



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**



**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS**  
**EMERGENTES EN PACIENTES DE UN CENTRO ONCOLÓGICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**INFECTOLOGÍA**

PRESENTA: Dr. Diego Ontañón Zurita

TUTOR DE TESIS: Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez

Ciudad de México, Agosto 2019



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

*Gracias a todos los médicos y maestros por sus enseñanzas ; en especial a la Dra. Patricia Cornejo Juárez por su apoyo y tiempo en la elaboración de este estudio.*

*A la Dra. Patricia Volkow Fernández y las doctoras involucradas en el proceso de diagnóstico y tratamiento de los pacientes oncológicos en el Instituto Nacional de Cancerología.*

*A mis compañeros residentes por su amistad, apoyo y alegría en tantos momentos de los últimos dos años.*

## ÍNDICE

- Resumen
- Marco teórico
- Planteamiento del problema
- Justificación
- Objetivos
- VIII. Método
- IX. Análisis estadístico
- X. Consideraciones éticas
- XI. Resultados
- XII. Discusión
- XIII. Conclusiones
- XIV. Referencias

## RESUMEN

**Introducción.** La incidencia de infecciones fúngicas invasivas (IFI) ha incrementado en las últimas décadas, especialmente en los pacientes oncológicos. Es importante el estudio de este tipo de infecciones por su alta mortalidad. Varios estudios han mostrado una mortalidad que oscila entre 40-80% dependiendo de diversas variables y determinantes. Se ha documentado que en algunos países las IFI causan el mismo o mayor número de muertes que la tuberculosis o malaria.

**Objetivos.** Este estudio tiene como objetivo primario analizar las IFI emergentes (No *Candida* / No *Aspergillus*) , describir la prevalencia de infecciones fúngicas invasivas emergentes en pacientes con diagnóstico oncológico confirmado.

**Metodología.** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, se recopilaron datos del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cancerología. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico probable o probado de infección fúngica invasiva entre el 2005 y 2019.

**Resultados.** De Enero del 2005 a Mayo del 2019, se evaluaron 48 pacientes con diagnóstico oncológico confirmado que hayan sido atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico secundario de infección fúngica invasiva. El 68% de la población eran de sexo masculino, la mediana de edad al diagnóstico de la IFI fue de 42 años. Mas de la mitad de los pacientes estudiados padecían de tumor sólido (54.16%). El 43.7% de los pacientes tenían como comorbilidad agregada infección por VIH (virus inmunodeficiencia humana). El hongo mas prevalente fue *Histoplasma capsulatum* y el sitio de aislamiento mas común fue bronquial. La mortalidad global fue de 33.33%, aunque un 12% de los pacientes tuvieron pérdida en el seguimiento o se atendieron posteriormente en otra institución

### Conclusiones

Nuestro estudio muestra las características de los pacientes con IFI en un centro oncológico y los factores asociados a mortalidad en este grupo; así como las variables relacionadas al huésped y a la infección fúngica.

## MARCO TEÓRICO

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas (IFI) ha incrementado en los últimos años, sin duda una gran parte se debe al adelanto en métodos diagnósticos y mayor acceso a estos mismos. A pesar de estos avances, las IFI siguen siendo altamente mortales, especialmente en paciente con algún tipo de inmunosupresión (enfermedades oncológicas, infección por VIH, entre otras).

Datos publicados en otros países nos muestran a las IFI como causantes de tantas muertes como tuberculosis o malaria en países en vías de desarrollo, como podría ser extrapolado de cierta forma a nuestro país.

Especialmente en nuestro centro oncológico contamos con un gran número de pacientes con infección por VIH, donde en otros estudios se ha publicado la alta incidencia de IFI en este tipo de pacientes. En varios estudios publicados se estima que alrededor de un 25-50% de las muertes en pacientes con infección por VIH son relacionadas a infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, histoplasmosis diseminada o meningitis por *Cryptococcus spp* son altamente mortales en este tipo de pacientes y existen pocos estudios en nuestro país sobre prevalencia, incidencia y mortalidad en infecciones fúngicas invasivas relacionadas al paciente oncológico.

Se conoce que los hongos que comúnmente causan IFI son en mayor porcentaje especies de *Candida* y *Aspergillus*, aunque llama la atención el incremento en el diagnóstico de otros tipos de hongos; que con mayor frecuencia afectan a los pacientes con inmunosupresión.

Actualmente para el diagnóstico de IFI, ya sea posible o probada se pueden usar diferentes herramientas como: cultivo, histopatología, hallazgos radiológicos o pruebas de biología molecular o test de antígeno/anticuerpo. Se conoce que en pacientes oncológicos los tipos de hongos o mortalidad asociada varía dependiendo el centro o país de estudio, pero está comprobado que los pacientes con neoplasia hematológicas presentan con mayor frecuencia IFI comparado con los tumores sólidos. Especialmente el grupo de pacientes receptores de trasplante de médula ósea alogénico poseen una

probabilidad elevada de presentar alguna infección fúngica invasiva en los primeros 100 días.

Nuestro estudio se enfocara a las infecciones fúngicas invasivas en el paciente oncológico, dado a la poca información que se posee en nuestro país y tomando en cuenta la gran cantidad de pacientes que padecen alguna neoplasia (solida o hematológica) se planea describir la epidemiología, características demográficas, mortalidad dependiendo tipo de IFI y factores asociados con mortalidad.

Es de importancia mencionar que en la última década se han duplicado los estudios sobre IFI, en Latinoamérica y especialmente en México existen estudios de corte epidemiológico. En nuestro país es importante dividir las IFI en dos grupos:

- Micosis endémicas
- Infecciones fúngicas oportunistas

Iniciando con las micosis endémicas en nuestro país es imperativo mencionar a la histoplasmosis, siendo este hongo probablemente el mas prevalente en centro y Sudamérica. *Histoplasma capsulatum* es un hongo que vive principalmente en condiciones alcalinas (pH 5-10) y crece en temperatura ambiente. Se encuentra en la tierra (suelo), por lo que en sus inicios se asociaba la infección por este hongo a paciente que trabajaban en granjas, mineros, arqueólogos, etc.

Posteriormente se encontró relación con el excremento de algunas aves, especialmente murciélagos; y con la visita a cuevas o grutas. En México existen varias zonas donde se puede contraer dicha infección por su alta prevalencia. En estudios realizados aproximadamente hace 15 años se encontró un incidencia anual de 0.29 por cada 100,000 habitantes, un número el cual se considera infraestimado por la poca sospecha clínica así como por la cantidad de métodos y recursos diagnósticos disponibles en nuestro país.

La histoplasmosis es considerada una enfermedad definitoria de SIDA, con prevalencia dependiendo del país entre 2-20%. Usualmente se observa en pacientes con menos de 100 CD4+. La presentación pulmonar suele ser la más frecuente, seguida por formas

cutáneas o diseminadas hasta en un 50% de los pacientes. Es importante mencionar que la coinfección con tuberculosis según varios estudios latinoamericanos oscila entre 10 a 20%.

Existen pocos estudios o reportes de caso en pacientes con neoplasias hematológicas o con trasplante de médula ósea. Especialmente al hablar de histoplasmosis tenemos que mencionar el adelanto en la última década en cuanto a métodos diagnósticos con alta sensibilidad y especificidad como pueden ser detección de antígeno urinario o biología molecular (PCR).

La coccidioidomicosis es otra infección fúngica prevalente en varias zonas de nuestro país, principalmente en el norte. Es un hongo dimórfico que está relacionado a ambientes secos (< 600 mm de lluvia anual). En Estados Unidos es más común *coccidioides immitis*, pero en nuestro país es más frecuente *coccidioides posadasii*; aunque clínicamente no es relevante.

En varios estudios la prueba cutánea con coccidioidina reveló una prevalencia entre 5-30%, aunque la mayoría de estos estudios fueron realizados en Norteamérica (principalmente en Estados Unidos). En México se ha demostrado que la mayoría de las infecciones afectan a niños menores de 5 años o adultos mayores de 55 años, aunque existen algunos estudios en pacientes con inmunosupresión; en especial pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

Hasta un 40% de los pacientes infectados desarrollan enfermedad, pero menos del 1% presentan involucro pulmonar con diseminación.

La paracoccidioidomicosis es otra infección fúngica con alto componente endémico, en México existen reportes de casos pero realmente no es una infección poco prevalente. En pacientes migrantes de Sudamérica, especialmente de Brasil y en menor porcentaje de Colombia, Venezuela o Ecuador.

Hablando de infecciones oportunistas las más prevalentes son las infecciones por *Candida* y *Aspergillus*, pero existen otras IFI que han incrementado de forma importantes



en la última década y es el motivo de realizar este estudio en una población en específico (paciente oncológico).

Exceptuando las dos infecciones comentadas previamente, la infección oportunista fúngica invasiva mas prevalente es la criptococosis. Causada por un complejo de basidiomicetos, usualmente estructuras levaduriformes de 2-10 mm de diámetro. En un 95% de los casos esta causado por su serovar *Cryptococcus neoformans*. La criptococosis esta estrechamente relacionada al paciente inmunosuprimido y de manera mundial es la primera causa de meningoencefalitis de origen fúngico. El principal factor de riesgo es la infección por VIH (80% de todos los casos de infección por *Cryptococcus spp*).

En paciente sin infección por VIH, esta infección fúngica se ha observado en pacientes con otro tipo de inmunosupresión y se debe sospechar en pacientes oncológicos recibiendo quimioterapia, receptores de trasplante de médula ósea o pacientes como enfermedades autoinmunes con lupus eritematoso sistémico.

La criptococosis como complicación en pacientes oncológicos es sumamente rara, pero se deben sospechar en formas no usuales; como podría ser involucro pulmonar principalmente o hasta cutáneo. La prevalencia en México (en pacientes con VIH) se ha reportado de hasta 10% y en algunos estudios se ha mostrado como como el cuarto o quinto hongo mayormente aislado en hemocultivos; superando a otros hongos como *Candida glabrata*.

Otro tipo de hongos filamentosos ampliamente descritos en pacientes oncológicos son: Mucormicosis, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Alternaria*, *Trichosporon*, *Geotrichum*, entre otros.

Haciendo énfasis en nuestro estudios, los pacientes hematológicos que presentan neutropenia febril profunda (<100 células) , especialmente los pacientes que continúan en dicha condición por mas de 5 a 7 días el origen infeccioso es hasta en un 10% de carácter fúngico.

Dentro de los hongos filamentosos que vale la pena mencionar, iniciaría como la mucormicosis. Causada por varias especies como *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, entre otras; en varios estudios se ha demostrado que padecer Diabetes Mellitus es el factor de riesgo mas importante. Otro grupo a considerar son los pacientes oncológicos, por ejemplo las guías de diagnóstico y tratamiento europeas mencionan la incidencia de la totalidad de los casos registrados de mucormicosis de hasta un 20% en pacientes con neoplasias hematológicas.

La fusariosis es una IFI importante en paciente inmunosuprimidos, existen 3 especies relevantes en el aspecto clínico: *F.solani*, *F.oxysporum*, *F.verticilloides*. La fusariosis representa un reto diagnóstico y terapéutico; ya que usualmente son resistentes a varios antifúngicos. La fusariosis causa fungemia (>60%) en pacientes inmunosuprimidos, lesiones cutáneas (60-80%) y en menor porcentaje involucro pulmonar o sinusitis.

Investigadores brasileños han mostrados una incidencia acumulada de 5.7 por 1,000 receptores de trasplante de médula ósea, la cual incrementa en pacientes con discordancia en HLA. En varios estudios se ha descrito una presentación trimodal de la fusariosis en pacientes receptores de trasplante de médula ósea (temprana, tardía y mayor a 1 año del trasplante), la infección por *Fusarium* es bien conocida como la segunda causa de infección por hongos filamentosos invasiva en pacientes inmunosuprimidos.

La mortalidad cruda en Latinoamérica se ha reportado en hasta un 66% de los pacientes y en pacientes con dosis altas de esteroides o neutropenia prolongada la mortalidad incrementa hasta el 95% de los pacientes. El éxito y manejo de esta enfermedad depende de una rápida identificación y manejo con altas dosis de anfotericina deoxicolato (> 1.5 mg/kg/día) y en casos de rescate se han reportado combinaciones con otros triazoles (Voriconazol o Posaconazol)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México contamos con un gran número de pacientes oncológicos, se estima en los últimos años que dos de cada 100 000 habitantes de 0 a 17 años fallecen anualmente por un tumor en órganos hematopoyéticos (conformado entre otros, por la leucemia). Entre los jóvenes de 18 a 29 años, mueren tres de cada 100 000 hombres contra dos de cada 100 000 mujeres por esta causa.

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Las alteraciones en las defensas del organismo, bien sean producidas por la propia enfermedad o bien por los tratamientos a los que son sometidos los pacientes, van a provocar un incremento significativo en el riesgo de sufrir.

Las IFI son un grupo importante a estudiar dentro de los pacientes oncológicos, ya que representan un reto diagnóstico y terapéutico; y por su elevada mortalidad en algunos hongos. En especial existe un grupo de IFI, conocidas como infecciones fúngicas emergentes que se han reportado con mayor frecuencia en la última década.

Este grupo de hongos no ha sido estudiado en nuestro país en pacientes oncológicos, consideramos que un conocimiento más amplio en el ámbito epidemiológico, mortalidad y factores de riesgo asociados serviría para mejorar la atención de paciente. Tomando en cuenta el número elevado de pacientes y la gran variedad de neoplasias, nuestro centro podría ser extrapolado a otros lugares del mundo teniendo en cuenta las infecciones fúngicas invasivas de aspecto endémico y oportunista que se presentan en México.

## **JUSTIFICACIÓN**

Se desconocen las características de los pacientes con diagnóstico de infección fúngica invasiva por hongos emergentes en pacientes oncológicos en nuestro país. De igual forma se desconoce la mortalidad de estos pacientes, así como los factores de riesgo asociados a mortalidad

Este estudio permitirá conocer las características y los factores asociados a mortalidad en pacientes oncológicos con diagnóstico de infección fúngica invasiva en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **OBJETIVOS**

### **a. Objetivo general**

- Describir la prevalencia de infecciones fúngicas invasivas emergentes en pacientes con diagnóstico oncológico confirmado

### **b. Objetivos secundarios**

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con infecciones fúngicas invasivas en pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer
- Describir las principales causas de mortalidad en este grupo de pacientes
- Describir y analizar variables como: tipo de hongo aislado, tipo de neoplasia, tratamiento, comorbilidades, método de diagnóstico, entre otras.

## METODOLOGÍA

### Diseño de la investigación

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Cancerología, unidad de tercer nivel de atención, enfocado en prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con diagnósticos oncológicos que no cuentan con ningún otro sistema de atención médica.

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo, transversal, de no intervención. Se recabó la información del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cancerología, así como del laboratorio de microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (en estas instituciones se procesaron algunos estudios de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología) ; se obtuvieron datos demográficos y clínicos, comorbilidades, fecha de diagnóstico de IFI; durante el periodo comprendido entre enero de 2005 a Mayo 2019, la recolección de datos se realizó a través de un formulario.

<b><u>INCLUSIÓN</u></b>	<b><u>EXCLUSIÓN</u></b>
Pacientes mayores de 18 años	Expediente incompleto
Diagnostico de cáncer confirmado por histopatología	Pacientes con infección por <i>Candida spp</i>
Diagnóstico de infección fúngica invasiva probada o posible	Pacientes con infección por <i>Aspergillus spp</i>
Expediente completo	

## Crterios diagnsticos para infecci3n fngica segn EORTC

(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 )

CRITERIOS	DEFINICI3N
<u>Infecci3n fngica probada</u>	<p>-A: Hallazgo histopatol3gico de material est3ril con hifas y reacci3n tisular concordante (necrosis, infiltrado inflamatorio o angioinvasi3n)</p> <p>-B: Cultivo de lquido est3ril con hifas o cultivo positivo de material obtenido mediante procedimiento invasivo (biopsia o cirug3a)</p> <p><b>(Se requiere cumplir con al menos uno, A o B)</b></p>
<u>Infecci3n fngica probable</u>	<p>-A: Criterio del hu3sped</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Historia de neutropenia (&lt;500 neutr3filos totales al diagn3stico)</li> <li>2. Trasplante de c3lulas hematopoy3ticas</li> <li>3. Esteroides (0.3 mg/kg equivalente de prednisona por 3 semanas)</li> <li>4. Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, antagonistas de TNF, anticuerpos monoclonales o an3logos purinas en 90 d3as previos.</li> </ol> <p>-B: Criterio cl3nico</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecci3n de v3as respiratorias (uno de los siguientes) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hallazgo en TAC: lesiones densas, n3dulos, micron3dulos, cavitaci3n, signo del halo y /o aire creciente.</li> </ul> </li> <li>2. Traqueobronquitis <ul style="list-style-type: none"> <li>o Broncoscop3a con úlceras, n3dulos, pseudomembranas, placas y/o escaras.</li> </ul> </li> <li>3. Infecci3n naso-sinusal <ul style="list-style-type: none"> <li>o TAC con ocupaci3n de senos paranasales y dolor agudo, úlcera nasal con escara negra, afecci3n ósea por imagen o cl3nica</li> </ul> </li> <li>4. Infecci3n de SNC. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Lesi3n focal o reforzamiento men3geo en imagen</li> </ul> </li> </ol> <p>C. Criterio micol3gico:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Examen directo con hifas</li> <li>2. Cultivo (+) con desarrollo de uno de los hongos establecidos</li> <li>3. Galactomanano (+)</li> </ol> <p><b>(Requiere cumplir con A, B y C)</b></p>

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis e interpretación de datos se realizó por estadística descriptiva, empleando medidas de tendencia central. Como pruebas estadísticas, se utilizaron pruebas de Chi cuadrada para las variables categóricas o U de Mann Whitney para las variables continuas. Se realizó un modelo de regresión logística bivariado para identificar los factores relacionados con mortalidad, considerando un valor de  $p < 0.1$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete SPSS Windows.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se siguieron los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki, a partir de su última revisión (2013) y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. La presente tesis se llevó a cabo de acuerdo con las normas marcadas por la CIOMS y lo regulado por las Buenas Prácticas Clínicas. Riesgo de la investigación: Investigación con riesgo mínimo.



## RESULTADOS

De Enero del 2005 a Mayo del 2019, se encontraron 48 pacientes oncológicos con diagnóstico probable o probado de IFI emergente en el Instituto Nacional de Cancerología de acuerdo a los criterios de elegibilidad.

De los 48 pacientes estudiados un 68% eran del sexo masculino (33 pacientes), dentro de los cuales la media de edad era de  $42.5 \pm 14.7$ . Aproximadamente 2/3 de la población eran originarios del área metropolitana (Ciudad de México y Estado de México). Un 35.5% de los pacientes estudiado laboraban en una ocupación determinada como de alta riesgo (trabajadores de la salud, construcción o jardinería).

Se dividieron los tipos de neoplasia en: tumores sólidos, neoplasia hematológicas o mixto; donde se encontró un 54.6% de los pacientes con algún tumor sólido siendo el mas frecuente el sarcoma de Kaposi. Un 43.5% de los pacientes tenían una neoplasia hematológica siendo el Linfoma no Hodgkin y Leucemia mieloide aguda como las neoplasias hematológicas más prevalentes.

Se analizaron varias comorbilidades como: tabaquismo en 43.75% de los pacientes, consumo de alcohol en 45.83% y Diabetes Mellitus en un 16.6% de la población. Un 43.75% (mayormente en el grupo de neoplasias hematológicas) presentaron por lo menos un episodio de fiebre o neutropenia en los últimos 6 meses previo al diagnóstico de infección fúngica invasiva emergente. Únicamente 3 pacientes que representan un 6.35% de la población total fue sometido a trasplante de médula ósea y en todos los casos fue de tipo alogénico.

Se analizó el estado de la neoplasia al momento del diagnóstico de la IFI y se observó que el 47.92% de los pacientes tenían un recién diagnóstico oncológico (menor a 6 meses), un 18.75% se presentaron en enfermedad estable, el 25% en estado de progresión de la enfermedad y un 8.33% en recaída. Llama la atención que un 43.75% de los pacientes no habían recibido quimioterapia previa a diagnóstico de la IFI.

Uno de los grupos importantes de estudio fueron la población con infección por VIH, en este estudio un 43.75% de los pacientes estaban infectados de VIH. En nuestra institución

al momento del diagnóstico de la IFI la mediana de CD4+ fue de 98 células, con un 71.43% de los pacientes con carga viral > 100,000 copias. Mas de la mitad (57.14%) de los pacientes utilizaban un esquema con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa al diagnóstico de la IFI. (Tabla 1).

**Tabla 1. Características demográficas**

<b>Características</b>	<b>N%</b>	<b>N= 48 (100%)</b>
<b>Masculino</b>		33 (68%)
<b>Edad* (años)</b>		42.25 ± 14.7
<b>Estado de procedencia</b>		
	Ciudad de México	26 (54.1%)
	Estado de México	6 (12.5%)
	Morelos	5 (10.4%)
	Otros	11 (23%)
<b>Ocupación</b>		
	Alto riesgo <sup>&amp;</sup>	17 (35.5%)
	Bajo riesgo	31 (64.5%)
<b>IMC* (kg/m<sup>2</sup>)</b>		23.15 ± 3.78
<b>Tabaquismo</b>		21 (43.75%)
<b>Alcoholismo</b>		22 (45.83%)
<b>Diabetes Mellitus</b>		8 (16.6%)
<b>Fiebre y neutropenia</b>		21 (43.75%)
<b>Tipo de Neoplasia</b>		
	Hematológica	21 (43.75%)
	LAL	2 (4.17%)
	LMA	7 (14.58%)
	LNH	7 (14.58%)
	LH	3 (6.25%)
	Anemia aplásica	1 (2.08%)
	Leucemia Linfoma	1 (2.08%)
	Tumor sólido	26 (54.16%)
	Sarcoma de Kaposi	16 (33.33%)
	Mama	5 (10.42%)
	Estómago	1 (2.08%)
	Colón	1 (2.08%)
	Sarcoma	1 (2.08%)
	Pulmón	1 (2.08%)
	Timoma	1 (2.08%)
	Mixto <sup>∞</sup>	1 (2.08%)
<b>Estado de Neoplasia al diagnóstico de IFI</b>		
	Recién diagnóstico	23 (47.92%)

	Progresión	12 (25%)
	Recaída	4 (8.33%)
	Enfermedad estable	9 (18.75%)
	<b>Trasplante de medula ósea<sup>α</sup></b>	3 (6.35%)
	<b>Antibiótico previo a IFI</b>	32 (66.67%)
	<b>Quimioterapia previa a IFI</b>	27 (56.25%)
	<b>VIH</b>	21 (43.75%)
	<b>Año de Diagnóstico</b>	
	2004-2014	6 (28.5%)
	2015-2019	15 (71.4%)
	<b>CD4 al diagnóstico*</b>	
	<50	10 (47.62%)
	51-199	9 (42.86%)
	>200	2 (9.52%)
	<b>Carga viral al diagnóstico</b>	
	<99 999	6 (28.5%)
	>100 000	15 (71.43%)
	<b>Tratamiento al diagnóstico</b>	
	NNTRI	12 (57.14%)
	IP	1 (4.76%)
	INSTI	7 (33.3%)
	No inició	1 (4.76%)
	<b>Número de esquemas</b>	
	1	16 (80%)
	2	3 (15%)
	3 o más	1 (5%)
	<b>Último tratamiento corroborado</b>	
	NNTRI	9 (42.85%)
	IP	2 (9.52%)
	INSTI	9 (42.85%)
	No inició	1 (4.76%)
	<b>CD4 actuales*</b>	
	<50	--- (0%)
	51-199	7 (38.89)%
	>200	11 (61.11%)
	<b>Carga viral actual</b>	
	Indetectable (<40)	17 (94.4%)
	Detectable (>41)	1 (5.56%)

\* Media ± Desviación Estándar (DE)

& Jardinería , construcción y personal de la salud

∞ Sarcoma de Kaposi + LNH / <sup>α</sup> Alogénico

En la tabla 2 se muestra el análisis realizado en relación a la infección fúngica invasiva, donde principalmente se estudió el tipo de infección fúngica (probable o probada), etiología, sitio de aislamiento, síntomas mas prevalentes, hallazgos por TC (tomografía computarizada), tratamiento empleado de primera o segunda elección, presencia de lesión renal aguda y hepatotoxicidad por fármacos, hospitalización y necesidad de estancia en el área de cuidados intensivos relacionado a IFI y estado actual.

Mas de 90% de los pacientes se les realizó el diagnóstico de IFI posterior al año 2011. El 41.67% de los pacientes presentaron una infección fúngica probable según los criterios de la EORTC previamente descritos.

El hongo mas prevalente en este estudio fue *Histoplasma capsulatum* al presentarse en 21 pacientes (43.75%), seguido de coccidioidomicosis (10.42%) y mucomicosis (6.25%). El aislamiento fúngico se realizó en muestras bronquiales y médula ósea principalmente (en conjunto 54.58%), es interesante que existió un 16.67% de los pacientes con 2 o mas sitios de aislamiento del mismo hongo lo cual es compatible en muchos casos con diseminación.

Dentro del cuadro clínico alrededor de 2/3 de los pacientes presentaron fiebre, seguido de síntomas respiratorios en un 27.08% y gastrointestinales en un 25%. Hasta un 10% de los pacientes no presentaron síntomas al diagnóstico de la IFI (principalmente en el grupo de pacientes con VIH).

Existieron varios hallazgos documentados en los pacientes que se les realizo TC, en varios pacientes se presentaron 2 o mas hallazgos. Dentro de los hallazgos mas comunes se encuentran: nódulos pulmonares, hepatoesplenomegalia , adenopatías múltiples y patrón micronódulos. En 8 pacientes no se encontró información o hallazgos útiles mediante este estudio de imagenología.

El tratamiento antifúngico inicial fue anfotericina B deoxicolato en un 45.83%, seguido de itraconazol (25%) y fluconazol (12.5). Hasta un 16.67% de los pacientes presentaron lesión renal aguda y 12.5% datos de hepatotoxicidad relacionada a los antifúngicos.

Un 64.58% requirieron hospitalización por causa de la IFI o ya estaban hospitalizados al diagnóstico, con una media de estancia hospitalaria de 26.6 días. Únicamente 2 pacientes requirieron ingreso al área de cuidados intensivos.

La mortalidad por cualquier causa en este estudio fue del 33.33%, en la actualidad un 54.17% de los pacientes estudiados siguen vivos (respuesta completa o parcial) y un 12.49% de los pacientes se perdieron en el seguimiento o se atienden actualmente en otra institución.

**Tabla 2. Análisis relacionado a la infección fúngica invasiva**

<b>Características</b>	<b>N%</b>	<b>N= 48 (100%)</b>
<b>Año de diagnóstico</b>		
	2005-2010	4 (8.32%)
	2011-2015	24 (50%)
	2026-2019	20 (41.68%)
<b>Tipo de infección</b>		
	Probable	20 (41.67%)
	Probada	28 (58.33%)
<b>Etiología</b>		
	<i>Mucor/Rhizopus sp.</i>	3 (6.25%)
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	21 (43.75%)
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	7 (14.58%)
	<i>Coccidioides immitis</i>	5 (10.42%)
	Otras*	12 (25%)
	Mixta <sup>&amp;</sup>	1 (2.08%)
<b>Aislamiento</b>		
	Bronquial	16 (33.33%)
	Sangre	7 (14.58%)
	Líquido cefalorraquídeo	3 (6.25%)
	Ganglio linfático	3 (6.25%)
	Médula ósea	15 (31.25%)
	Intestino	1 (2.08%)
	Senos paranasales	1 (2.08%)
	Otros <sup>∞</sup>	2 (4.16%)
	Mixto	8 (16.67%)
<b>Síntomas</b>		
	Fiebre	30 (62.5%)
	Respiratorios	13 (27.08%)
	Gastrointestinales	12 (25%)
	Neurológicos	9 (18.7%)
	Constitucionales	3 (6.25%)

	Dermatológicos	4 (8.33%)
	Ninguno	5 (10.42%)
<b>Hallazgos por Tomografía</b>		
	Nódulos pulmonares	14 (29.16%)
	Consolidación	3 (6.25%)
	Vidrio despulido	5 (10.42%)
	Patrón micronodular	8 (16.67%)
	Derrame pleural	7 (14.58%)
	Cavitación pulmonar	2 (4.16%)
	Árbol en gemación	3 (6.25%)
	Colitis	2 (4.16%)
	Adenopatías	7 (14.58%)
	Pansinusitis	4 (8.33%)
	Hepatoesplenomegalia	10 (20.83%)
	Ninguno	8 (16.67%)
	No se realizo tomografía	2 (4.16%)
<b>Tratamiento Antifúngico inicial</b>		
	Anfotericina B deoxicolato	22 (45.83%)
	Anfotericina B liposomal	4 (8.33%)
	Fluconazol	6 (12.5%)
	Voriconazol	3 (6.25%)
	Itraconazol	12 (25%)
	Posaconazol	1 (2.08%)
<b>Segundo Antifúngico</b>		
	Anfotericina B deoxicolato	1 (2.08%)
	Voriconazol	1 (2.08%)
	Trimetroprim/ Sulfametoxazol	1 (2.08%)
	Fluconazol	10 (20.83%)
	Itraconazol	10 (20.83%)
	No requirió	25 (52.08%)
<b>Lesión Renal Aguda</b>		8 (16.67%)
<b>Hepatotoxicidad</b>		6 (12.5%)
<b>Hospitalización</b>		31 (64.58%)
	Días de estancia	26.61±15.69
<b>Unidad de cuidados intensivos por IFI</b>		2 (4.16%)
<b>Estado Actual</b>		
	Vivo con respuesta completa	20 (41.67%)
	Vivo con respuesta parcial	6 (12.5%)
	Muerto por IFI	3 (6.25%)
	Muerto por neoplasia	10 (20.83%)
	Muerto por otra causa	3 (6.25%)
	Pérdida en el seguimiento	4 (8.33%)
	Se atiende en otro lugar	2 (4.16%)

\* *Fusarium sp.*, *Penicillium sp.*, *Acremonium sp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Geotrichum sp.*, *Pneumocystis jiroveci*, *Trichosporon asahii*.

& *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*

∞ Piel y hueso

Se realizó análisis univariado y multivariado para evaluar factores de riesgo asociados a mortalidad. Como se describió previamente se utilizó un valor de  $p < 0.1$  como significativo. En este estudio se muestra en el análisis multivariado (estadísticamente significativo) a la hospitalización y estado de la neoplasia al diagnóstico de IFI como factor asociado a mortalidad con OR respectivamente de 18.33 y 12.34.

**Tabla 3. Análisis multivariado para mortalidad**

Características		Vivos n= 31 n (%)	Muertos n= 17 n (%)	Univariado	
				OR (95% CI)	p
<b>Género</b>				0.49 (0.11-2.12)	0.336
	Femenino	8 (25.8)	7 (41.2)		
	Masculino	23 (74.2)	10 (58.8)		
<b>Edad*</b>		40.96 ± 11.45	44.58 ± 15.30		0.420
	> 50 años	9 (29)	5 (29.5)	1.01 (0.21-4.38)	1.00
	< 50 años	22 (71)	12 (70.5)		
<b>Ocupación</b>				4.4 (0.53-53.34)	0.166
	Alto riesgo	2 (6.5)	4 (23.6)		
	Bajo riesgo	29 (93.5)	13 (76.4)		
<b>Estado de neoplasia al diagnóstico</b>				5.95 (1.34-27.22)	0.009
	Progresión o recaída	6 (19.4)	10 (58.8)		
	Otros	25 (80.6)	7 (41.2)		
<b>Tabaquismo</b>				1.2 (0.31-4.7)	0.768
	Si	13 (41.9)	8 (47.1)		
	No	18 (58.1)	9 (52.9)		
<b>Alcoholismo</b>				0.34 (0.07-1.39)	0.132
	Si	17 (54.8)	5 (29.5)		
	No	14 (45.2)	12 (70.5)		
<b>VIH</b>				0.58 (0.14-2.28)	0.544
	Si	15 (48.4)	11 (64.7)		
	No	16 (51.6)	6 (35.3)		
<b>Diabetes Mellitus</b>				3.8 (0.61-28.27)	0.111
	Si	3 (9.7)	5 (29.5)		
	No	28 (90.3)	12 (70.5)		
<b>Fiebre y neutropenia</b>				2.52 (0.65-10.48)	0.140
	Si	11 (35.5)	10 (58.8)		

	No	20 (64.5)	7 (41.2)		
<b>Antibiótico previo</b>					
	Si	18 (58)	14 (82.3)	3.37 (0.7-21.5)	0.116
	No	13 (42)	3 (17.7)		
<b>Neoplasia</b>					
	Hematológica	11 (35.5)	10 (59)	2.59 (0.65-10.48)	0.140
	Tumor sólido	20 (64.5)	7 (41)		
<b>Tipo de IFI</b>					
	Probada	17 (55)	11 (65)	1.5 (0.38-6.27)	0.555
	Probable	14 (45)	6 (35)		
<b>Etiología IFI</b>					
	Filamentosos	29 (93.5)	13 (76.5)	0.22 (0.01-1.85)	0.166
	Levaduras	2 (6.5)	4 (23.5)		
<b>Quimioterapia previa IFI</b>					
	Si	15 (48.4)	12 (70.6)	2.56 (0.62-11.4)	0.223
	No	16 (51.6)	5 (29.4)		
<b>Lesión renal aguda</b>					
	Si	3 (9.7)	5 (29.4)	3.88 (0.61-28.27)	0.111
	No	28 (90.3)	12 (70.6)		
<b>Hepatotoxicidad</b>					
	Si	3 (9.7)	3 (17.7)	2.0 (0.23-16.69)	0.651
	No	28 (90.3)	14 (82.3)		
<b>Hospitalización</b>					
	Si	16 (51.6)	15 (88.2)	7.03 (1.23-70.93)	0.013
	No	15 (48.4)	2 (11.8)		
<b>Días de estancia hospitalaria*</b>		23.43 ± 12.29	30.00 ± 18.56		0.251

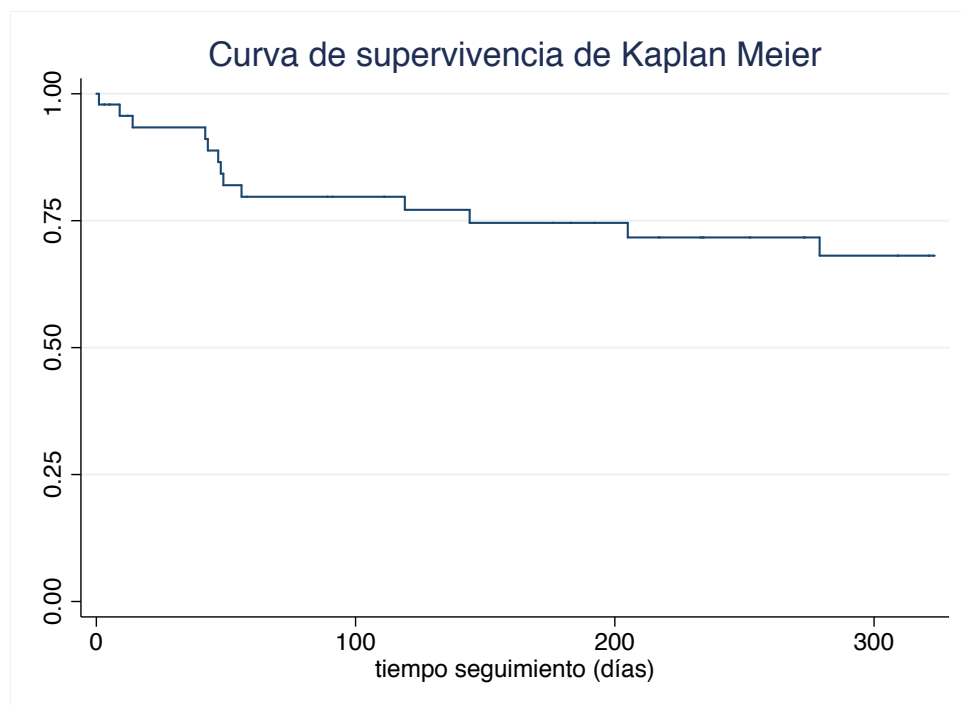
\* Media ± Desviación Estándar (DE)



**Tabla 4. Análisis multivariado para mortalidad**

Características	Multivariado	
	OR (95% CI)	<i>p</i>
Diabetes Mellitus	1.41 (0.16 – 11.78)	0.748
Fiebre y Neutropenia	0.18 (0.14 – 2.45)	0.201
Antibiótico previo	2.60 (0.21 – 31.62)	0.452
Neoplasia hematológica	1.41 (0.18 – 10.98)	0.739
Levadura vs Filamentoso	0.39 (0.06 – 2.42)	0.313
Hospitalización	18.33 (1.56 – 214.77)	0.021
Estado al diagnóstico	12.34 (1.41 – 107.91)	0.023

Las curvas de Kaplan – Meier de supervivencia muestran que la mayoría de los pacientes que fallecían lo hacían dentro de los primeros 50 a 70 días. Este hallazgo nos indica que el hecho de presentar una IFI debe de ser diagnosticado y tratado con premura para incrementar la posibilidad de supervivencia.



## DISCUSIÓN

Diversos estudios han analizado la prevalencia y características de IFI en la población mexicana, pero no existen estudios para evaluar este tipo de infecciones en pacientes oncológicos y en especial la infecciones fúngicas emergentes. En nuestro estudio de primera instancia muestra que la mayoría de este tipo de infecciones fueron diagnosticadas de 8 años a la fecha, lo cual nos podría mostrar indirectamente el avance en métodos y sospecha diagnóstica en los últimos años.

Es importante mencionar que el subgrupo de pacientes con infección por VIH es muy prevalente en este estudio (43.75%), por lo cual es probable que la histoplasmosis sea el microorganismo fúngico más común. Existen infecciones fúngicas como la criptococosis, mucormicosis y la coccidioidomicosis que ocupan un lugar importante y que deben ser sospechadas si el cuadro clínico es compatible.

En la mayoría de los estudios realizados en otros países las neoplasias de origen hematológico ocupan el primer lugar dentro del tipo de neoplasia asociada a IFI, en nuestro estudio contamos con un número elevado de pacientes con sarcoma de Kaposi (considerado como tumor sólido), por lo cual el tipo de neoplasia está invertido teniendo en cuenta los reportes y estudios publicados en pacientes oncológicos.

Una de las fortalezas de nuestro estudio radica en el alto porcentaje de pacientes con IFI probada (58.33%) siguiendo los criterios establecidos por la EORTC. El sitio de aislamiento más frecuente discrepa de otros estudios publicados, en nuestra cohorte los aislamientos provenientes de médula ósea y bronquial son los más frecuentes; a diferencia de otros estudios en México donde el aislamiento en sangre es más prevalente.

Alrededor del 60% de los pacientes se presentaban con fiebre y un porcentaje alto padecían síntomas respiratorios o gastrointestinales en este tipo de infecciones. Más de 90% de los pacientes se les realizó tomografía computarizada de tórax y abdomen donde podemos observar que los hallazgos más frecuentes fueron la presencia de nódulos pulmonares, derrame pleural, hepatoesplenomegalia o adenopatías múltiples. En este apartado es importante mencionar que el 16.67% de los pacientes no tuvieron hallazgos significativos en la TC.

En comparación con otros estudios la anfotericina B deoxicolato fue el fármaco antifúngico más usado de primera elección, seguido por el Itraconazol.

El punto más relevante del estudio fue la mortalidad total (33.33%) de los pacientes, aunque como ya se ha mencionado un 12% de los pacientes se perdieron en el seguimiento o se atendieron posteriormente en otra institución. La mortalidad total es relativamente baja comparada con otros estudios, lo cual en este trabajo se podría explicar por el alto número de pacientes con infección por VIH y el abordaje exhaustivo que se realiza en este tipo de pacientes por el área de infectología del Instituto Nacional de Cancerología.

En este estudio se muestra en el análisis multivariado (estadísticamente significativo) a la hospitalización y estado de la neoplasia al diagnóstico de IFI como factor asociado a mortalidad con OR respectivamente de 18.33 y 12.34.

Como muestra la curva de Kaplan – Meier la mayoría de los pacientes que fallecían por IFI lo hacían en los primeros 50 a 70 días del diagnóstico, lo cual es importante para entender que este tipo de infecciones requieren un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el tamaño de la muestra, haber sido realizado únicamente en un centro oncológico en México (por lo cual es difícilmente extrapolable a otras instituciones), el alto número de pacientes con VIH y la necesidad de procesamiento de muestras en otras instituciones.

## CONCLUSIONES

- En la última década ha habido un incremento en IFI denominadas como emergentes (No *Candida* / No *Aspergillus*) debido en gran parte a los avances en métodos diagnósticos y técnicas de identificación. En nuestro estudio mostramos a 48 pacientes con diagnóstico de IFI emergente en pacientes oncológicos en un lapso de 14 años.
- Existe en este estudio un gran porcentaje de pacientes con infección por VIH (43%) , tomando al sarcoma de Kaposi como neoplasia mas prevalente en este grupo de pacientes.
- En el total de los pacientes la histoplasmosis fue la IFI mas común, seguida por criptococosis, mucormicosis y coccidioidomicosis.
- En este estudio se muestra en el análisis multivariado (estadísticamente significativo) a la hospitalización y estado de la neoplasia al diagnóstico de IFI como factor asociado a mortalidad con OR respectivamente de 18.33 y 12.34.

## REFERENCIAS

1. Sifuentes-Osornio, J., Corzo-León, D. E., & Ponce-de-León, L. A. (2012). *Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. Current Fungal Infection Reports*, 6(1), 23–34.
2. Bitar, D.; Lortholary, O.; Strat, Y.L.; Nicolau, J.; Coignard, B.; Tattevin, P.; Che, D.; Dromer, F. Population-based analysis of invasive fungal infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20, 1149–1155.
3. Perfect, J.R. The impact of the host on fungal infections. *Am. J. Med.* 2012, 125, S39–S51. [
4. Paramythiotou, E.; Frantzeskaki, F.; Flevari, A.; Armaganidis, A.; Dimopoulos, G. Invasive fungal infections in the ICU: How to approach, how to treat. *Molecules* 2014, 19, 1085–1119.
5. Neofytos, D.; Horn, D.; Anaissie, E.; Steinbach, W.; Olyaei, A.; Fishman, J.; Pfaller, M.; Chang, C.; Webster, K.; Marr, K. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: Analysis of multicenter prospective antifungal therapy (PATH) Alliance registry. *Clin. Infect. Dis.* 2009, 48, 265–273.
6. De Pauw, B.; Walsh, T.J.; Donnelly, J.P.; Stevens, D.A.; Edwards, J.E.; Calandra, T.; Pappas, P.G.; Maertens, J.; Lortholary, O.; Kauffman, C.A.; 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) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.* 2008, 46, 1813–1821.
7. Aranda-Audelo M; Rivera Martinez N;E Corzo León DE; Characteristics of Invasive Fungal Infections among HIV Individuals from an Indigenous Origin in Mexico, *J Fungi (Basel)*. 2018 Sep 9;4
8. Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R., & Denning, D. (2017). Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal of Fungi*, 3(4), 57.
9. Ruhnke, M., Behre, G., Buchheidt, D., Christopeit, M., Hamprecht, A., Heinz, W., Wolf, H.-H. (2018). Diagnosis of Invasive Fungal Diseases in Haematology and

Oncology. 2018 Update of the Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Mycoses*.

10. Corzo-León, D.E.; Armstrong-James, D.; Denning, D.W. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses* 2015, *58*, 34–44.
11. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Available online: <http://www.beta.inegi.org.mx>
12. Limper, A.H.; Adenis, A.; Le, T.; Harrison, T.S. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect. Dis.* 2017, *17*, e334–e343.
13. Merrick, S.T.; Joseph, P.M.; Aberg, J.A.; Gonzalez, C.J.; Hoffmann, C.J.; Fine, S.M. Management of Iris Guideline. *AIDS Inst Clin Guidel.* 2017.
14. Ponce, P.; Muñoz, R.; Stival, M. Pueblos indígenas, VIH y políticas públicas en Latinoamérica: Una exploración en el panorama actual de la prevalencia epidemiológica, la prevención, la atención y el seguimiento oportuno. *Salud Colect.* 2017, *13*, 537–554.
15. Negin, J.; Aspin, C.; Gadsden, T.; Reading, C. HIV among indigenous peoples: A review of the literature on HIV-related behaviour since the beginning of the epidemic. *AIDS Behav.* 2015, *19*, 1720–1734.
16. Hernández-Rosete, D.; García, O.M.; Bernal, E.; Castañeda, X.; Lemp, G. Migration and ruralization of AIDS: Reports on vulnerability of indigenous communities in Mexico. *Rev. Saude Publica* 2008, *42*, 131–138.