



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 ESPECIALIDAD EN:
PEDIÁTRIA**

PRESENTA:

DR. DANIEL MARTÍNEZ GARCÍA

TUTORES:

DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA

TUTOR METODOLÓGICO:

M. en C. IGNACIO MORA MAGAÑA



MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2010



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.

**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**

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

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

AGRADECIMIENTOS

Siempre faltan palabras para agradecer a toda la gente que ha hecho posible mi formación profesional como médico.

A veces faltan otras para abarcar a todos los que me guiaron en el difícil proceso de crecer en la vida.

Nunca sobran por tanto unas líneas que quedarán como recuerdo constante de que no he llegado al final de este camino solo.

Nombrar a todos los que siguen apoyándome a pesar del tiempo y la distancia, no es necesario.

Amigos y familia, gracias por todo.

A mi tutora de tesis la Dra. Macías, por su incansable apoyo y colaboración continua a lo largo de este proyecto.

A mis dos almas mater; el Instituto Nacional de Pediatría y la Universidad Nacional Autónoma de México.

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	5
2. Planteamiento del problema.....	8
3. Justificación.....	8
4. Objetivos.....	9
5. Clasificación de la investigación.....	9
6. Material y métodos.....	10
7. Resultados.....	15
8. Discusión.....	19
9. Conclusiones.....	22
10. Referencias bibliográficas.....	23
11. Apéndice 1.....	27
12. Anexo 1.....	29
13. Anexo 2.....	38

Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo existen alrededor de 12 millones de personas con cáncer, tres por ciento de los cuales corresponden a niños y el cáncer es causa de más de 6 millones de fallecimientos al año ¹. En países desarrollados el cáncer representa la segunda causa de muerte en la edad pediátrica, en EEUU se reporta 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 se notifican a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud (SS) alrededor de 122 casos nuevos/millón al año, con una relación masculino/femenino de 1.3:1. ^{4,5} El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de la Dirección General de Epidemiología de la SS en 1998 notificó 2611 casos nuevos, lo que representaba el 0.0026% del total de la población mexicana, con una gran variación entre los diferentes grupos de edad ⁶, para el período 2005-2010, el número de casos se incrementó y solo en el grupo de menores de 20 años se notificaron 3,569 casos, lo que en la actualidad representa un grave problema de salud pública.

Dentro de los padecimientos hemato-oncológicos más frecuentes en la población pediátrica se encuentran las leucemias, linfomas y tumores del sistema nervioso central.²

En una de serie de casos reportada en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante el periodo 1980 a 1992 de 2,385 pacientes menores de 18 años de edad, provenientes del Distrito Federal y área metropolitana, con diagnóstico histopatológico de cáncer 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, los hallazgos fueron similares a los encontrados en el INP. 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

Una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente con cáncer lo constituyen los procesos infecciosos asociados generalmente a los episodios de neutropenia condicionados por la patología de base y/o la quimioterapia a la cual son sometidos. Si bien las infecciones bacterianas son las más frecuentes, las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa importante de morbilidad, con una mortalidad que se reporta entre el 10% al 15%, aunque EL Center for Disease Control (CDC) de los Estados Unidos indica que la mortalidad puede ser hasta del 29%.^{3,9,10} En EEUU de acuerdo con el reporte del Centro Nacional de Estadísticas en Salud en 1980 ocurrieron 828 fallecimientos por IFI y estas ocuparon el décimo lugar dentro de las enfermedades infecciosas terminales. Para 1997 la mortalidad se incrementó a 2370 casos y fue la séptima causa de fallecimiento en enfermedades infecciosas terminales.¹¹

En relación a la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas esta ha sido difícil de evaluar debido a las diferencias en su definición, las cuales se basan fundamentalmente en opiniones de expertos y consensos.

La heterogeneidad para el reporte de IFI se ejemplifica con los siguientes estudios: En un estudio retrospectivo multicéntrico en 5 hospitales en Chile, de 1996 a 1997, se identificaron 445 eventos de neutropenia y fiebre, en 247 niños de 4 a 14 años de edad con diagnóstico de cáncer, las IFI se documentaron en el 9.2% de los casos. El aislamiento fúngico fue sólo en 0.9% de los casos, siendo *Candida spp.* la cepa aislada en todos los casos¹².

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 de neutropenia y fiebre, 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.¹³

No obstante la dificultad para poder determinar su incidencia real y las potenciales variaciones a través del tiempo se reconoce un incremento en la incidencia de las mismas.

Este aumento en la incidencia de infecciones micóticas se ha relacionado a 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 al uso de procedimientos invasivos entre otros ¹⁴⁻¹⁶.

Se han documentado como factores de riesgo para el desarrollo de IFI en el paciente con cáncer:

1. Número, tipo y duración del tratamiento con antibióticos;
2. Presencia de neutropenia prolongada y profunda (mayor a 10 días con neutrófilos totales menores a $100/\text{mm}^3$);
3. Colocación y el uso de catéteres venosos centrales,
4. Administración de nutrición parenteral (con concentraciones de glucosa mayores al 15%)
5. Tiempo prolongado de estancia intrahospitalaria entre otros.^{11, 17- 19}

Otro aspecto importante en la epidemiología de las IFI es la participación cada vez mayor de otras levaduras y hongos filamentosos. *Candida spp.*, había representado el género con mayor frecuencia identificado en un 60% a 80% de los casos, no obstante en la actualidad se ha observado un incremento de los casos ocasionados por especies de *C. no albicans* ²⁰⁻²⁸. 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.*²⁹⁻³³

Con la finalidad de homogenizar la definición de IFI, en el 2008, 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”.³⁴ (Apéndice 1), lo que probablemente permitirá tener un mejor conocimiento del comportamiento epidemiológico de estas infecciones.

Planteamiento del problema

El cáncer en México representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad y no obstante que las infecciones micóticas constituyen un mayor riesgo para morbilidad y mortalidad en estos pacientes, 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 los últimos años en el número de niños con cáncer, justifica el tener un mejor conocimiento de la epidemiología de las infecciones fúngicas invasivas, 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.

Por las características de este estudio no fue necesario plantear hipótesis.

Material y métodos

Diseño

Estudio retrospectivo descriptivo.

Material

Población

Población Objetivo

Expedientes de niños menores de 18 años con diagnóstico de cáncer que cursen con Infección Fúngica Invasiva (IFI)

Población Elegible

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

Métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con edades comprendidas desde recién nacidos hasta 18 años de edad, de ambos géneros, con diagnóstico primario de cáncer y quienes durante su internamiento tuvieron la sospecha clínica de infección sistémica por hongos y/o el 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, aspiración por aguja fina 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

Durante este período se tenían registrados en el archivo clínico del INP 519 expedientes, de pacientes con diagnóstico de cáncer y evento de neutropenia y fiebre. De éstos, fueron identificados 73 episodios de IFI en 68 pacientes y estos fueron incluidos para el análisis.

Procedimientos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes inmunocomprometidos con cáncer y post-trasplantados de células hematopoyéticas (con diagnóstico primario de cáncer): y se seleccionaron aquellos en los que se documentara un episodio que cumplieran con las definiciones de infecciones fúngicas invasivas (IFI) de acuerdo a la definición del Consenso internacional; emitidos durante el 2008 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, de los Estados Unidos de Norteamérica.³⁴ (Apéndice 1)

Definiciones operacionales

I. Infecciones fúngicas invasivas comprobadas

a. Infecciones profundas tisulares:

1. Hongos filamentosos: Tejido obtenido por biopsia o por aspiración con aguja, 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 o por aspiración con aguja, 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.* acompañado 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.

II. 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)

III. 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).

Ver Apéndice 1

Variables

Registro, mes y 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 quimioterapia (QT) previo al ingreso (días), administración de QT ≤ 7 días, tipo de QT (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).

Registro al ingreso de signos vitales, exploración física y Biometría hemática: temperatura frecuencia cardíaca, 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, ano, sistema nerviosos central (SNC), grado de mucositis, presencia de catéter, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos totales, linfocitos totales, monocitos totales, plaquetas al ingreso, diagnóstico inicial, microorganismo aislado, indicación de esquema antibiótico, número de esquema de antibióticos, duración total en días de tratamiento antibiótico, antifúngico profiláctico previo al ingreso. Al momento de la sospecha de infección fúngica invasiva, se registraron las manifestaciones clínicas, temperatura mínima, temperatura máxima, biometría hemática completa, proteína C reactiva, Antígeno para Cándida, Antígeno galactomannan, hemocultivo para hongos, 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, diagnóstico

histopatológico, tipo y duración del tratamiento antifúngico, condiciones del egreso.

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:

Para describir las características clínicas y los datos de laboratorio de los pacientes se efectuó estadística descriptiva, resumiendo las variables numéricas con mediana, valor mínimo y máximo, dada la distribución sesgada de las variables y con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Aspectos éticos

Debido a que el proyecto se realizó a través de la revisión de expedientes no se requirió de Consentimiento Informado. 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: La Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial (World Medical Association) y cada una de sus enmiendas posteriores; 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.

El proyecto fue autorizado por los Comités de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

RESULTADOS

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, se identificaron 73 episodios con sospecha de Infección Fúngica Invasiva (IFI) que representaron el 13,48% de estos ingresos. Los 73 episodios de IFI ocurrieron en 70 pacientes, 1 niño presentó tres episodios de IFI, por lo que se incluyeron los 73 episodios 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.

Se encontró una 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.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) fue la más frecuente. Cincuenta y nueve episodios de IFI (80.8%), se presentaron en niños que tenían neoplasias hematológicas y 14 (19.1%) en pacientes con tumores sólidos. Tabla 1.

Los niños con neoplasias hematológicas tuvieron una edad mayor, en comparación con los niños con tumores sólidos (10.2 años [límites 8 meses-17 años] vs 5.8 años [límites 9 meses-14 años]).

De los 52 pacientes con neoplasias hematológicas solo un paciente era menor de un año (1.7%) y 32 tenían edad igual o mayor a 10 años (57.1%). Veintisiete (48.2%) niños con neoplasias hematológicas y 11 (78.5%) de los niños con neoplasias sólidas cursaban con algún grado de desnutrición. Tabla 3.

Los episodios de IFI se presentaron con mayor frecuencia durante las fase de inducción a la remisión y remisión completa continua (30.35% y 26.78% respectivamente). Tabla 2

En todos los casos de IFI se encontró que la indicación del internamiento había sido inicialmente por neutropenia y fiebre, en cincuenta y ocho episodios (79.5%) se confirmó la presencia de fiebre, en seis casos (8.21%) la fiebre fue $\geq 39^{\circ}\text{C}$. En

21/64 (30.0%) de los episodios, en los que habían recibido QT; el inicio de la fiebre se presentó en los primeros 7 días posteriores a la misma. En estos episodios de neutropenia y fiebre se documentó foco infeccioso en 56 (76.7%); 49 (83.1%) correspondieron a pacientes con neoplasia hematológica y 7 (50%) a pacientes con tumores sólidos. En veintiún (28.8%) episodios se documentaron 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 episodios (19.1%) con neutrófilos totales (NT) ≤ 100 y plaquetopenia $\leq 50 \times 10^3$, en 27 episodios (37%) tabla 5.

En 26 episodios (37.1%) al ingreso se documentó el agente etiológico, con una distribución similar entre microorganismos gramnegativos y grampositivos. De los gramnegativos *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) fue el agente más frecuente, aislado en 9 episodios (12.3%); y de los grampositivos *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) se aisló en 5 casos (6.84%).tabla 6.

El tratamiento inicial para el episodio de neutropenia y fiebre incluyó más frecuentemente una cefalosporinas de tercera generación (no antipseudomónicas) en 31 eventos (44.2%).

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). Tabla 7.

Sesenta y siete pacientes (95.7%) tuvieron al menos un procedimiento invasivo; el más frecuente fue el uso de catéter venoso central en 61 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 de neutropenia y fiebre (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; la mediana de concentración de glucosa de 5 g/Kg (límite: 2-7g/Kg). En setenta y tres (86.3%) episodios de neutropenia y fiebre se administraron desde el ingreso bloqueadores H₂; con una mediana de administración de 20 días (límite 3-96).

En 36 (49.3%) episodios con sospecha clínica o diagnóstico corroborado de colitis neutropénica, pancreatitis y en aquellos episodios en los que se realizó 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. tabla 8

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 episodios de IFI (50.6%) los neutrófilos absolutos eran menores de 500/mm³, con neutropenia $\leq 100/\mu\text{L}$ en 22 (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% (27 episodios). En 63 episodios de IFI se identificó el agente fúngico. 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 episodios (15). tabla 10.

Tratamiento IFI

Al momento del diagnóstico de IFI, 7 casos (10%) habían recibido tratamiento antifúngico; en 6 casos (85.7%) como profilaxis y en caso (14.28%) por diagnóstico clínico de esofagitis. En 20/37 episodios se documentó candidiasis oral (54.05%); en 10 episodios (27.02%) por Candidemia asociada a catéter; en 15 (23.07%) por fungemia; en dos episodios (3.07%) por sospecha de micosis pulmonar; en un episodio (1.54%) por esofagitis, en 18 (27.69%) como profilaxis, y en un episodio (1.54%) por persistencia de fiebre a pesar del tratamiento antibiótico. Cuarenta y nueve niños (75.38%) fueron tratados con un solo antifúngico, 40 pacientes tratados con fluconazol; y 24 pacientes tratados con anfotericina B; un paciente con voriconazol y otro con itraconazol [35 pacientes (71.42%) con fluconazol, 14 pacientes (29.78%) con anfotericina B]. Se administraron 2 antifúngicos a 16 niños (21.6%): 5 pacientes (31.25%) fluconazol, 9 pacientes (56.25%) anfotericina B, un paciente (6.25%) voriconazol y otro (6.25%) itraconazol. Por último, 4 niños (5.4%) recibieron tratamiento con 3 antifúngicos, los cuales fueron 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*; *C. guilliermondi* (12.5%) *C. albicans*, (12.5%) *C. parapsilosis* (12.5%) y una levaduras sin tipificación (12.5%) fueron causa de un fallecimiento.

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 a la Dirección General de Epidemiología 3,569 casos de cáncer en menores de 20 años. ²

Durante este periodo de estudio de 5 años se identificaron 519 episodios de neutropenia y fiebre (NF), de los cuales 73 episodios (14%) correspondieron a infecciones fúngicas invasivas, cifras que se encuentran dentro del 5% al 24% reportada en la Unión Europea y mayor al 6% y 9.2% reportado en Chile y En Estados Unidos de Norte América. Es importante señalar que la detección de hongos en pacientes inmunocomprometidos es superior en los reportes de países industrializados. ³

Estas diferencias en la frecuencia de las Infecciones micóticas invasivas se han relacionado fundamentalmente a la falla en la toma de muestra y a las dificultades para la identificación micótica, sin embargo, es universalmente reconocido que puede no documentarse microbiológicamente la infección micótica. ⁴

La detección de hongos 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, que habitualmente es en muestras seriadas, conservación, transporte, cultivo del material en medios adecuados con tiempos prolongados de incubación. ⁴

En la actualidad se dispone de técnicas como ELISA para la detección de antígenos y técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa

(PCR), que pudieran aumentar la sensibilidad para el diagnóstico de IFI. Así mismo la disponibilidad de la Tomografía Axial Computarizada o Resonancia Magnética pueden en forma temprana orientar al diagnóstico en los casos de compromiso micótico pulmonar hepático, esplénico o renal.⁴

En este estudio la mediana de internamiento al momento de la sospecha clínica de IFI fue 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%).^{10, 15}

En este estudio en la gran mayoría de los episodios (96.55%) la alimentación parenteral se administro por ≥ 5 días, con una mediana de concentración de dextrosa de 5 gr/kg/día, glucosa, que son considerados en la literatura como factores del riesgo para el desarrollo de IFI, debido a la alta osmolaridad y bajo pH que contienen.^{12, 16, 20}

El uso de 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).^{13, 15}

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 más 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 similar a lo reportado en la literatura.^{15, 19, 20}

En esta serie en el 46.5% de los episodios de IFI hubo linfopenia; y en 27 casos (36.98%) plaquetopenia. Se ha descrito en la literatura que la linfopenia también puede ser 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, más aún, se ha reportado la presencia de infecciones fúngicas en pacientes con presencia de linfopenia, sin neutropenia.^{25, 27}

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.⁴ No obstante la participación de la linfopenia en la infección fúngica invasiva en el paciente con cáncer requiere un mayor análisis.

Durante la década pasada, se han 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*.^{24, 25} 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. En cuanto a los hongos filamentosos en nuestro estudio *Aspergillus spp.* Se identificó en el 3.2 % de los episodios de IFI, lo que está en relación a lo publicado en la literatura.^{30,35-36}

En este estudio la mortalidad global fue del 16.4%, sin embargo en el caso de las IFI comprobadas esta fue del 25% lo que contrasta con la menor mortalidad (6.4%) en el grupo de las IFIs probables y posibles, lo que pudiera estar en relación a una mayor gravedad del primero grupo. La mortalidad global fue mayor al 10-15% reportado en la literatura, diferencia que pudiera estar en relación a la definición de caso.³

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.

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.

CONCLUSIONES

La frecuencia de IFI en el paciente con cáncer durante el episodio de neutropenia y fiebre fue del 14%.

En el 50% de los episodios de IFI la neutropenia fue de ≤ 500 neutrófilos absolutos/mm³.

La duración de la neutropenia al momento de la sospecha clínica de IFI fue con una mediana de 9.5 días.

Las especies de *Candida no albicans* se identificaron con mayor frecuencia en 20 casos (31.7%) predominando *C. tropicalis* con 9 aislamientos (45%);

La mortalidad en estos pacientes fue elevada (16.4%)

AGRADECIMIENTOS

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

Agradezco a la Dra. Blanca Luz Tecuatl por el apoyo brindado en la ampliación de este proyecto de investigación.

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Pittet D, Garbino J. Fungal infections in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 1995;1:369-380.
9. 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-
10. 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.
11. 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.
12. Lucero YA, Brucher 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.
13. 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.
14. 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.
 15. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:569-74.
 16. 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.
 17. 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
 18. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Re*. 1996;9:499–511
 19. 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
 20. 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.
 21. 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.
 22. Blyth C, Chen S, Slavin M, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients.
 23. Viscoti C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by de invasive fungal infection group of the European organization for research and treatment of cancer. *Clin Infect Dis* 1999;28;1071-9.
 24. Comaru AP, Dornelles DR, Medeiros L, et al. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. *BMC Infect Dis* 2006;6:50-7.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
28. 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.
 29. Tuon FF, Costa SF. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev Iberoam Micol* 2008;25;135-40.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Olivares MF, Garduño EE, Pintor IT, et al. Infección por *Fusarium* en pacientes oncológicos no neutropénicos. *An Pediatr* 2007;66(2):191-200.
 33. Meckler G, Lindemulder S. Fever and Neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27;525-44.
 34. Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG). *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
 35. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:123-9.
 36. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005;41:1455-60.

APÉNDICE 1

Infecciones fúngicas invasivas comprobadas:

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 micro-organismo	<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 fúngico endémico^a de esputo o de lavado broncoalveolar. • 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 ≥2 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 paredes de senos paranasales o extensión de la infección a estructuras vecinas, destrucción extensa de 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, anormalidades de LCR en citoquímico y en las 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 hematógena 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*

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 / DOXORRUBICINA 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,	°C

			Politómica	
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 internamiento	Cualitativa, Nominal, Politómica	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, Politómica	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 microorganismo, 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 Intra-hospitalaria	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 para fungemia	Consignado por el médico tratante durante su seguimiento	Cualitativa Nominal, Dicotómica	0: No 1: Si
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 Antifúngico	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|Recaída|

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|

|osteoarticular| |__| 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. Rinosinusitis 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 guilliermondii*

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 guilliermondii*

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.*
guilliermondii 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

ANEXO 2

Tabla 1. Distribución de los casos de cáncer de acuerdo a su tipo histológico en 73 episodios 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 en 73 episodios 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 en 73 episodios 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)
Gram positivos	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 9. Manifestaciones clínicas en 73 episodios de infección fúngica invasiva

Signo/síntoma	Número	Porcentaje (%)	Temperatura (°C)
Hipotermia persistente	13	17.8	35.3 °C (límite:34.3-35.8°C)
Distermias	13	17.8	
Fiebre	22	30.1	
Candidiasis oral	20	27.4	
Esofagitis	5	6.8	
Todos los anteriores	2	2.7	

*La suma de estos porcentajes no suma 100% ya que algunos pacientes pueden haber presentado una o varias manifestaciones clínicas.

TABLA 10. Agente fúngico identificado en los episodios de Infección Fúngica Invasiva

Agente infeccioso	N	%
Candida albicans	15	20.5
Candida no albicans	20	27.4
- C. tropicalis	9	12.3
- C. guillermondi	2	2.7
- C. parapsilosis	2	2.7
- otras	7	9.6
Levaduras sin tipificación	1	1.4
Aspergillus spp.	1	3.2