



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 3 AÑOS

PRESENTA:

DRA. MARIA FERNANDA HERNÁNDEZ LOZADA

TUTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

ASESORES METODOLOGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**





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.

**“DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE
INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 3 AÑOS”**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO**

**FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLOGÍCO**

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. MARCO TEÓRICO	1
2.1 Antecedentes.	1
2.2 Epidemiología y estadísticas.	2
2.3 Factores de Riesgo.	3
2.4 Diagnóstico	4
2.4.1 Microscopía directa y cultivos	4
2.4.2 Biomarcadores micóticos	4
2.4.3. Métodos moleculares	5
2.4.4 Diagnóstico radiológico	5
2.5 Tratamiento.	5
2.6 Antecedentes.	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	9
3.1 Pregunta de Investigación.	9
4. JUSTIFICACIÓN.	9
5. OBJETIVOS.	10
6. MATERIAL Y MÉTODOS.	10
7. TAMAÑO DE MUESTRA.	14
8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	14
9. ASPECTOS ÉTICOS.	14
10. RESULTADOS.	16
11. DISCUSIÓN.	27
12. CONCLUSIONES.	30
13. BIBLIOGRAFÍA.	31
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	33
15. ANEXOS.	34

1. RESUMEN

Antecedentes: La Infección Fúngica Invasiva (IFI) representa un problema de salud pública en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en aquellos con enfermedad oncológica de base, con una mortalidad considerable.

Objetivo: Describir las características clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con cáncer y diagnóstico de IFI.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, mediante la revisión de expedientes de pacientes pediátricos con cáncer y diagnóstico de IFI, atendidos durante 2019-2021. Se obtuvo información de variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, tratamiento profiláctico y definitivo (antibiótico y antimicótico) y tiempo de estancia hospitalaria. En el análisis estadístico se obtuvieron porcentajes, medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartil) de acuerdo a prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov.

Resultados: Se analizaron 45 pacientes con cáncer e IFI, 53.3% niños, media de edad 8.7 ± 5.1 años, 57.8% con neoplasia hematológica, frecuentemente leucemia linfoblástica aguda (33.3%), fase de quimioterapia 48.9% con inducción a la remisión, catéter venoso central (28.9%), catéter puerto 11.1%, 35.6% con neutropenia severa o profunda, 20% con neutropenia >10 días, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica 22.2%. En cultivos se reportó *C. albicans* (46.7%) y *C. glabrata* (20%) principalmente, empleando profilaxis antifúngica (11.1%) con fluconazol o itraconazol y tratamiento dirigido (44.4%), principalmente con fluconazol (33.3%) o caspofungina (6.7%). No encontramos pacientes con Aspergilosis invasiva durante esta publicación.

Conclusiones: En el paciente inmunocomprometido es fundamental realizar un seguimiento estricto para identificar oportunamente infecciones oportunistas y disminuir las complicaciones.

Palabras clave: Infección fúngica invasiva, cáncer, inmunocompromiso.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer infantil es la principal causa de muerte entre 0-19 años. Los tipos de cáncer más frecuentes en este grupo son las leucemias, linfomas y tumores del sistema nervioso central.¹ En países con altos ingresos la sobrevida es mayor al 80%, por otra parte, en países de ingresos medios o bajos, la sobrevida alcanza 20%.¹

Las infecciones constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos. Los eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a la quimioterapia son las complicaciones más frecuentes.²

Las infecciones bacterianas predominan en los primeros 7 a 10 días de inicio de la fiebre y neutropenia, al persistir la neutropenia son cada vez más frecuentes las infecciones fúngicas.

Las infecciones fúngicas invasivas (IFIS) deben ser consideradas cuando el paciente permanece febril al menos 96 horas después de haber iniciado un tratamiento antimicrobiano adecuado, sin haberse encontrado un foco evidente, y deben buscarse de manera intencionada ya que la enfermedad fúngica diseminada es un factor de riesgo para muerte.

2.2 Epidemiología y estadísticas.

El cáncer en México se encuentra entre las principales causas de mortalidad en los grupos de 1 a 4 años y de 5 a 14 años de edad. En el primer grupo, las neoplasias malignas ocuparon el quinto lugar en el año 2006 y para el grupo de 5 a 9 años de edad, el cáncer fue la principal causa de muerte en el periodo de 2006 a 2012.

Se estima que en nuestro país se diagnostican cada año alrededor de 7,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, con una incidencia acumulada entre 2008 y 2013 de 9.4 por cada 100,000 habitantes que se encontraban afiliados al seguro popular. De acuerdo con el Sistema Nacional de Información de Salud (SINAIS) y el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED), cada año mueren cerca de 2,000 niños a causa de esta enfermedad.^{5, 22}

El tipo de cáncer con mayor número de casos diagnosticados fue la leucemia y entre ellas la linfoblástica aguda, seguido de otros tipos de cáncer, neoplasias del sistema nervioso central, Linfoma no Hodgkin, cáncer tiroideo, Linfoma de Hodgkin, cáncer testicular y cáncer renal.²²

En cuanto a las infecciones ocasionadas por la inmunosupresión que tiene este grupo de pacientes, dentro de las que han tenido un aumento en las últimas décadas son las infecciones de origen fúngico. Los agentes más frecuentes de micosis oportunistas con *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* spp., y son responsables de 37% de las infecciones micóticas en trasplantados y de 43% de las muertes por micosis en estos pacientes.⁶

La incidencia de aspergilosis invasiva se ha elevado de 6 a 15% en una década, sobre todo, en la fase de neutropenia y la sobrevida en estos pacientes con aspergilosis es 7% a un año.²²

Candida, tradicionalmente *C. albicans* es el principal patógeno, responsable de 59% de las septicemias a nivel mundial y de 45% en Latinoamérica.

La edad de distribución de los pacientes con infecciones fúngicas difiere de la edad de los pacientes oncológicos. La mayor proporción de niños son adolescentes mayores de 13 años (47%), y los niños menores de 3 años representan el 8%.¹⁵

En pacientes que contaban con diagnóstico de leucemia linfocítica o mielocítica eran más propensos a ser infectados por hongos a los pacientes que tenían tumores sólidos, siendo entre ellos los diagnosticados con leucemia linfocítica, los que más riesgo tienen de desarrollar infecciones fúngicas diseminadas.⁸

2.3 Factores de Riesgo.

Existen múltiples factores de riesgo que se asocian a infecciones por hongos en pacientes inmunocomprometidos.

Los factores de riesgo que se asocian al huésped son ¹⁷:

- Neutropenia <500 neutrófilos/mm³ por >10 días.
- Fiebre persistente de >38°C o hipotermia <36°C, con cualquiera de las siguientes condiciones predisponentes: neutropenia prolongada (>10) días en los últimos 60 días, uso reciente de inmunosupresores en los últimos 30 días, invasión micótica probada o probable durante el episodio previo de neutropenia, tener VIH/SIDA.
- Signos y síntomas de enfermedad injerto contra huésped
- Uso prolongado de corticoesteroides (>3 semanas) en los últimos 60 días.

Los factores de riesgo de acuerdo con la clínica son:

- Infección aguda de las vías respiratorias inferiores:
 - Mayores: Nuevas imágenes en un estudio de tomografía de tórax como signo de halo, cavidad con área de consolidación.
 - Menores: Síntomas de infección de tracto respiratorio inferior como tos, rinorrea, exploración física alterada o frote pleural, cualquier otro infiltrado que no cumpla como criterio mayor.
- Infección sinonasal:
 - Mayores: datos radiológicos sugestivos de invasión infecciosa en senos paranasales (erosión de las paredes de los senos paranasales, inflamación periorbitaria, sensibilidad maxilar, extensión de infección a tejidos contiguos, destrucción extensa de la base del cráneo).
 - Menores: Síntomas sugestivos de infección de vías respiratorias superiores (descarga nasal, constipación nasal), úlcera nasal, lesiones necróticas o perforación del paladar blando.
- Infecciones del sistema nervioso central:
 - Mayores: Evidencias radiológicas que sugieren infección del sistema nervioso central (mastoiditis u otros sitios contiguos parameningeos, empiema extradural, lesión intraparenquimatosa del cerebro o de la médula espinal)
 - Menores: convulsiones focales, hemiparesia y afección de nervios craneales, cambios en el estado de alerta, datos de irritación meníngea, anomalías en el líquido cefalorraquídeo (siempre que sea negativo para otros microorganismos).
- Presencia de lesiones papulares o nodulares sin ninguna otra explicación, hallazgos intraoculares sugestivos de coriorretinitis fúngica hemorrágica o endoftalmitis.
- Abscesos periféricos en forma de diana (lesiones en ojo de buey) en el hígado y/o el bazo por estudios de imagen.
- Niveles elevados de fosfatasa alcalina en suero

2.4 Diagnóstico

Realizar el diagnóstico de las IFI no siempre es sencillo ya que los signos y síntomas que se presentan no son específicos y la fiebre puede ser el último síntoma. La mortalidad siempre es muy elevada y se ve influenciada por el tipo de hongo, el lugar de la infección y si existe la presencia de inmunosupresión. Es por esto que se debe considerar el tipo de cáncer, el esquema de quimioterapia, la presencia neutropenia profunda por más de 10 días, los hallazgos clínicos y radiológicos junto con las pruebas de microscopía directa, cultivos y biología molecular.⁵

2.4.1 Microscopía directa y cultivos

La microscopía directa con histopatología y el cultivo son el estándar de oro para el diagnóstico de IFI. El examen directo es menos sensible que el cultivo, por lo que un resultado negativo no descarta la infección. La demostración de una hifa septada en la expectoración de un paciente inmunocomprometido sugiere de infección por *Aspergillus* o *Fusarium*. La presencia de hifas no septadas sugiere el diagnóstico de mucormicosis.⁴ La realización de la tinción de tinta china en líquido cefalorraquídeo es útil para diagnosticar meningitis criptocócica debido a que tiñe toda la preparación con excepción de la cápsula del hongo con una sensibilidad de 60%. *Pneumocystis jirovecii* se detecta por microscopía en tinción de giemsa, en donde se demuestra los núcleos de trofozoitos y estadios intraquísticos. Las tinciones de plata muestran las paredes del quiste.⁶

Considerando que el cultivo representa el estándar de oro para el diagnóstico de enfermedades fúngicas,^{1, 17} el hemocultivo es uno de los más empleados para el diagnóstico de candidemia, con una sensibilidad entre el 21-71%.⁶

La sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID/EFISG) recomiendan la recolección de 3 muestras de hemocultivos con un volumen mínimo de 2 mililitros en cada muestra con un peso menor a 2 kilogramos, y de 6 mililitros con un peso entre 2 y 12 kilogramos para tener una sensibilidad de detectar candidiasis entre el 50 a 75%. Por otro lado, la sensibilidad para detectar infecciones por *Aspergillus* suele ser baja alrededor del 10%. Y por su parte, el cultivo de secreción por lavado bronquio-alveolar se encuentra positivo entre el 34 al 51%.¹⁷

2.4.2 Biomarcadores micóticos

Existen múltiples marcadores que no incluyen cultivo para establecer el diagnóstico de infección fúngica.

El galactomanano, es un polisacárido de la pared celular de *Aspergillus spp* que es liberado durante el crecimiento de las hifas. Puede ser detectada en el suero, expectoración de lavado bronquio-alveolar o en líquido cefalorraquídeo. La muestra debe ser recolectada antes de iniciar el tratamiento antimicótico en un medio que debe ser resguardado a -20°C, si no es procesada el mismo día los resultados deben ser interpretados de manera cuidadosa ya que el antígeno puede tener reacción cruzada con hongos endémicos como *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium sp* y otros hongos *Fusarium spp*, *Trichosporon spp*.¹⁷

El antígeno de manano y anticuerpo anti-manano pueden ser útiles para el suero de candidiasis hepatoesplénica y meningitis en la que rara vez el hemocultivo es positivo. La sensibilidad y especificidad de la combinación del antígeno de manano y el anticuerpo anti-manano tiene una sensibilidad de 83% con una especificidad del 86%. La sensibilidad depende del tipo de *Candida spp*: 100% para *Candida albicans*, 50% para *Candida krusei* y *kefyr* y 40% para *Candida parapsilosis*.^{1, 17}

2.4.3. Métodos moleculares

Los métodos moleculares son una alternativa para el diagnóstico temprano de las infecciones diseminadas por hongos. El grupo de la iniciativa europea de PCR para hongos ha estandarizado y validado protocolos para PCR de *Aspergillus* que puede ser usado como herramienta de detección debido a su alto valor predictivo negativo. El método candida T2, que fue recientemente aprobado por la FDA, es una prueba rápida para detectar cinco especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* and *C. glabrata*) directamente de una muestra de sangre, por amplificación inicial y extracción de ácido nucleico. Tiene la ventaja de que el límite de detección es 1 unidad formadora de colonias (UFC)/ml, es automatizado y los resultados se proporcionan en 3-5 horas. Sin embargo, esta técnica no ha sido evaluada en población pediátrica.^{1, 4}

2.4.4 Diagnóstico radiológico

Los estudios de imagen son una herramienta diagnóstica indispensable ante la sospecha de una infección micótica a nivel pulmonar o del sistema nervioso central. Ante la sospecha de afección pulmonar se requiere de una tomografía de tórax con ventana pulmonar de alta resolución.⁴ Se debe realizar en pacientes con fiebre, disnea, dificultad respiratoria y una auscultación pulmonar anormal. La presencia de imágenes anormales en la tomografía que no tienen respuesta a tratamiento antibiótico de alto espectro sugiere una infección por hongos.^{1, 4}

La detección de cualquier foco abdominal también requiere una búsqueda meticulosa por medio de ultrasonido de alta resolución de órganos como hígado, bazo y riñones. Y la resonancia magnética suele ser útil en infecciones del sistema nervioso central. La sensibilidad para detectar nódulos pulmonares en una infección es más baja que en la tomografía.¹

2.5 Tratamiento.

La terapia antimicótica empírica debe iniciarse en pacientes pediátricos con neutropenia febril de alto riesgo después de 96 horas de persistir con fiebre de causa desconocida y que no responde a los agentes antibacterianos de amplio espectro. También debe considerarse en pacientes considerados de bajo riesgo, pero con fiebre persistente, lesión de barrera mucosa grave y neutropenia prolongada y profunda.

De acuerdo con las guías de práctica clínica Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), ante la sospecha de IFI se deben considerar como opciones terapéuticas caspofungina, voriconazol o anfotericina B liposomal.^{8, 12, 13}

A continuación, se enlistan los medicamentos de primera elección con su indicación terapéutica:

- Caspofungina: pacientes inestables o con antecedente de aislamiento previo de *Candida spp.* resistente a fluconazol.
- Anfotericina B liposomal o complejo lipídico: de elección en pacientes con sospecha de infección por mucorales.
- Voriconazol: pacientes con sospecha de infección por *Aspergillus spp.* o *fusarium spp.*
- Fluconazol: en el caso de aislamiento de *Candida* sensible.

Tabla 1. Antimicóticos más utilizados con dosis y vía de administración.

Medicamento	Vía administración	Dosis	Dosis máxima/día	Comentario
Fluconazol	IV VO	12 mg/kg/dosis (carga) y continuar a 6 mg/kg/día c/24 h RN y lactantes continuar a 12 mg/kg/día	800 mg	<i>C. krusei</i> es intrínsecamente resistente, y <i>C. glabrata</i> de dosis dependiente a resistente
Anfotericina B desoxicolato	IV	1 mg/kg/día c/24 h	1.5 mg/kg/día	Diluida con heparina e hidrocortisona
Anfotericina B complejo lipídico	IV	5 mg/kg/día c/24 h	----	Diluida en SG 5% 2:1 y administrada durante 2 horas
Anfotericina B liposomal	IV	3-5 mg/kg/día c/24 h	250 mg	Vigilar función renal y ES
Voriconazol	IV VO	< 50 kg o 2-12 años Impregnación: 9 mg/kg/dosis cada 12 h impregnación (2 dosis) Mantenimiento: 8 mg/kg/dosis cada 12 horas >50 kg o > 15 años Impregnación: 6 mg/kg/dosis cada 12 horas Mantenimiento: 4 mg/kg/dosis cada 12 horas	IV 400 mg c/12 hrs Oral 200 mg c/12	Interacción rifampicina
Caspofungina	IV	Impregnación: 70 mg/m ² /dosis cada 12 horas en día 1	70 mg/dosis	

		Mantenimiento: 50 mg/m ² /dosis cada 12 horas		
--	--	--	--	--

El uso de fluconazol profiláctico en pacientes postrasplantados se asocia a menor riesgo de candidemia. Se han comparado diferentes antifúngicos con fines profilácticos como: itraconazol, anfotericina B liposomal, voriconazol, caspofungina con beneficios variables entre cada uno. Se ha implementado en los últimos años el uso de posaconazol profiláctico en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas con enfermedad injerto contra huésped.⁹

2.6 Antecedentes.

Con la finalidad de identificar algunas de las características tanto clínicas, como de laboratorio en los pacientes con IFI, se han realizado algunos estudios de investigación, identificando lo siguiente:

Georgiadou y colaboradores, en un estudio realizado en 48 pacientes pediátricos, con IFI confirmada en 63%, de los cuales 40% fue por especies de *Aspergillus*, 20% *Mucor* y 11% *Fusarium*, para lo cual el pilar de la terapia fue anfotericina B, con tasa de respuesta 54% a las 12 semanas y mortalidad 31%, señalando como principales factores de riesgo monocitopenia, desnutrición y el ingreso a unidad de cuidados intensivos. La principal desventaja del estudio identificada fue que no en todos los pacientes se contaba con el resultado de los cultivos y en algunos no se realizó, introduciendo sesgos de información al evaluar de diferente manera a los pacientes y por ende, la cantidad de muestra menor que puede traducir subdiagnóstico de IFI confirmada.⁹

Méndez-Tovar realizado en el Instituto Mexicano del Seguro social, realizaron un estudio analizando todas las micosis invasivas identificadas en el laboratorio de micología médica entre enero de 1993 a diciembre de 2013. Dentro de los resultados, se observó mayor positividad en líquido de lavado bronquio-alveolar, especialmente infecciones por *Candida*, la mayoría de los pacientes tenían hemopatías graves (aplasia medular, leucemia) o trasplante de médula ósea. El agente causal más frecuente fue *Candida albicans* (63%) y otras especies de menor frecuencia fueron *C. tropicalis* (7.9%), *C. glabrata* (7.1%), *C. parapsilosis* (3.9%), *C. krusei* (2.4%), *C. famata* (3 casos), *C. lusitaniae* y *C. húmicola* dos casos cada una. Se reportó además 17.3% mucormicosis, 9% con aspergilosis, con aislamiento de *Aspergillus fumigatus* en 23.2% de ellos, el resto de los pacientes con IFI fue debido a *Candida spp*, y la mortalidad identificada fue 45.1%. Este estudio representa uno de los realizados en instituciones públicas con cantidad de muestra considerable, sin embargo, no realiza un discernimiento entre la población adulta y pediátrica, ni contempla algunas variables importantes en la evaluación del inmunocompromiso como la presencia de neutropenia, la diferenciación por grados y la duración de la misma, que *per se* es un factor clínico importante en el desarrollo de complicaciones como el desarrollo de IFI.¹⁸

Santolaya y colaboradores, en un estudio aleatorizado con 149 niños con neutropenia febril de alto riesgo (73 con tratamiento empírico y 76 con anticipado), en el que 32 (42%) en el grupo de tratamiento anticipado recibieron terapia antifúngica, la mortalidad relacionada con IFI fue la misma en ambos grupos (3%), así como el porcentaje de niños con IFI (12%) y el número de días de fiebre (nueve días). Sin embargo, aunque la terapia antifúngica anticipada fue tan eficaz como la empírica en este grupo de niños con cáncer y neutropenia febril, no se incluyeron pacientes de muy alto riesgo, como los receptores de TPH alogénico, por lo que los resultados deben ser tomados con cierta reserva para adoptar de forma universal el tratamiento anticipado para IFI en población pediátrica.²²

Con base en lo anterior, considerando que los niños oncohematológicos, incluidos aquellos receptores de TPH, presentan un aumento del riesgo de IFI que varía según el grado de inmunosupresión y que la incidencia de IFI en esta población es difícil de definir debido a las diferencias entre instituciones en la profilaxis antifúngica y el manejo de los pacientes, así como a los distintos criterios usados para el diagnóstico de IFI, la incidencia de IFI puede presentar variaciones tanto geográficas como en el tiempo que pueden explicarse por la aparición de nuevos fármacos antifúngicos en los últimos años.²³

Además, el tratamiento dirigido de la IFI es de complejidad aún mayor en el niño que en el adulto por la menor información disponible y las limitaciones en el uso de pruebas diagnósticas y de fármacos antifúngicos en la edad pediátrica. Por ende, la elección de la estrategia antifúngica más apropiada depende de la edad del paciente, su situación inmunitaria, la disfunción de órganos diana (riñón, hígado o SNC), la administración de otros fármacos con potenciales interacciones, la especie fúngica causal y el perfil de sensibilidad a los medicamentos antifúngicos de esta.

Es por este motivo que resulta relevante identificar las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en los pacientes con IFI, con la finalidad de dar a conocer los resultados que se obtengan y que puedan ser aplicables posteriormente en la valoración de pacientes con inmunocompromiso y riesgo de IFI.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En los pacientes oncológicos las infecciones constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, ya que se presentan habitualmente durante la neutropenia asociada a la quimioterapia, que al propiciar un ambiente de inmunocompromiso permite el desarrollo de diversas complicaciones, principalmente las infecciones fúngicas invasivas (IFI) que contribuyen a la mortalidad, estancia hospitalaria prolongada e incremento en los gastos de atención médica de estos pacientes.

Existen factores de riesgo que se deben vigilar estrechamente en los pacientes pediátricos oncológicos, como los relacionados al huésped (neutropenia <500 neutrófilos/mm³ por >10 días, fiebre persistente de >38°C o hipotermia <36°C),

o los relacionados con la clínica (infección aguda), y considerar el diagnóstico de IFI en pacientes con fiebre sin foco infeccioso evidente, con antibiótico adecuado y que persiste por al menos 96 horas, con la finalidad de detectar a los pacientes en riesgo oportunamente.

Derivado de lo anterior, es relevante conocer las características clínicas en los pacientes con cáncer e IFI que permitan orientar en el diagnóstico e iniciar el tratamiento con antelación a las complicaciones que puedan presentarse. Y a pesar de la trascendencia de estas en el paciente pediátrico con cáncer, no se dispone de literatura amplia a nivel nacional y en nuestro instituto de información sobre las características clínicas y de laboratorio de IFI.

3.1 Pregunta de Investigación.

¿Qué características clínicas presentan los pacientes con infecciones fúngicas invasivas con cáncer del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2019 a diciembre de 2021?

4. JUSTIFICACIÓN.

Las infecciones fúngicas invasivas se asocian con una elevada morbilidad y mortalidad en los pacientes pediátricos con cáncer, además de estancias hospitalarias prolongadas y gastos de atención médica considerables. Debido al número de niños con cáncer que se atienden en nuestro instituto, es relevante tener un mejor conocimiento de las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con infección fúngica invasiva, con la finalidad de que los resultados obtenidos puedan ser aplicables en la valoración clínica y seguimiento de estos pacientes, para realizar un diagnóstico temprano y establecer un tratamiento oportuno que permita contribuir en la disminución de complicaciones, días de estancia hospitalaria y mejorar el pronóstico de vida de los pacientes afectados.

5. OBJETIVOS.

Objetivo general:

Describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con cáncer y diagnóstico de infección fúngica invasiva.

Objetivos específicos:

- o Describir:
 - o Grado de fiebre
 - o Grado de hipotermia
 - o Características clínicas de los pacientes con IFI
 - o Características de laboratorio en IFI
 - o Características etiológicas de IFI

- o Tratamiento antifúngico profiláctico y definitivo en los pacientes con IFI

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

a) Clasificación de la investigación (tipo de estudio).

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

b) Universo de estudio (población objetivo):

Expedientes de pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de cáncer de cualquier tipo, atendidos de enero de 2019 a diciembre de 2021.

c) Población elegible:

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de cáncer de cualquier tipo e infección fúngica invasiva confirmada, atendidos de enero de 2019 a diciembre de 2021.

d) Criterios de selección.

-Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes 0 a 18 años.
- Expedientes de pacientes de cualquier género.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de base cáncer
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de infección fúngica invasiva confirmada por laboratorio.
- Expedientes de pacientes atendidos entre enero de 2019 y diciembre de 2021.

-Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de base cáncer en quienes no se confirme la infección fúngica invasiva.
- Expedientes de pacientes que no cuenten con información completa del episodio de infección fúngica invasiva.

e) Explicación de selección de los sujetos que participaron en la investigación.

Se identificaron y obtuvieron los expedientes de los pacientes de 0 a 18 años del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer y que hayan presentado infección fúngica invasiva confirmada por laboratorio entre enero de 2019 y diciembre de 2021.

f) Tabla de Variables.

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Edad	Fecha calendario del nacimiento del individuo	Cuantitativa discreta	Años
Género	Acorde con los genitales externos del paciente.	Cualitativa Nominal dicotómica	1= Femenino 2= Masculino
Neoplasia	Proliferación anormal de células de un tejido u órgano	Cualitativa Nominal dicotómica	1= Tumor sólido 2= Tumor hematológico
Tratamiento quimioterapéutico	Fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades oncológicas con acción en el ciclo celular	Cualitativa Ordinal	1= Mielotoxicidad grave: ARA-C/Doxorrubicina 2= Mielotoxicidad marcada: Carboplatino 3= Mielotoxicidad marcada/moderada: Cisplatino 4= Mielotoxicidad leve: VCR
Fase de tratamiento quimioterapéutico	Fase dentro del tratamiento contra células neoplásicas de acuerdo a fármaco empleado y tiempo.	Cualitativa Nominal politómica	1= Inducción 2= Consolidación 3= Mantenimiento
Catéter venoso central	Acceso vascular central para administración de fármacos y soluciones	Cualitativa Nominal dicotómica	0= No 1= Si
Catéter puerto	Acceso vascular central para administración de fármacos y soluciones	Cualitativa Nominal dicotómica	0= No 1= Si
Cuenta de neutrófilos	Número de neutrófilos por debajo del valor normal para la edad.	Cuantitativa discreta	Núm. Neutrófilos / mm ³

Grado de Neutropenia	Moderada: >500-1.000/mm ³ , Grave: 100 a 500/mm ³ Profunda: <100/mm ³	Cualitativa Ordinal	1= Moderada 2= Grave 3= Profunda
Número de días con neutropenia	Tiempo transcurrido desde que inició con neutrófilos <1.500/mm ³	Cuantitativa discreta	Días
Profilaxis antifúngica	Administración de agentes antifúngicos como tratamiento ante infección fúngica probable o comprobada	Cualitativa Nominal dicotómica	0= No 1= Si
Profilaxis antifúngica	Administración de agentes antifúngicos como tratamiento ante infección fúngica probable o comprobada	Cualitativa Nominal politómica	1= Fluconazol 2= Anfotericina B 3= Caspofungina 4= Voriconazol
Tratamiento antibiótico profiláctico	Agentes bactericidas empleados en infecciones por bacterias como beta-lactámicos, fluoroquinolonas, carbapenémicos, glucopéptidos,	Cualitativa Nominal dicotómica	0= No 1= Si
Días de estancia hospitalaria	Número de días de internamiento hospitalario	Cuantitativa discreta	Días
Temperatura	Calor producido por el cuerpo como respuesta inmunológica	Cualitativa Nominal dicotómica	1= <38°C 2= >38°C Grados centígrados (°C)
Fiebre	Aumento temporal de la temperatura del cuerpo en respuesta a enfermedad	Cualitativa Nominal dicotómica	0= No 1= Si
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)	Presencia de al menos dos de los siguientes: fiebre, taquicardia, polipnea, leucocitosis/leucopenia	Cualitativa Nominal dicotómica	0= No 1= Si

Cultivo para hongos	Inoculación de la muestra procedente del paciente para observar crecimiento de un hongos filamentosos y levaduras	Cualitativa Nominal dicotómica	0= Sin crecimiento 1= Con crecimiento
Sitio de cultivo para hongos	Inoculación de la muestra procedente del paciente para observar crecimiento de un hongos filamentosos y levaduras	Cualitativa Nominal politómica	1= Sangre periférica 2= Sangre central 3= Tejido por biopsia 4= Lavado bronquioalveolar 5= Líquido cefalorraquídeo 6= Orina
PCR para ASPERGILLUS	Prueba diagnóstica que detecta material genético de hongo Aspergillus	Cualitativa Nominal dicotómica	0= <0.5 Negativa 1= >0.5 Positiva
Antígeno de Aspergillus	Prueba diagnóstica que detecta componente de pared celular de hongo Aspergillus en suero	Cualitativa Nominal dicotómica	0= <0.5 Negativa 1= >0.5 Positiva
Fecha de diagnóstico de infección fúngica	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año en el que realizó diagnóstico de infección fúngica	Cuantitativa discreta	Mes/año
Tratamiento antifúngico	Administración de agentes antifúngicos como tratamiento ante infección fúngica probable o comprobada	Cualitativa Nominal dicotómica	0= No 1= Si

7. TAMAÑO DE MUESTRA.

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia de los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los casos de infección fúngica diseminada en pacientes oncológicos, a partir de los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2019 a diciembre de 2021, con una muestra final de 45 pacientes.

8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se recopiló la información del expediente clínico de pacientes diagnosticados con infección fúngica diseminada en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2019 a diciembre de 2021 y se registraron los datos obtenidos en una base de datos de Excel, que posteriormente se exportó al paquete estadístico SPSS versión 21 para realizar el análisis estadístico correspondiente que responde a los objetivos planteados.

Se realizó un análisis univariado y se obtuvo:

Frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas (sexo, tipo de neoplasia, tratamiento quimioterapéutico, fase de tratamiento, catéter venoso central, catéter puerto, grado de neutropenia, profilaxis antifúngica, agente antifúngico, tratamiento antibiótico profiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, cultivo para hongos).

Medida de tendencia central (media o mediana) y medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartil) de acuerdo con la prueba de normalidad de distribución de datos Kolmogorov-Smirnov, para las variables cuantitativas (edad, temperatura, PCR para *Aspergillus*, antígeno de *Aspergillus*, días de estancia hospitalaria, días con neutropenia).

Finalmente, los resultados fueron presentados en tablas o gráficas de barras, sectores o de cajas, según corresponde a cada variable.

9. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki de la 64^a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial del año 2013, el presente estudio no afecta los derechos humanos, ni las normas éticas y de salud en materia de investigación, por lo tanto, no se comprometen la integridad física, moral o emocional de las personas.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17, fracción I, se considera esta investigación sin riesgo, ya que únicamente se revisaron los expedientes clínicos en pacientes con cáncer e infección fúngica invasiva, por lo que en este protocolo no requirió la obtención de consentimiento informado.

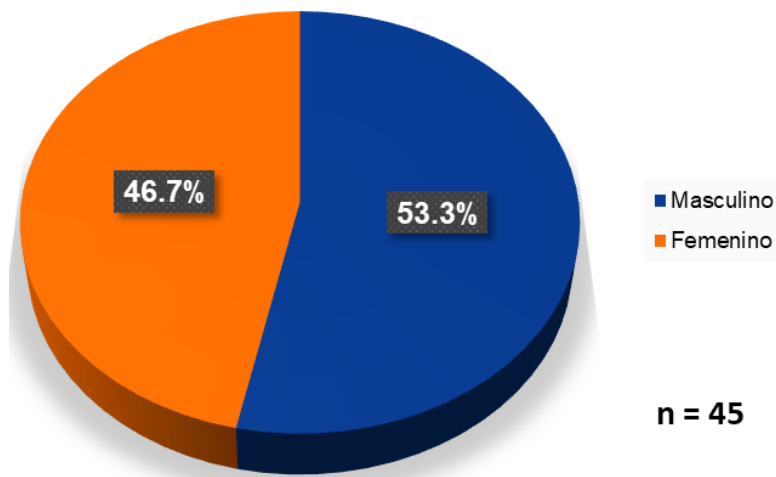
Conforme a los principios éticos establecidos de la investigación clínica en humanos, este estudio no compromete la seguridad de los sujetos ni atenta en ningún momento contra el principio de confidencialidad. La información recolectada se usó con fines meramente académicos y de los expedientes clínicos sólo se tomó lo necesario para el cumplimiento de los objetivos de la presente investigación. La selección de los participantes se realizó con base en los criterios de elegibilidad del estudio sin discriminación de algún participante por otras razones de índole social o racial respetando de esta manera el principio de justicia que garantiza una selección equitativa de los participantes.

Así mismo, los investigadores se comprometieron con la institución a guardar confidencialidad de los datos y declararon no tener ningún conflicto de interés que interfiera en el reporte o divulgación de los resultados de la presente investigación.

10. RESULTADOS.

Se analizaron 45 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 53.3% fueron del género masculino y 46.7% del femenino. (**Gráfica 1**).

Gráfica 1. Distribución de los pacientes por sexo



La media de edad fue 8.7 años, con desviación estándar (\pm) 5.1 y rango de edad de 7 meses a 18 años. (**Tabla 1**).

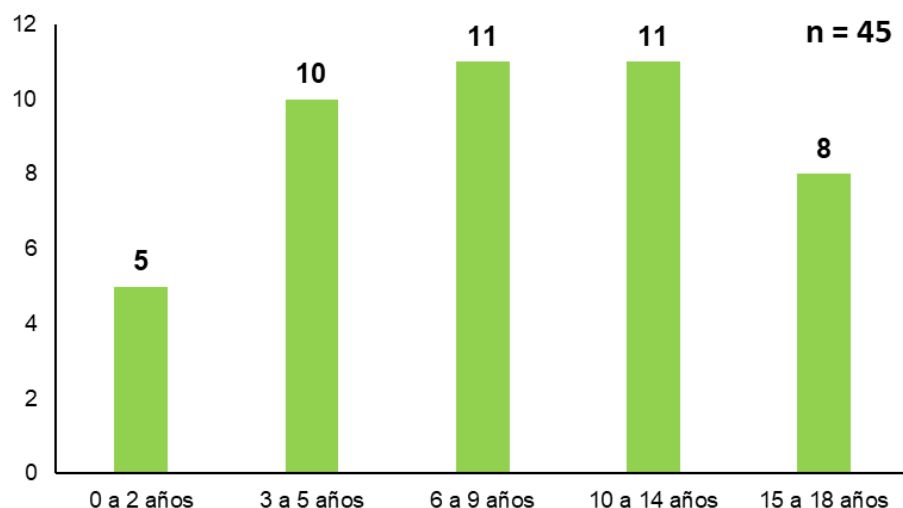
Tabla 1. Descripción cuantitativa de la edad

Variable	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
Edad (años)	8.7	5.1	0.7	18.0

*Kolmogorov-Smirnov = 0.200

Desglosando la información por grupo de edad, se observó predominio del grupo 6 a 9 años (24.4%) y 10 a 14 años con 11 pacientes (24.4%) respectivamente, seguido de 3 a 5 años con 10 (22.2%), 15 a 18 años con 8 (17.8%) y 0 a 2 años con 5 (11.1%). (**Gráfica 2**).

Gráfica 2. Distribución por grupo de edad



En cuanto al tipo de neoplasia referido en el expediente, en 26 pacientes fue tumor hematológico (57.8%) y en 19 (42.2%) tumor sólido. Los diagnósticos más comunes fueron leucemia linfoblástica aguda en 15 pacientes (33.3%), leucemia mieloide aguda en 4 (8.9%), osteosarcoma osteoblástico de fémur en 4 (8.9%) y rabdomyosarcoma en 4 (8.9%). (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tipo de neoplasia en los pacientes

Variable	No.	%
	45	100.0
Tipo de neoplasia		
Hematológico	26	57.8
Sólido	19	42.2
Neoplasia		
Leucemia linfoblástica aguda	15	33.3
Leucemia mieloide aguda	4	8.9
Osteosarcoma osteoblástico de fémur	4	8.9
Rabdomyosarcoma	4	8.9
Germinoma supraselar	2	4.4
Ependimoma anaplásico grado II o III	2	4.4
Linfoma de células T	2	4.4
Linfoma cutáneo de células T	2	4.4
Sarcoma de Ewing	2	4.4
Linfoma T citotóxico	1	2.2
Histiocitosis de células de Langerhans	1	2.2
Carcinoma nasofaríngeo	1	2.2
Linfoma de células grandes B	1	2.2
Linfoma no Hodgkin tipo nasal	1	2.2
Retinoblastoma	1	2.2
Sarcoma granulocítico espinal	1	2.2
Tumor rabdoide teratoide	1	2.2

En cuanto a la fase de quimioterapia en la que se encontraban, en 22 pacientes (48.9%) fue inducción a la remisión y en 4 (8.9%) principalmente en vigilancia. El resto de las etapas fueron observadas en una minoría de los pacientes. (**Tabla 3**). Y en cuanto al tratamiento establecido, el más empleado fue Vincristina/Daunorrubicina/L-asparaginasa en 4 pacientes (8.9%), en el resto de los pacientes se emplearon esquemas diversos, como se visualiza en la **Tabla 4**.

Tabla 3. Fase de quimioterapia en los pacientes

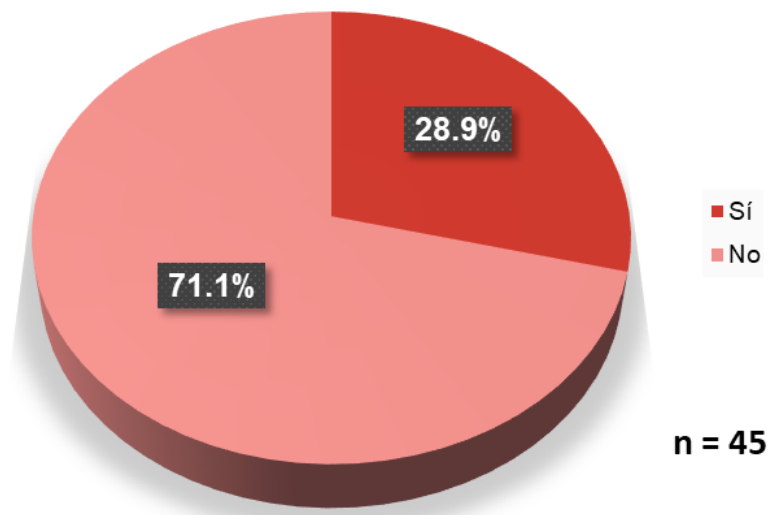
Fase de quimioterapia	No.	%
	45	100.0
Inducción a la remisión	22	48.9
Vigilancia	4	8.9
Consolidación	2	4.4
Neoadyuvancia	2	4.4
Paliativo	2	4.4
PO trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	2	4.4
Pseudoreinducción	2	4.4
Químio-radioterapia	2	4.4
Abandono de tratamiento	1	2.2
Adyuvancia	1	2.2
Pseudoinducción	1	2.2
Pseudointensificación	1	2.2
Radioterapia	1	2.2
Reinducción	1	2.2
Segunda inducción	1	2.2

Tabla 4. Tratamiento de quimioterapia empleado

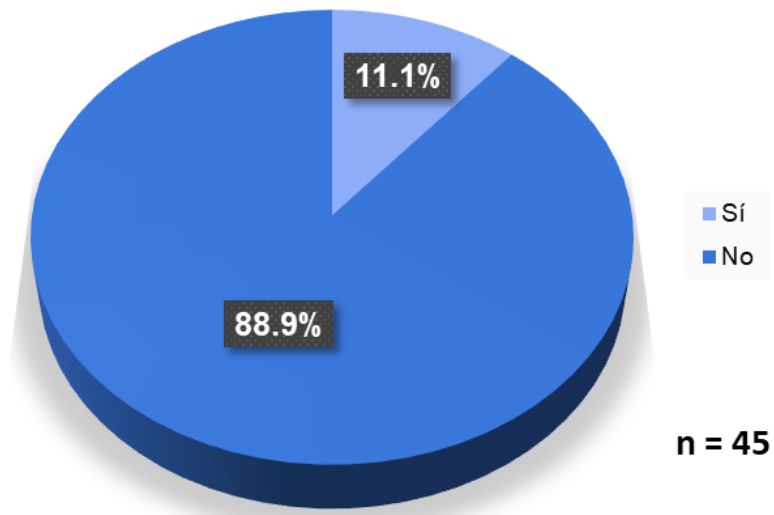
Tratamiento de quimioterapia	No.	%
	45	100.0
Ninguno	6	13.3
Vincristina/Daunorrubicina/L-asparaginasa	4	8.9
Trasplante haploidéntico	2	4.4
Vincristina	2	4.4
Metotrexate	2	4.4
Carboplatino/Etopósido	2	4.4
Cisplatino/Doxorrubicina	2	4.4
Vincristina/Irinotecan	2	4.4
Vincristina/L-asparaginasa	2	4.4
Vincristina/L-asparaginasa/Dexametasona	2	4.4
Cisplatino	1	2.2
Blinatumomab	1	2.2
Idarrubicina	1	2.2
Idarrubicina/ATRA	1	2.2
Ifosfamida/Etopósido	1	2.2
Citarabina/Mitoxantrona	1	2.2
Citarabina/Cladibirina	1	2.2
6-Mercaptopurina/Citarabina	1	2.2
Cisplatino/Doxorrubicina	1	2.2
Vincristina/Ciclofosfamida	1	2.2
Vincristina/Daunorrubicina	1	2.2
AraC/Etopósido/Daunorrubicina	1	2.2
AraC/L-asparaginasa/Dexametasona	1	2.2
AraC/Metotrexate/Vincristina	1	2.2
Doxorrubicina/Vincristina/Ciclofosfamida	1	2.2
Ciclofosfamida/Metotrexate/Daunorrubicina	1	2.2
Ciclofosfamida/Metotrexate/Vincristina/Doxorrubicina	1	2.2
L-asparaginasa/Dexametasona/Vincristina/Daunorrubicina	1	2.2
Vincristina/Dexametasona/L-asparaginasa	1	2.2

En el empleo de dispositivos invasivos, se reportó colocación de catéter venoso agudo en 13 pacientes (28.9%) y catéter puerto en 5 (11.1%). **(Gráfica 3 y 4).**

Gráfica 3. Uso de catéter venoso agudo



Gráfica 4. Uso de catéter puerto



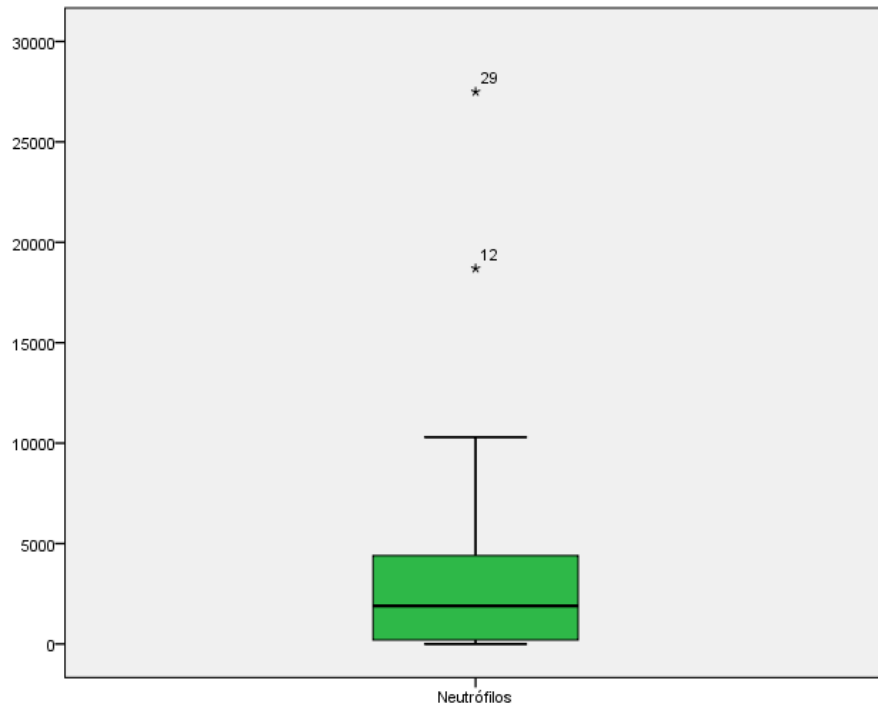
El valor de neutrófilos reportado en el total de pacientes tuvo mediana 1900, rango intercuartil (RIC) 4450, con rango de 0 a 27500 mm³. (**Tabla 5 y Gráfica 5**).

Tabla 5. Descripción cuantitativa de la cuenta de neutrófilos reportados

Variable	Mediana	Rango intercuartil	Valor mínimo	Valor máximo
Neutrófilos	1900	4450	0	27500

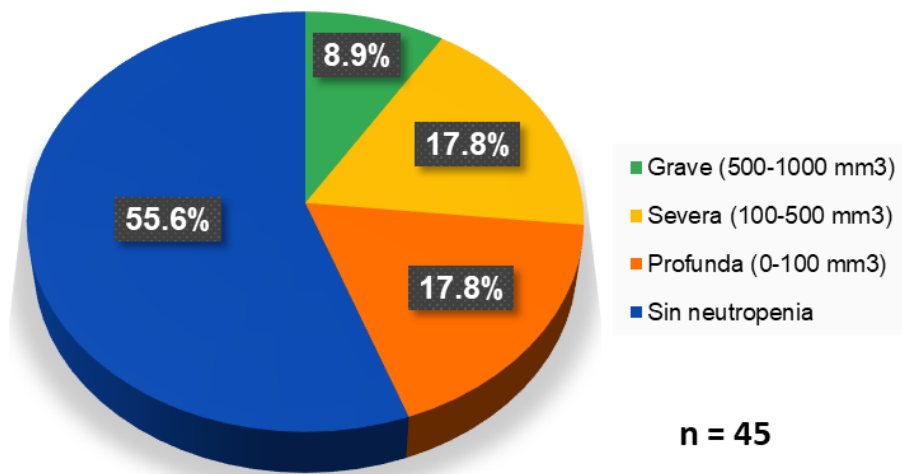
*Kolmogorov-Smirnov = 0.000

Gráfica 5. Distribución de los pacientes de acuerdo con el número de neutrófilos



Con base en lo anterior, se determinó neutropenia en 20 pacientes (44.4%), de los cuales fue grave (500-1000 mm³) en 4 (8.9%), severa (100-500 mm³) en 8 (17.8%) y profunda (<100 mm³) en 8 (17.8%), mientras que por otro lado, 25 pacientes (55.6%) no cursaron con neutropenia durante su estancia. **(Gráfica 6).**

Gráfica 6. Distribución de pacientes por grado de neutropenia



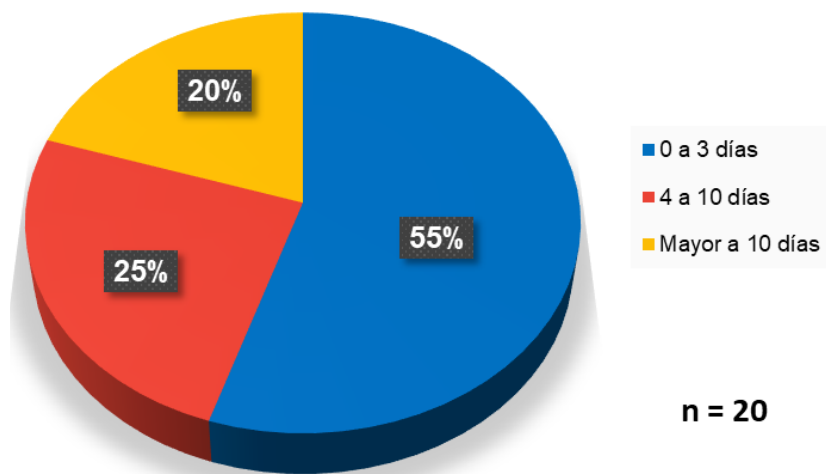
En los 20 pacientes que cursaron con neutropenia, se analizó el número de días, obteniendo mediana 10 días, RIC 13, con rango de 3 a 111 días con esta condición. **(Tabla 6).** De forma agrupada, con mayor frecuencia se observó que la duración de neutropenia fue de 0 a 3 días en 11 pacientes (55%), mientras que en el resto fue 4 a 10 días en 5 participantes (25%) y únicamente en 4 (20%) con duración mayor a 10 días. **(Gráfica 7).**

Tabla 6. Descripción cuantitativa del número de días con neutropenia

Variable	Mediana	Rango intercuartil	Valor mínimo	Valor máximo
Días con neutropenia	10	13	3	111

*Kolmogorov-Smirnov = 0.000

Gráfica 7. Distribución de pacientes por número de días con neutropenia



En cuanto a algunos de los datos clínicos analizados, la temperatura tuvo media de $36.5^{\circ}\text{C} \pm 0.7$, con rango de 34.9 a 38.4°C . De forma que solamente en 1 paciente (2.2%) se reportó fiebre y en 2 (4.4%) hipotermia, mientras que en el resto de los pacientes osciló en temperaturas normales. (**Tabla 7**).

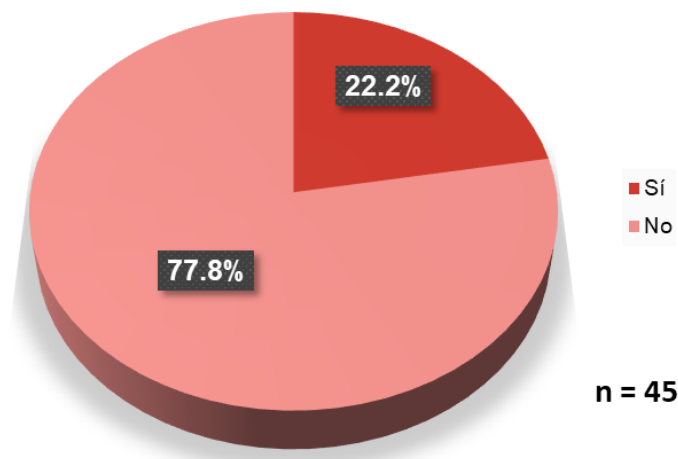
Tabla 7. Descripción cuantitativa de los grados de temperatura corporal

Variable	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	36.5	0.7	34.9	38.4

*Kolmogorov-Smirnov = 0.200

Con base en los datos clínicos, se reportó que 10 pacientes (22.2%) cursaron con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y el resto no presentó esta condición (77.8%).

Gráfica 8. Distribución de pacientes con base en el desarrollo de SRIS



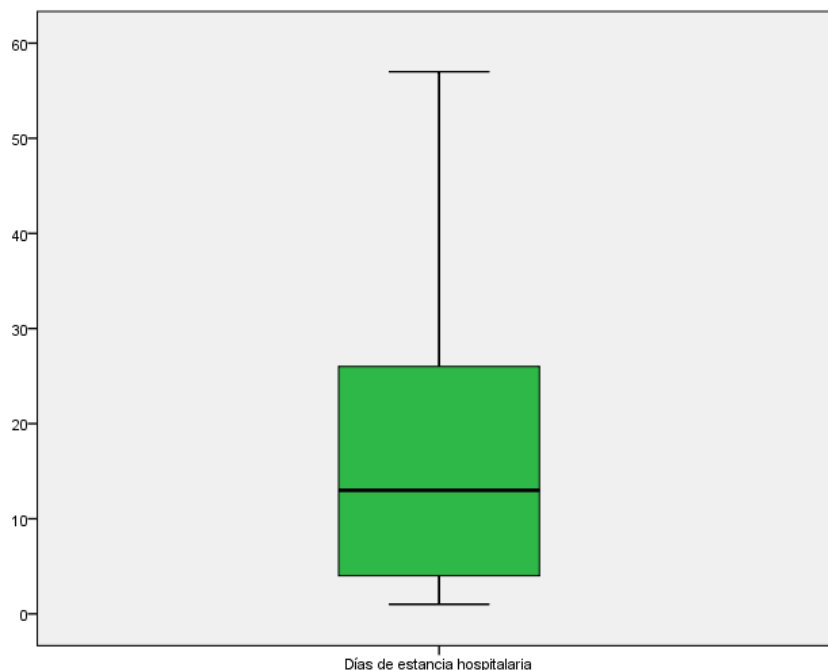
En cuanto a los días de estancia hospitalaria, se obtuvo mediana 13 días, RIC 24, con rango de estancia de 1 a 57 días. (Tabla 8 y Gráfica 9).

Tabla 8. Descripción cuantitativa de los días de estancia hospitalaria

Variable	Mediana	Rango intercuartil	Valor mínimo	Valor máximo
Días de estancia	13	24	1	57

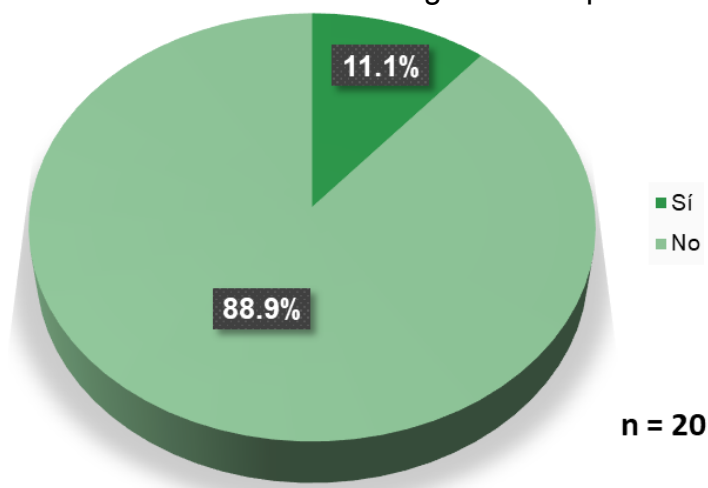
*Kolmogorov-Smirnov = 0.013

Gráfica 9. Distribución de los pacientes por días de estancia



En los pacientes se identificó que 5 (11.1%) recibieron profilaxis antifúngica con fluconazol en 4 pacientes (8.9%) o itraconazol en 1 (2.2%), mientras que 40 (88.9%) no recibieron profilaxis. (Gráfica 10).

Gráfica 10. Profilaxis antifúngica en los pacientes



En cuanto al tratamiento antimicrobiano empleado durante la estancia de los pacientes, se identificó uso de antibiótico en 35 (77.8%). De los cuales en 25 (55.6%) se emplearon 2 medicamentos, en 7 (15.6%) solo un antibiótico y en 3 (6.7%) hasta 3 fármacos. Los antimicrobianos más frecuentes fueron meropenem en 17 pacientes (37.8%), vancomicina en 15 (33.3%), cefepime en 7 (15.6%), ceftriaxona en 7 (15.6%), metronidazol en 6 (13.3%) y linezolid en 5 (11.1%). **(Tabla 9).**

Tabla 9. Tratamiento antimicrobiano empleado

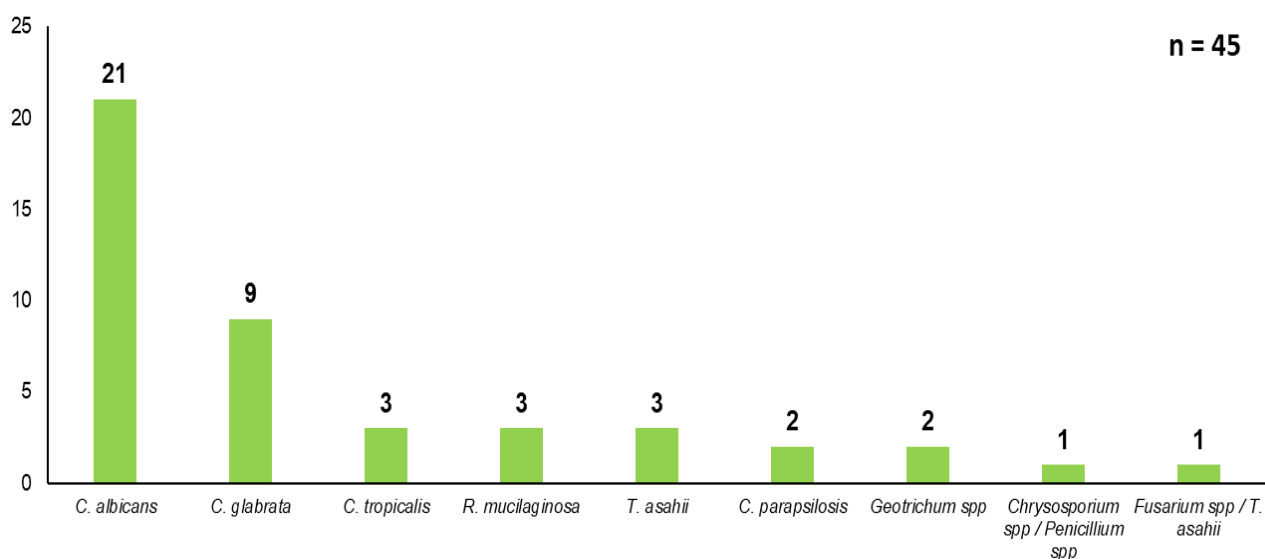
Variable	No.	%
	45	100.0
Tratamiento antimicrobiano		
Sí	35	77.8
No	10	22.2
Número de antibióticos empleados		
0 antibióticos	10	22.2
1 antibiótico	7	15.6
2 antibióticos	25	55.6
3 antibióticos	3	6.7
Antibiótico empleado		
Meropenem	17	37.8
Vancomicina	15	33.3
Cefepime	7	15.6
Ceftriaxona	7	15.6
Metronidazol	6	13.3
Linezolid	5	11.1
Colistina	2	4.4
Trimetoprim-Sulfametoxazol	2	4.4
Cefalotina	1	2.2
Ceftazidima	1	2.2
Ciprofloxacino	1	2.2
Clindamicina	1	2.2
Ertapenem	1	2.2
Piperacilina-Tazobactam	1	2.2

Se realizaron cultivos en todos los pacientes analizados, de los cuales los sitios más frecuentes fueron orina en 23 pacientes (51.1%) y bronquial en 16 (35.6%). Otro tipo de estudios como PCR o antígeno de *Aspergillus* se realizó únicamente en 8 pacientes (17.8%) en los que el resultado fue negativo en la totalidad de los participantes. **(Tabla 10).**

Tabla 10. Estudios de laboratorio en los pacientes con IFI

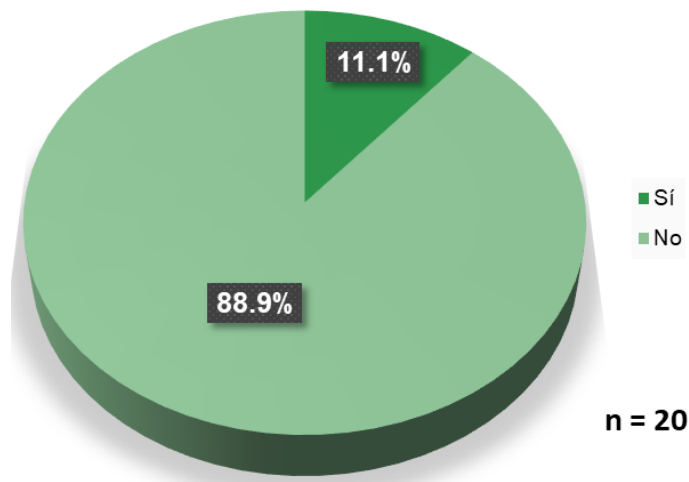
Variable	No.	%
	45	100.0
Sitio de cultivo		
Orina	23	51.1
Bronquial	16	35.6
Lavado bronquioalveolar	4	8.9
Hemocultivo central	1	2.2
Raspado labio inferior	1	2.2
PCR para <i>Aspergillus</i>		
Negativo	8	17.8
No se realizó	37	82.2
Antígeno de <i>Aspergillus</i>		
Negativo	8	17.8
No se realizó	37	82.2

En cuanto al aislamiento fúngico, las especies de *Candida* fueron reportadas con mayor frecuencia, principalmente *Candida albicans* en 21 pacientes (46.7%), *Candida glabrata* en 9 (20%) y *Candida tropicalis* en 3 (6.7%). (Tabla 11).

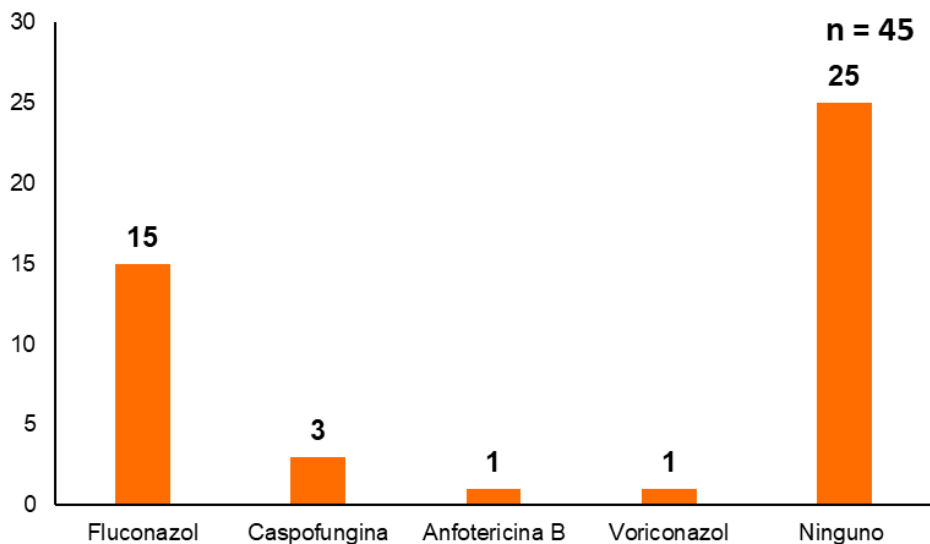
Tabla 11. Aislamiento fúngico en los pacientes con IFI

Con base en lo anterior, se empleó tratamiento antifúngico en 20 pacientes (44.4%), de los cuales en 15 (33.3%) fue con fluconazol, en 3 (6.7%) caspofungina, en 1 (2.2%) anfotericina B y en otro (2.2%) con voriconazol. (Gráfica 12 y 13).

Gráfica 12. Tratamiento antifúngico empleado en los pacientes con IFI



Gráfica 13. Antifúngico empleado en los pacientes con IFI



11. DISCUSIÓN.

La inmunosupresión en la población pediátrica es una condición que se ha incrementado en los últimos años. Los niños con cáncer, enfermedades hematológicas no malignas (como las inmunodeficiencias primarias), los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, los prematuros extremos y aquellos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) pueden sufrir, en mayor medida, IFI. El uso de las terapias oncológicas, incluidas la inmunoterapia o los anticuerpos monoclonales, para el tratamiento de las enfermedades de base en estos pacientes ha ido acompañado de un aumento mayor de las IFI y de la mortalidad asociada.²⁴

Considerando que las infecciones constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos y que los eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a la quimioterapia son las complicaciones más frecuentes, las IFI deben ser consideradas cuando el paciente permanece febril

al menos 96 horas después de haber iniciado un tratamiento antimicrobiano adecuado, sin foco infeccioso evidente, y debe buscarse de forma intencionada ya que la enfermedad fúngica diseminada es un factor de riesgo que eleva la mortalidad de forma considerable. Durante la recopilación de los datos llama la atención que el 55% de los pacientes no se encontraban con neutropenia al momento del diagnóstico. Sin embargo, se llegó a la conclusión de que no se cuenta con una biometría hemática reciente como seguimiento a la neutropenia, por lo que se necesita realizar un estudio prospectivo para dar seguimiento a la neutropenia como causa principal de la susceptibilidad a IFI.²

En estas infecciones de origen fúngico, es importante identificar las características clínicas y de laboratorio en los pacientes, ya que pueden ser variables entre instituciones de salud y entre pacientes, por las diversas condiciones que se pueden interrelacionar y condicionar el desarrollo de IFI.

En este estudio de investigación, las características sociodemográficas más relevantes fueron predominio del género masculino (53.3%), media de edad 8.7 ± 5.1 años, con mayor cantidad de pacientes entre 6 a 9 años y 10 a 14 años (24.4% respectivamente para cada grupo). Esto es consistente con Martín y colaboradores, quienes reportaron que la edad de distribución de los pacientes con infecciones fúngicas difiere de la edad de los pacientes oncológicos y que la mayor proporción de niños son adolescentes mayores de 13 años (47%), y los niños menores de 3 años representan el 8%.¹⁵

Al respecto, Hol y colaboradores en su estudio, reportaron que una mayor edad se ha identificado como factor de riesgo de IFI en población infantil y el punto de corte a partir del cual aumenta el riesgo varía entre 7.5 y 10 años, probablemente porque el incremento de edad supone un riesgo en sí o porque su asociación con determinados tratamientos quimioterápicos, diferencias en la farmacocinética de los fármacos empleados, obesidad o ciertas comorbilidades contribuyen al incremento en el riesgo.²⁵

En los antecedentes en este estudio, se identificó que la enfermedad de base fue tumor hematológico (57.8%) y tumor sólido (42.2%), con diagnósticos principales como leucemia linfoblástica aguda (33.3%), leucemia mieloide aguda (8.9%), osteosarcoma osteoblástico de fémur (8.9%) y rhabdomyosarcoma (8.9%). Y la fase de quimioterapia fue con mayor frecuencia inducción a la remisión (48.9%).

Esto es consistente con Rubnitz y colaboradores, que reportan que el tipo de cáncer con mayor número de casos diagnosticados fue la leucemia y entre ellas la linfoblástica aguda. Además, mencionan que la enfermedad de base oncológica por sí sola no representa el máximo riesgo sino el régimen de tratamiento que se asocia con un incremento de IFI en niños dado el grado de mielotoxicidad.²⁶

En cuanto a las características clínicas, en este estudio se reportó uso de catéter venoso agudo (28.9%) y catéter puerto (11.1%), se determinó neutropenia en 44.4%, con 35.6% entre severa y profunda, con duración de 4 a 10 días en 25% y mayor a 10 días en 20% de los pacientes.

Dvorak y colaboradores en su estudio, establecieron que existen factores de riesgo que se asocian al huésped (neutropenia <500 neutrófilos/mm³ por >10 días, fiebre persistente de >38°C o hipotermia <36°C) y los relacionados con la clínica (infección aguda), que contribuyen al desarrollo de IFI.²⁷

Por su parte, Walsh refiere además que entre otros factores de riesgo se incluye la presencia de un catéter venoso central y los días de tratamiento con antibióticos de amplio espectro, ya que el uso de dispositivos constituye la puerta de entrada para la adquisición de infecciones y el uso de antibióticos, cuando no se emplea de forma justificada, puede ser perjudicial causando un mayor inmunocompromiso y resistencia a determinados fármacos.²⁸

Considerando los reportes de laboratorio en este estudio, las especies de *Candida* fueron reportadas con mayor frecuencia, principalmente *Candida albicans* (46.7%), *Candida glabrata* (20%) y *Candida tropicalis* (6.7%).

Esto es consistente con Taplitz, que reporta que los agentes más frecuentes de micosis oportunistas con *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* spp., y son responsables de 37% de las infecciones micóticas en trasplantados y de 43% de las muertes por micosis en estos pacientes.⁶ Asimismo es congruente con Pana y colaboradores, que reportan *Candida* como la causa más frecuente de IFI en pacientes pediátricos y la cuarta causa de infecciones hematológicas adquiridas en el hospital, identificando 5 especies de *Candida* como las principales (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*) causantes de la mayoría de los episodios de candidemia invasiva en niños.²⁹

En cuanto al tratamiento empleado, en nuestro estudio se reportó profilaxis antifúngica en 11.1%, porcentaje menor comparado con el tratamiento antifúngico dirigido (44.4%); por lo cual, es relevante reforzar el seguimiento estrecho en los pacientes con inmunocompromiso, ya que una adecuada evaluación permite iniciar la terapia antimicótica empírica en pacientes pediátricos con neutropenia febril de alto riesgo después de 96 horas de persistir con fiebre de causa desconocida y que no responde a los agentes antibacterianos de amplio espectro y también debe considerarse en pacientes considerados de bajo riesgo, pero con fiebre persistente, lesión de barrera mucosa grave y neutropenia prolongada y profunda. Esto de acuerdo con las guías de práctica clínica ESMO, que ante la sospecha de IFI se deben considerar como opciones terapéuticas caspofungina, voriconazol o anfotericina B liposomal.^{8, 12, 13}

Santolaya y colaboradores, en un estudio aleatorizado con 149 niños con neutropenia febril de alto riesgo reportaron un uso similar entre tratamiento empírico (73 pacientes) y tratamiento dirigido (76 pacientes). Y al evaluar el impacto en la mortalidad, esta fue la misma en ambos grupos (3%), así como el porcentaje de niños con IFI (12%) y el número de días de fiebre (nueve días).²²

Considerando lo anterior, es importante mencionar que el establecimiento del diagnóstico y tratamiento en pacientes con IFI es complejo por el tipo de población de que se trata, sin embargo, conocer el perfil clínico y

epidemiológico de los pacientes con cáncer e IFI en cada medio hospitalario contribuye a la identificación de características que puedan orientar en el diagnóstico y establecimiento de tratamiento con oportunidad en los pacientes afectados. Esto representa una fortaleza del estudio, ya que contribuirá a la investigación científica, toda vez que la literatura a nivel nacional al respecto es más limitada.

Como parte de las debilidades se encuentra el tipo de estudio empleado, ya que los estudios transversales al basarse en información registrada con anterioridad, son susceptibles de introducir error en el registro de los datos en el expediente.

12. CONCLUSIONES.

Las IFI son una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, principalmente con diagnóstico oncológico. Con base en los resultados, es fundamental realizar un seguimiento estricto para identificar las infecciones oportunistas a las que son susceptibles, establecer el tratamiento más favorable de manera individualizada y con ello contribuir a disminuir las complicaciones y la estancia hospitalaria prolongada en la medida posible. Se necesita realizar un estudio prospectivo con seguimiento continuo tanto clínico como bioquímico para evitar sesgos durante la obtención de datos.

13. BIBLIOGRAFÍA.

1. Seth R, Xess I, Jana M. Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Children. *Indian Pediatr.* 2019; 56(3): 229–36.
2. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3158–3167.
3. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-Year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27(3): 135–40.
4. Hodgman EI, Compton J, Qureshi F. G., Murphy J. T. Diagnosis of Invasive Fungal Infection Among Pediatric Oncology Patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2019; 41 (8): 596–600.
5. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Beauchemin M, Carlesse F, Castagnola E, Sung L. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *Journal of Clinical Oncology.* 2020, Mayo 17; 38 (27): 3205-3217.
6. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2018, Mayo 10; 36 (14): 1443–1453.
7. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer.* 2015, Marzo 29; 23 (11): 3131–3140.
8. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, Brozovich AA, Bin-Hussain I, Groll AH, et al. A Prospective, international cohort study of invasive mold infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015, Diciembre; 4 (4): 313–322.
9. Georgiadou SP, Pongas G, Fitzgerald NE, Lewis RE, Rytting M, Marom EM, Kontoyiannis DP. Invasive Mold Infections in Pediatric Cancer Patients Reflect Heterogeneity in Etiology, Presentation, and Outcome: A 10-Year, Single-Institution, Retrospective Study. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012, Junio; 1(2): 125–135.
10. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G, et al. Fungal Infections in Children With Cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatric Infect Dis J.* 2006, Julio. 25(7): 634–639.
11. Crassard N, Hadden H, Piens MA, Pondarré C, Hadden R, Galambrun C, et al. (2008). Invasive aspergillosis in a paediatric haematology department: a 15-year review. *Mycoses.* 2008, Marzo. 51(2): 109–116.
12. Quindós G. Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio. *Rev Iberoam Micol.* 2018, Octubre. 35(4): 171–8.
13. Lyman G. Perspectives in Febrile Neutropenia. *Ajmc.* 2017.116(14): 9–13.
14. Vega-Vega L. Cáncer en la infancia y adolescencia. *Gac Mex Oncol.* 2018;17(1):1–2.
15. Martín A, Soler-Palacn P, Espaol T, Dapena JL, Urrutia E, Navarro M, et al. Spanish paediatric infectious diseases society consensus document on the

- treatment of fungal infections based on the immune response. *An Pediatr*. 2010, Diciembre.73 (6): 362.e1-362.e8.
16. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science*. 2019, Marzo. 363(6432): 1182–1186.
 17. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016, Septiembre 1: 27(5): 111–118.
 18. Méndez-Tovar LJ, Mejía-Mercado JA, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Silva González I. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016. 54(5): 581–587.
 19. Vásquez-del Mercado E, Arenas RV. Micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. *Gac Med Mex*. 2008.144 (2): 131–133.
 20. Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002. 34 (1): 7–14.
 21. Rodríguez-Peña Y, Dorantes-Acosta E, Moreno-Espinosa S, Avilés-Robles MJ. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gac Mex Oncol*. 2013. 12 (3): 150–155.
 22. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 2860-2866.
 23. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6: 3-11.
 24. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Díaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection*. 2020; 16: 1-17.
 25. Hol JA, Wolfs TF, Bierings MB, Lindemans CA, Versluys AB, De Wildt A, et al. Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49: 95-101.
 26. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer*. 2004; 101: 1677-1684.
 27. Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JM, Agarwal R. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 621-629.
 28. Walsh TJ, Katragkou A, Chen T, Salvatore CM, Roilides E. Invasive candidiasis in infants and children: Recent advances in epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Fungi (Basel)*. 2019; 5: 1-9.
 29. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6: 3-11.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

**Cronograma de Actividades
Servicio de Infectología
INP**

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Búsqueda bibliográfica	X	X	X								
MARCO TEÓRICO Antecedentes Planteamiento del Problema		X	X	X							
Justificación, Objetivos (General y Específicos)				X	X						
MATERIAL Y MÉTODOS					X						
Plan de análisis						X					
Recolección de la información							X	X			
Procesamiento de la información								X	X	X	
Análisis de la información										X	X
Redacción de la Tesis										X	X
Presentación de tesis											X

15. ANEXOS.

Figura 1. Incidencia de tipos de Cáncer en México, de ambos sexos, en el 2020. Fuente: Agencia Internacional de Investigación de Cáncer 2021. GLOBOCAN 2020

Estimated number of new cases in 2020, Mexico, both sexes, ages 0-19

