecciones por bacterias como B-lactámicos, fluoroquinolonas, carbapenémicos, glucopéptidos	Tratamiento consignado por el servicio de infectología durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	1: cefalotina+ amikacina 2: ceftriaxona + dicloxacilina 3. ciprofloxacina + vancomicina 4. meropenem 5. vancomicina

Foco infeccioso	Localización de un proceso infeccioso	Consignado por el médico tratante durante su último internamento	Cualitativa, Nominal, Politémica	1. senos paranasales 2. órbita 3. oídos 4. orofaringe 5. cuello 6. tórax 7. abdomen 8- región perianal 9. osteoarticulares 10. piel y tejidos blandos.
Mucositis	Pérdida de la integridad de la mucosa del tracto digestivo en este caso como efecto de la QT sobre los epitelios	Consignado en el expediente durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politémica	0: Sin mucositis 1. GI 2. GII 3. GIII 4. GIV
Cultivo para hongos	Es el proceso de inoculación de la muestra procedente del paciente para observar el crecimiento de un micro-organismo, en este caso hongos filamentosos y levaduras	Se refiere al reporte de crecimiento de los hongos en el laboratorio de bacteriología y micología.	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0.-No Crecimiento 1.-Si Crecimiento
Catéter Venoso Central	Acceso vascular central para la administración de fármacos y soluciones	Consignado en el expediente por la fecha de su colocación.	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0: No 1: Si
Intubación endotraqueal	Permeabilización de la vía aérea mediante una cánula endotraqueal	Consignado en el expediente que el paciente tiene o no la intubación	Cualitativa Nominal, Dicotómica	0: No 1: Si
Nutrición Parenteral	Aporte por vía endovenosa de nutrientes básicos	Consignado por el médico tratante	Cualitativa Nominal, Dicotómica	0: No 1: Si
Días de Estancia Intrahospitalaria	Número de días de internamiento hospitalario	Consignado en el expediente durante su último internamiento	Cuantitativa Numérica, discreta	Número de días reportados en el expediente
Procedimientos Quirúrgicos	Intervenciones quirúrgicas menores o mayores	Consignado por el médico tratante durante su último internamiento	Cualitativa Nominal, Dicotómica	0: No 1: Si
Profilaxis antifúngica	Administración de agentes antifúngicos como azoles como tratamiento preventivo ante factores de riesgo	Consignado por el médico tratante durante su seguimiento	Cualitativa Nominal, Dicotómica	0: No 1: Si

	para fungemia			
Tratamiento antifúngico	Administración de agentes antifúngicos como tratamiento ante infección fúngica probable o comprobada	Tratamiento consignado por infectología durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0: No 1: Si
Tratamiento Antifungico	Agentes antifúngicos como tratamiento ante infección fúngica probable o comprobada	Tratamiento consignado por infectología durante su último internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	1. Fluconazol 2. Anfotericina B 3. Caspofungina 4. Voriconazol

Hoja de recolección de datos

Registro: |__|__|__|__|__|__|

Mes de ingreso: |__| (mes)

Año de ingreso: |__| aaaa

Motivo de egreso: |__| 1|Mejoría| 2|Defunción| 3|Alta voluntaria|

Días de estancia intrahospitalaria: |__|__|__| (días)

Sexo: |__| 1|Masculino| 2|Femenino|

Edad |__|__|__| (meses)

Tipo de neoplasia: |__|

1|leucemia aguda linfoblástica| 2|leucemia mieloblástica| 3|tumor del SNC| 4|Otros|
(especificar) _____

Fase de tratamiento: |__|

1|inducción a la remisión| 2|remisión completa continua| 3|consolidación|
4|mantenimiento| 5|Vigilancia| 6|Recaida|

Tipo de QT: |__|

1|ARA-C| 2|DXR| 3|CBP| 4|CFM| 5|MTX| 6|6-MCP| 7|CP| 8 |VP16| 9|IF|
10|VCR| 11|Esteroides|

Fecha de aplicación de QT: |__|__| (Días previos de aplicación al ingreso)

PADECIMIENTO ACTUAL

Tiempo de evolución: |__|__|__| horas

Fiebre: |__| 0|no| 1|si|

Temperatura |__|__|__|°C (al ingreso)

FC |__|__|__| 14. FR |__|__|__| 15. TA |__|__|__|/|__|__|__|mmHg

Peso |__|__|.|__|kg 17. Talla |__|__|__|cm

Localización proceso infeccioso |__| 0|no| 1|si|

|senos paranasales| |__| 0|no| 1|si|

|órbitas| |__| 0|no| 1|si|

|narinas| |__| 0|no| 1|si|

|orofaringe| |__| 0|no| 1|si|

|esófago| |__| 0|no| 1|si|

|cuello| |__| 0|no| 1|si|

|tórax| |__| 0|no| 1|si|

|abdomen|: |__| 0|no| 1|si|

|piel y tejidos blandos| |__| 0|no| 1|si|

|ostearticular| |__| 0|no| 1|si|

|sitio de catéter| |__| 0|no| 1|si|

|ano y región perianal| |__| 0|no| 1|si|

|SNC| |__| 0|no| 1|si|

Mucositis: |__|

0|no| 1|GI| 2|GII| 3|GIII| 4|GIV| 5|No especificado|

Biometría hemática

Hb |__|__|__| gr/dL Hto |__|__|__| Leucocitos |__|__|__|__|__| mm³
NT|__|__|__|__| LT|__|__|__|__| MT|__|__|__|

Plaq |__|__|__|__|__|

Proteína C reactiva: |__|__|__|

Diagnóstico de ingreso: 1. Neutropenia y fiebre 2. Neutropenia y sepsis grave 3. Neutropenia y choque séptico 4. Colitis neutropénica 5. Neutropenia y gastroenteritis 6. Neutropenia y mucositis 7. Neutropenia y absceso perianal 8. Neutropenia y choque mixto 9. Infección asociada a catéter 10. Pancreatitis secundaria a L-aspar 11. Hemorragia intraventricular y CC secundarias 12. Fiebre de origen desconocido y neutropenia 13. Rin osinusitis micótica 14. Neumonía nosocomial complicada con derrame pleural 15. Celulitis perianal 16. Absceso perianal 17. Síndrome linfoproliferativo 18. Síndrome hipereosinofílico

Aislamiento microbiológico: 0. Sin microorganismo aislado 1. *Pseudomonas aeruginosa* 2. *E. coli* BLEE 3. *Staphylococcus aureus* meticilino sensible 4. *E. coli* 5. *Staphylococcus hominis hominis* 6. *Staphylococcus haemolyticus* 7. *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* 8. *Enterococcus faecium* 9. *Staphylococcus epidermidis* 10. *Klebsiella pneumoniae* 11. *C. guilliermondii* 12. *S. epidermidis* y *S. aureus*

Esquema antibiótico 1 1 |Cefalotina| 2|Ceftriaxona| 3|ciprofloxacino| 4
|Imipenem| 5|piperacilina/tazobactam| 6|vancomicina| 7|Clindamicina| 8 |Cefepime|
9|Ceftazidime| 10 |Dicloxacilina|

Duración de tratamiento antibiótico 1: ||días

Tratamiento con antifúngicos previo: 0|no| 1|fluconazol| 2|Ánfotericina B|

Indicación de tratamiento con antifúngicos 1|Profilaxis| 2|Sospecha de infección fúngica|

Esquema antibiótico 2 1 |Cefalotina| 2|Ceftriaxona| 3|ciprofloxacino| 4
|Imipenem| 5|piperacilina /tazobactam| 6|vancomicina| 7|Clindamicina| 8 |Cefepime|
9|Ceftazidime| 10 |Dicloxacilina|

Duración de tratamiento antibiótico 2: ||días

Esquema antibiótico 3 1 |Cefalotina| 2|Ceftriaxona| 3|ciprofloxacino| 4
|Imipenem| 5|piperacilina /tazobactam| 6|vancomicina| 7|Clindamicina| 8 |Cefepime|
9|Ceftazidime| 10 |Dicloxacilina|

Duración de tratamiento antibiótico 3: ||días

Esquema antibiótico 4 1 |Cefalotina| 2|Ceftriaxona| 3|ciprofloxacino| 4
|Imipenem| 5|piperacilina /tazobactam| 6|vancomicina| 7|Clindamicina| 8 |Cefepime|
9|Ceftazidime| 10 |Dicloxacilina|

Duración de tratamiento antibiótico 4: ||días

Esquema antibiótico 5 1 |Cefalotina| 2|Ceftriaxona| 3|ciprofloxacino| 4
|Imipenem| 5|piperacilina /tazobactam| 6|vancomicina| 7|Clindamicina| 8 |Cefepime|
9|Ceftazidime| 10 |Dicloxacilina|

Duración de tratamiento antibiótico 5: ||días

Tratamiento antifúngico 1: 0|no| 1|fluconazol| 2|Ánfotericina B|

Indicación de tratamiento antifúngico 1 1|Profilaxis| 2|Candidiasis oral| 3|Esofagitis por
Candida| 4|Sepsis por Candida|

Inicio de tratamiento antifúngico 1: || (días de inicio al ingreso)

Duración de tratamiento antifúngico 1: || (días)

Tratamiento antifúngico 2: 0|no| 1|fluconazol| 2|Ánfotericina B|

Indicación de tratamiento antifúngico 2 |__| 1|Profilaxis| 2|Candidiasis oral| 3|Esofagitis por Candida| 4|Sepsis por Candida|

Inicio de tratamiento antifúngico 2: |__|_|__| (días de inicio al ingreso)

Duración de tratamiento antifúngico 2: |__|_|__| (días)

Tratamiento antifúngico 3: |__| 0|no| 1|fluconazol| 2|Ánfotericina B|

Indicación de tratamiento antifúngico 3 |__| 1|Profilaxis| 2|Candidiasis oral| 3|Esofagitis por Candida| 4|Sepsis por Candida|

Inicio de tratamiento antifúngico 3: |__|_|__| (días de inicio al ingreso)

Duración de tratamiento antifúngico 3: |__|_|__| (días)

SOSPECHA CLÍNICA DE INFECCIÓN FÚNGICA

Hipotermia: 0|no| 1|si|

Fiebre persistente después de 5 días de tx Antibiótico: 0|no| 1|si|

Esofagitis: 0|no| 1|si|

Trombocitopenia aislada 0|no| 1|si|

Evidencia de infección por hongos: 0|no| 1|si|

Temperatura mínima |__|_|__|.____|°C

Temperatura máxima |__|_|__|.____|°C

Biometría hemática a la sospecha de IFI Hb |__|_|__|_|__| gr/dL Hto |__|_|__|_|__| Leucocitos
|__|_|__|_|__|_|__| mm³ NT |__|_|__|_|__|_|__| LT
|__|_|__|_|__|_|__| MT |__|_|__|_|__| Plaquetas |__|_|__|_|__|_|__|_|__|

Proteína C reactiva: |__|_|__|_|__|

LABORATORIO DE HONGOS

Antígeno para Candida spp : |__| 0|no se hizo| 1|positivo| 2|negativo|

Antígeno para Aspergillus spp. : |__| 0|no se hizo| 1|positivo|

Hemocultivo para hongos: |__| 0|no se hizo| 1|positivo| 2|negativo|

Aislamiento de hemocultivo para hongos: |__| 1 *Aspergillus spp.* 2 *Aspergillus fumigatus* 3. *Aspergillus terreus* 4 *Zygomycetos spp* 5 *Mucor* 6 *Rhizopus* 7 *Candida spp.* 8. *C albicans* 9 *Candida no albicans* 10 *C tropicalis* 11 *C lusitaniae* 12 *C glabrata* 13 *C parapsilosis* 14 *C guilliermondii*

Urocultivo para hongos: | 0|no| 1|positivo| 2|negativo|

Aislamiento de urocultivo para hongos: 1 *Candida spp.* 2. *C albicans* 3 *Candida no albicans*
4 *C tropicalis* 5 *C lusitaniae* 6 *C glabrata* 7 *C parapsilosis* 8 *C guillermondii*

Otros cultivos: 0|no| 1|aspirado de senos paranasales| 2|lavado broncoalveolar|
3|LCR| 4|cánula endotraqueal| 5|biopsia| 6|autopsia|

Aislamiento de otros cultivos: 0|no| 1 *Aspergillus spp.* 2 *Aspergillus fumigatus* 3.
Aspergillus terreus 4 *Zygomycetos spp* 5 *Mucor* 6 *Rhizopus* 7 *Candida spp.* 8. *C albicans* 9
Candida no albicans 10 *C tropicalis* 11 *C lusitaniae* 12 *C glabrata* 13 *C parapsilosis* 14 *C*
guillermondii

FACTORES DE RIESGO

Catéter venoso central: 0|no| 1|si|

Duración de catéter venoso central |||días

Nutrición Parenteral: 0|no| 1|si|

Duración de administración de NPT: |||días

Concentración de glucosa de NPT

Bloqueadores H2: 0|no| 1|si|

Duración de administración de bloqueadores H2: |||días

Intubación orotraqueal 0|no| 1|si|

Tiempo de intubación orotraqueal: |||días

Presencia de sonda nasogástrica 0|no| 1|si|

Duración de sonda nasogástrica: |||días

Presencia de sonda urinaria: 0|no| 1|si|

Duración de la sonda urinaria |||días

Fungomas 0|no| 1|si|

Localización de fungomas: 1. Riñón derecho 2. Riñón izquierdo 3. Ambos riñones 4. Hígado
5. Bazo

Diagnóstico microbiológico de defunción 0. Sin aislamiento 1. *Pseudomonas aeruginosa* 2. *E. coli*
BLEE 3. *Staphylococcus aureus* meticilino sensible 4. *E. coli* 5. *Staphylococcus hominis hominis* 6.
Staphylococcus haemolyticus 7. *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* 8.
Enterococcus faecium 9. *Staphylococcus epidermidis* 10. *Klebsiella pneumoniae* 11. *C.*
guillermondii 12. *S. epidermidis* y *S. aureus*

Diagnóstico micológico: |__| 1 *Aspergillus spp.* 2 *Aspergillus fumigatus* 3. *Aspergillus terreus* 4 *Zygomycetos spp* 5 *Mucor* 6 *Rhizopus* 7 *Candida spp.* 8. *C albicans* 9 *Candida no albicans* 10 *C tropicalis* 11 *C lusitaniae* 12 *C glabrata* 13 *C parapsilosis* 14 *C guilliermondii*

Diagnóstico de egreso: 1. Neutropenia y fiebre 2. Neutropenia y sepsis grave 3. Neutropenia y choque séptico 4. Colitis neutropénica 5. Neutropenia y gastroenteritis 6. Neutropenia y mucositis 7. Neutropenia y absceso perianal 8. Neutropenia y choque mixto 9. Infección asociada a catéter 10. Pancreatitis secundaria a L-aspar 11. Hemorragia intraventricular y CC secundarias 12. Fiebre de origen desconocido y neutropenia 13. Rin osinusitis micótica 14. Neumonía nosocomial complicada con derrame pleural 15. Celulitis perianal 16. Absceso perianal 17. Síndrome linfoproliferativo 18. Síndrome hipereosinofílico

Anexos 2

Tabla 1. Casos de cáncer de acuerdo a su tipo histológico durante el episodio de infección fúngica invasiva

Tipo Histológico*	Número (%)
Neoplasias hematológicas	
Leucemia aguda linfoblástica	48 (65)
Leucemia aguda mielocítica	10 (13.7)
Linfoma no Hodgkin linfoblástico	1(1.4)
Tumores sólidos	
Osteosarcoma	4 (5.5)
Sarcoma de Ewing	2 (2.7)
Rabdomiosarcoma alveolar orbitario	1 (1.4)
Neuroblastoma	3 (4.1)
Tumor germinal celar pineal	2 (2.7)
Retinoblastoma	1 (1.4)
Hepatoblastoma	1 (1.4)

* Según Clasificación Internacional de Cáncer en la niñez

Tabla 2. Fase de tratamiento de quimioterapia durante el episodio de infección fúngica invasiva

Fase de quimioterapia	Número (%)
Neoplasias hematológicas n=56 niños	
Sin tratamiento	5 (8.92)
Inducción a la remisión (IR)	17 (30.35)
Remisión completa continua (RCC)	15 (26.78)
Consolidación	3 (5.35)
Mantenimiento	2 (3.57)
Recaída	8 (14.28)
Reinducción a la remisión (RIR)	5 (8.92)
Post TAMO alogénico (día +267)	1 (1.78)

Tabla 3. Características demográficas de 70 pacientes con Infección fúngica invasiva

Tipo de tumor	Neoplasias hematológicas (n=56)	Tumores sólidos (n=14)
Género		
Masculino	31 (52.5%)	6 (42.8%)
Femenino	25 (42.4%)	8 (57.14%)
Edad mediana (límites)	10.2 (8meses-17 años)	5.8 años (9m-14años)
Estado nutricional		
DN GI	9 (15.3%)	4 (28.57%)
DN GII	10 (16.9%)	4 (28.57%)
DN GIII	8 (13.6%)	3 (21.4%)
QT ≤ 7días	25 (42.4%)	4 (28.57%)

DN GI: Desnutrición Grado I; DN GII: Desnutrición Grado II; DN GIII: Desnutrición grado III; QT: Aplicación de quimioterapia ≤ 7 días

Tabla 4. Patología infecciosa identificada al ingreso hospitalario por episodio de neutropenia y fiebre

Proceso infeccioso	Número (%)
Candidiasis oral	20 (25.6)
Absceso periodontal	1 (1.28)
Micosis rinosinusal	1 (1.28)
Esofagitis	4 (5.12)
Neumonía comunitaria bacteriana	2 (2.56)
Neumonía nosocomial no asociada a ventilación mecánica	3 (3.84)
Colitis neutropénica	7 (8.9)
Gastroenteritis invasiva	4 (5.1)
Pancreatitis	3 (3.8)
Absceso peripancreático	2 (2.56)
Sx doloroso abdominal	5 (6.4)
Celulitis en región de aplicación de QT	3 (3.8)
Infección asociada a catéter	4 (5.1)
Gangrena de Fournier	2 (2.5)
Absceso perianal	4 (5.1)
Celulitis perianal	5 (6.4)
Fisura anal	8 (10.2)
Mucositis	19 (26)
Grado I	3 (4.1)
Grado II	9 (12.3)
Grado III	4 (5.5)
Grado IV	3 (4.1)

Tabla 5. Laboratorio clínico de 73 episodios de infección fúngica invasiva en niños con cáncer

Laboratorio	Mediana (límite mínimo y máximo)
Hemoglobina (Hb)	10.1 gr/dL (3.4-19.1 gr/dL)
Leucocitos	1,100 (100-183,000)
Neutrófilos totales (NT)	224 (0-19,800)
Plaquetas	66,000 (1,000-438,000)

Tabla 6. Microorganismos aislados de los 73 episodios de neutropenia y fiebre

Tipo de microorganismo	Número (%)
gramnegativos	13 (17.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (12.3)
<i>E. coli</i>	3 (4.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1.3)
grampositivos	13 (17.8)
<i>S. aureus</i>	5 (6.8)
<i>S. epidermidis</i>	3 (4.1)
<i>S. hominis hominis</i>	1 (1.3)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (1.3)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (2.7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1.3)

Tabla 7. Esquema inicial de tratamiento antibiótico en episodios de neutropenia y fiebre

Esquema antibiótico	Número de tratamientos	Número de cambios	Número de AB terminados	Mediana del cambio en días
Cefalotina amikacina	14 (20%)	10	4	7.5 (rango: 3-9)
Ceftriaxona dicloxacilina	31 (44.2%)	16	15	5 (rango: 3-14)
Cefalosporinas con acción antipseudomonas*	12 (17.14%)	6	7	8.5 (rango:5-14)
Carbapenémicos	6 (8.5%)	1	3	11(rango:5-14)
Fluoroquinolonas	3 (4.28%)	1	2	4 (único valor)
Glucopéptidos	8	0	8	
Aminopenicilinas	2 (2.8%)	2	0	14 (único valor)
Macrólidos	2	0	2	

* En este grupo 11 casos fueron tratados con ceftazidime y uno con cefepime.

Tabla 8. Procedimientos invasivos en 73 episodios de infección fúngica invasiva

Procedimiento	Número	Mediana de duración
Catéter venoso central	71 (83.6%)	30 días (1-480)
Alimentación Parenteral Total	29 (40.2%)	15 días (3-93)
Intubación orotraqueal	25 (34.2%)	8 días (1-45)
Bloqueadores H2	63 (86.3%)	20 días (3-96)
Sonda nasogástrica	36 (49.3%)	15 días (1-45)
Sonda urinaria	29 (39.7%)	

Tabla 7. Manifestaciones clínicas sugestivas de infección fúngica invasiva

Signo/síntoma	Número	Frecuencia (%)	°C
Hipotermia persistente	13	17.8%	35.3 °C (límite:34.3-35.8°C)
Distermias	13	17.8%	
Fiebre persistente	20	27.4%	
Candidiasis oral	20	27.4%	
Esofagitis	3	4.1%	
Fiebre y esofagitis	2	2.7%	
Todos los anteriores	2	2.7%	

Tabla 9. Tipo de hongo en 73 eventos de infección fúngica invasiva comprobada y probable.

Patógeno	No. (%)	Sitio de Aislamiento
Infecciones comprobadas (n=32)		
<i>C. albicans</i>	9	Hemocultivo
<i>C. tropicalis</i>	9	Hemocultivo
<i>C. glabrata</i>	1	Hemocultivo
<i>C. parapsilosis</i>	5	Hemocultivo
<i>C. guilliermondii</i>	3	Hemocultivo
<i>Rhodotorula spp</i>	1	Hemocultivo
Levaduras	2	Hemocultivo
<i>Aspergillus sp</i>	2	Aspirado de cánula endotraqueal
Infecciones probables (n=30)		
<i>C. albicans</i>	6	Cánula endotraqueal (4) y esofagitis (raspado de lesión de mucosa) (2)
<i>C. glabrata</i>	1	Orina
<i>C. parapsilosis</i>	1	Esofagitis (raspado de lesión de mucosa)
Pseudohifas y blastoconidias	12	Orina
Cúmulos de blastoconidias	10	Orina