

11237
167
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
A LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I. S. S. S. T. E.**

**INCIDENCIA DE MICOSIS EN PACIENTES CON
NEUTROPENIA Y FIEBRE, LEUCEMICOS EN
EDAD PEDIATRICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA MEDICA**

P R E S E N T A

DRA. YOLANDA MIEKO TANAMACHI HATA



ISSSTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1990



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 está 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.

I N D I C E

I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y METODO	3
III. RESULTADOS Y ANALISIS	5
IV. CONCLUSIONES	21
V. BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUCCION

El gran auge en el tratamiento quimioterápico, contribuye a una mayor sobrevivencia en leucémicos. A pesar de ello, aún existen fallecimientos, siendo las infecciones una causa importante de ello. (1,2,3,4)

Desde 1954 a la actualidad, las autopsias han reportado que las infecciones han tenido un incremento, en tanto que las hemorragias han pasado a segundo término, tratándose de leucemia. (5,6)

El presente estudio engloba pacientes leucémicos pediátricos con neutropenia y fiebre, con o sin evidencia clínica de infección micótica, en quienes se realizaron cultivos para determinar la magnitud de positividad para micosis.

Se requiere conocer con exactitud que organismos juegan un papel importante como agentes causales de micosis leucémica, contribuyendo a disminuir la mortalidad y ofrecer tratamiento oportuno (7).

El riesgo de infección por hongos se considera es de difícil diagnóstico precoz, dado que las manifestaciones son poco definidas y sólo rara vez se logra aislar el organismo aún en caso de infección diseminada. (8,9,10)

La institución debe otorgar un tratamiento antifúngico profiláctico, disminuyendo así los días de hospitalización, los recursos materiales y humanos requeridos.

Existe la necesidad de contar con un grupo multidisciplinario, en donde colaboren médicos pediatras, hematólogos, oncólogos, epidemiólogos, químico-farmacobiólogos, técnicos laboratoristas, para la detección y tratamiento oportuno de las micosis en leucémicos pediátricos con neutropenia y fiebre. (11,12,13, 14,15,16).

O B J E T I V O

Conocer la incidencia de micosis en pacientes inmunocomprometidos, es decir, en leucémicos pediátricos con neutropenia y fiebre.

Justificar la necesidad de incluir antimicóticos -- (imidazoles) dentro del protocolo de manejo de estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron a pacientes que ingresaron al Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Regional 20 de Noviembre del ISSSTE, en el lapso comprendido entre enero de 1988 a mayo de 1989.

Reuniendo los siguientes criterios de inclusión:

- a) edad pediátrica
- b) sexo femenino o masculino
- c) padecer leucemia, con neutropenia y fiebre
- d) independientemente de la fase de la quimioterapia.
- e) con o sin evidencia clínica de micosis

Se realizaron cultivos con la finalidad de detectar micosis de región ótica, faríngea y nasal. Cultivos de sitios específicos en donde se señalara sintomatología o se encontrara signología, pudiendo tratarse de conjuntiva, recto, de lesiones ulcerosas o necróticas, etc.

El examen micológico consistió en lo siguiente:

- 1) Procesamiento de las muestras en el Departamento de Ecología Humana de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- 2) Examen directo en KOH al 15%, azul de algodón-

o tinta china.

3) Frotis teñido con PAS, giemsa, gram o kenyou.

4) Cultivo en agar dextrosa sabouraud y agar para la selección de hongos.

5) En aquellos casos en los que los especímenes resultaron positivos para hongos, se procedió a efectuar la identificación del mismo mediante observación macroscópica y microscópica.

RESULTADOS Y ANALISIS

La población total fué de 34 pacientes leucémicos pediátricos con neutropenia y fiebre.

Siendo 19 masculinos y 15 femeninos (tabla 1)

La edad de predominio en masculinos fué entre los 10 años y los 11 años con 11 meses. (tabla 2)

La edad promedio en femeninos fué entre los 12 años y 13 años con 11 meses. (tabla 2)

La leucemia linfoblástica aguda 1 fué la que pre dominó. (tabla 3)

De los 34, los esquemas terapéuticos fueron varia bles, en 6 con amikacina-cefotaxima-ketoconazol, en 5 con a mikacina-cefotaxima, en 5 con amikacina-cefotaxima, en 5 a mikacina-cefotaxima-trimetropin-ketoconazol, en 3 con amika cina-cefotaxima-metronidazol, en 4 con ceftazidime-ketocona zol, en 2 con ceftazidime-ketoconazol-trimetropin. (tabla 4)

Teniendo que del total de 34, 17 tuvieron empleo de ketoconazol. Inicialmente en el Servicio de Infectolo-- gía Pediátrica se iniciaba tratamiento sin imidazoles, pero ya iniciado el estudio sucedió que incluyeron por decisión-- médica el empleo de ketoconazol, ya sea en caso de eviden-- cia clínica o no de infección micótica, siendo una variable no considerada durante el período en que se planteó la rea-

lización del presente estudio (tabla 5).

Las infecciones micóticas clínicamente evidentes - fueron por orden de frecuencia: en mucosa oral, en paladar, - en lengua y en faringe (tabla 6)

Existen casos en los que sin evidencia clínica de infección bacteriana, viral o micótica, los cultivos resultan positivos para hongos, siendo en el presente estudio hallazgo positivo en faringe en 7 casos, nasal en 5, ótico en 4, paladar en 4. (tabla 7)

Casos en los cuáles hay evidencia clínica de infección bacteriana y viral, que a parte de dar positividad en los cultivos para bacterias o bien para virus, dan positividad para hongos. Pudiendo tratarse como lo demuestra el -- presente estudio a nivel de faringe, paladar, mucosa de cavidad oral, de región lingual. (tabla 8)

Los sitios en dónde exclusivamente hubo evidencia-- clínica de infección micótica, correlacionando efectivamente con positividad en los cultivos para dicho tipo de infecciones, dentro del total de 34 pacientes, dicho hallazgo fué a nivel de lengua, paladar, mucosa de cavidad oral y en labios (tabla 9).

Como ya se mencionó en 17 casos de los 34 totales, - se empleó ketoconazol, dividiendo este grupo de 17 en dos -- subgrupos más. Grupo A: empleo de ketoconazol con evidencia clínica de micosis, siendo el total de 10 pacientes. Grupo-

B: utilizando ketoconazol sin evidencia clínica de micosis - en un total de 7 casos. (tabla 10)

Los rangos que predominaron en cuanto a duración - de la hospitalización en el grupo A (ketoconazol empleado - ante la evidencia clínica de micosis) fueron de 6 a 10 días y el de 16 a 20 días. Efectuando un promedio de días de hospitalización por paciente considerando los dos rangos anteriores, se tiene un resultado de 18.4 días. (tabla 11)

Los días de hospitalización dentro del grupo B (ketoconazol sin evidencia clínica de micosis) fueron los comprendidos en el rango de 6 a 10 días y el de 11 a 15 días.-- Al efectuar un promedio de días requeridos por paciente, considerando los dos rangos anteriores, se obtuvo un promedio de duración de 13.4 días. (tabla 12).

Se obtuvo en el grupo A cifras de hipertermia mayores respecto al grupo B. Así mismo la duración en días de la misma resultó ser mayor en el grupo A. Ello pudiera apoyar la utilidad de ketoconazol como medida profiláctica aún sin evidencia de infección micótica, y que dicho beneficio se tradujera en menor duración de la hipertermia, así como - en cifras menos elevadas respecto a la misma. (tabla 13 y 14).

T A B L A: 1

total de casos	masculino	femenino
34	19	15

T A B L A: 2

edad	masculino	femenino
0-1a11m	0	1
2a-3a11m	2	4
4a-5a11m	3	1
6a-7a11m	3	1
8a-9a11m	3	0
10a-11a11m	6	1
12a-13a11m	2	7

a= años

M= meses

T A B L A : 3

CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS	NUMERO CASOS
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L1	14
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L2	9
LEUCEMIA MIELOBLASTICA M2	3
LEUCEMIA MIELOBLASTICA M3	6
LEUCEMIA MIELOBLASTICA M4	2
TOTAL	34

T A B L A: 4

ESQUEMAS TERAPEUTICOS	NUMERO CASOS
AMIKACINA-CEFOTAXIMA-KETOCONAZOL	6
AMIKACINA-CEFOTAXIMA	5
AMIKACINA-CEFOTAXIMA-KETOCONAZOL-TRIMETROPIM	5
AMIKACINA-CEFOTAXIMA-METRONIDAZOL-	3
CETAZIDIME-KETOCONAZOL	4
DICLOXACILINA	3
CEFTAZIDIME-KETOCONAZOL-TRIMETRO-PRIM	2
VARIOS	6
TOTAL	34

T A B L A : 5

TRATAMIENTO CON KETOCONAZOL	NUMERO CASOS
amikacina, cefotaxima y ketoconazol	6
amikacina y cefotaxima	5
amikacina, cefotaxima, trimetoprim y ketoconazol	5
amikacina, cefotaxima, metronidazol	3
ceftazidime y ketoconazol	4
dicloxacilina	3
ceftazidime, trimetoprim y ketoconazol	2
varios	6

T A B L A : 6

SITIOS DE INFECCIONES MICOTICAS	NUMERO DE CASOS
MUCOSA DE CAVIDAD ORAL	7
PALADAR	5
LENGUA	4
FARINGE	2

T A B L A: 7

SITIOS SIN EVIDENCIA CLINICA DE INFECCION
CON CULTIVOS POSITIVOS PARA HONGOS

SITIO	NUMERO DE CASOS
FARINGE	7
NASAL	5
OTICO	4
PALADAR	4
MUCOSA DE CAVIDAD BUCAL	1
ENCIAS	1
VAGINA	1
TOTAL	24

T A B L A: 8

SITIOS DE INFECCION CLINICA BACTERIANA O VIRAL CON CUL- TIVOS POSITIVOS PARA HONGOS	NUMERO DE CASOS
FARINGE	8
PALADAR	3
MUCOSA DE CAVIDAD BUCAL	2
LENGUA	2

T A B L A : 9

SITIOS DE MICOSIS CLINICA CON CULTIVOS POSITIVOS PARA HONGOS	NUMERO DE CASOS
LINGUAL	6
PALADAR	6
MUCOSA DE CAVIDAD ORAL	6
LABIAL	1

T A B L A : 10

TERAPEUTICA CON KETOCONAZOL	NUMERO DE CASOS
GRUPO A: KETOCONAZOL con evidencia clínica de micosis	10
GRUPO B: KETOCONAZOL sin evidencia clínica de micosis	7
TOTAL	17

T A B L A: 11

DURACION DE LA HOSPITALIZACION

GRUPO A: KETOCONAZOL con evidencia clínica de micosis.

días	número casos
1-5	1
6-10	2
11-15	1
16-20	2
21-25	1
26-30	1
31-35	1
36-40	1
total	10

Los días promedio de hospitalización por paciente fué de 18.4 días

T A B L A: 12

DURACION DE LA HOSPITALIZACION

GRUPO B: METOCONAZOL sin evidencia clínica de micosis

días	número de casos
1-5	0
6-10	3
11-15	3
16-20	0
21-25	0
26-30	0
31-35	0
36-40	1
total	7

Los días promedio de hospitalización por paciente fué de 13.4 días.

T A B L A: 13

HIPERTERMIA

GRUPO A: KETOCONAZOL con evidencia clínica de -
micosis

temperatura en grados centígrados	número de casos
37-37.9	1
38-38.9	1
39-39.9	5
40-40.9	3
total	10

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

T A B L A: 14

HIPERTERMIA

GRUPO 8: KETOCONAZOL sin evidencia clínica de mi-
cosis

temperatura en grados centígrados	número de casos
37-37.9	1
38-38.9	4
39-39.9	2
40-40.9	0
total	7

CONCLUSIONES

Se demostró que aún sin evidencia clínica de - infección bacteriana, viral o micótica, los cultivos para hongos resultan positivos.

Debe emplearse profilácticamente ketoconazol-- en todo paciente que se encuentra con leucemia, neutropenia y fiebre, aún sin evidencia clínica de micosis.

Se considere que el ketoconazol profiláctico-- se traduce en menor duración de la fiebre, así como en -- cifras menores de hipertermia, en disminución de los días de hospitalización para el paciente neutropénico, febril, leucémico, tanto con evidencia clínica o sin evidencia de infección micótica.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Meunier F, Carpentier M: **Chemoprophylaxis of fungal infections.** Am J Med; 76: 652-655.
- 2.- Caarinen U: **Severe infection in childhood leukemia.** Acta Paediatr Scand 1984; 73: 512-522.
- 3.- Poplach D: **Clinicas Pediátricas de Norteamérica.- Leucemias.** México. Interamericana 1988;4: 727---746, 747-778, 780-800, 903-922, 945-976.
- 4.- Grier H, Weinstein H: **Clinicas Pediátricas de Norteamérica. Oncología Pediátrica.** México. Interamericana. 1985; 3: 685-700, 703-730.
- 5.- Brown A: **Neutropenia, fever and infection.** Am J-Med 1984; 76: 421-428.
- 6.- Look T, Robertson P, Williams D: **Prognostic in childhood acute lymphoblastic leukemia.** Blood 1985; 65: 1079-1086.
- 7.- Sutow W, Vietti T: **Clinical Pediatric Oncology.** - third edition. United States. The C.V. Mosby Company 1984; 332-402.

- 8.- Baehnen R. **Clinicas Pediátricas de Norteamérica Hematología Pediátrica.** México. Interamericana. 1980; 2: 272-295, 349-366, 370-382.
- 9.- Berkow R, Provisor A, Baehner R: **Invasive aspergillosis of paranasal tissues in children with malignancies.** J Pediatr 1983; 103: 49-53.
- 10.- Chessells J: **Clinics in Haematology.** México. - Interamericana 1986; 15: 727-750.
- 11.- Drouhet E, Dupont B: **Evolution of antifungal agents.** Rev Infec Dis. 1987; 9: S4-S14
- 12.- Jones P, Kauffman C, Mc Auriffe L: **Efficacy of ketoconazol vs nystatin in prevention of fungal infection in neutropenic patients.** Arch Inter -- Med. 1987; 144: 549-552.
- 13.- Meunier F, Carpentier M: **Treatment of mycoses in cancer patients.** Am J Med 1983; 72: 74-78.
- 14.- Rao S, Hammerchlang M, Wolk J: **Candida esophagitis in two children with acute leukemia; successful therapy with ketoconazole.** Am Pediatr Hemat Oncol 1985; 2: 308-312.

- 15.- Talbot G, Provencher M, Cassileth P: **Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia.** Arch Intern Med 1988; 148: 129-135.
- 16.- Wolff L: **Use of prophylactic antibiotics.** Am J Pediatr Hematol Oncol 1984; 6: 267-276.