

11237

71



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"**

**FRECUENCIA DE INFECCIONES MICÓTICAS Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES CON
LINFOMA HODGKIN CON NEUTROPENIA Y FIEBRE
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE**

PEDIÁTRIA MEDICA

P R E S E N T A

DRA. CLAUDIA GABRIELA CASTRO SUBIRANA

2002

ASESOR DE TESIS

DRA. MARICRUZ JUÁREZ ESCOBAR

México D.F.

2002.



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

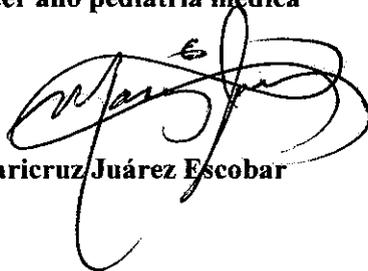
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

FRECUENCIA DE INFECCIONES MICÓTICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

Dra. Claudia Gabriela Castro Subirana
Residente de tercer año pediatría médica

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maricruz Juárez Escobar', with a large, stylized flourish extending downwards.

Asesor: Dra. Maricruz Juárez Escobar

Septiembre 2002.

FRECUENCIA DE INFECCIONES MICÓTICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

1. ANTECEDENTES

Los niños con cáncer están predispuestos a una variedad de complicaciones infecciosas como consecuencia de las perturbaciones de uno o más de los componentes de sus mecanismos de defensa, siendo éstas inherentes a su patología de fondo y al tratamiento mielosupresor. Estos dos aspectos condicionan un inmunocompromiso en el paciente, que los hace susceptibles a presentar varios eventos de infección por diversos microorganismos tanto bacterianos, micóticos, virus incluso por parásitos. El riesgo de presentar una u otra infección está en relación al grado de inmunosupresión.(1)

La incidencia del linfoma Hodgkin, muestra una característica bifásica con relación a la edad. En los Estados Unidos y en países industrializados, la edad de presentación ocurre a la mitad de los 20 años y después de los 50 años. En países en vías de desarrollo, el pico más temprano de presentación ocurre antes de la adolescencia.

Estudios epidemiológicos han demostrado tres formas diferentes de presentación del linfoma Hodgkin, cuyas características sugieren diferentes causas; una forma infantil que se presenta en menores de 14 años de edad; una forma juvenil que se presenta alrededor de los 15 a 34 años y otra entre los 55 y 74 años. El linfoma Hodgkin raramente se diagnostica en niños menores de 5 años. Existe un predominio en el sexo masculino, lo cual es más marcado en menores de 10 años de edad que en los adolescentes, donde la frecuencia es similar en ambos sexos. (20,24)

Clínicamente el linfoma Hodgkin se caracteriza por una linfadenopatía cervical o supraclavicular que puede fluctuar a lo largo del tiempo, siendo este el tipo de presentación más común. Dos tercios de los pacientes podrán tener una adenopatía mediastinal, que puede producir síntomas de compresión traqueal o bronquial. Poco frecuente es la presentación de una linfadenopatía axilar o inguinal como primer signo de presentación. Otros síntomas sistémicos incluyen fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso que ocurre en

el 25% a 30% de los niños, que influyen de manera negativa en el pronóstico de la enfermedad (13).

El linfoma Hodgkin debe ser diferenciado de otras causas inflamatorias de linfadenopatías, particularmente aquellas con un curso sin dolor por ejemplo una infección por Mycobacterias atípicas, toxoplasmosis. (21)

Ocasionalmente la biopsia de una linfadenopatía recurrente o persistente originalmente catalogada como una mononucleosis o hiperplasia reactiva en realidad resultan ser un linfoma. La linfadenopatía cervical del linfoma Hodgkin debe diferenciarse de una adenopatía metastásica de otro tumor primario, como por ejemplo un carcinoma nasofaríngeo, sarcoma de tejidos blandos.

El abordaje diagnóstico para los niños con sospecha de linfoma Hodgkin debe incluir un examen físico con una medición de los crecimientos ganglionares.

Algunos estudios de laboratorio ayudan a identificar o diagnosticar el linfoma Hodgkin, como son la biometría hemática, en la cual se puede presentar una anemia normocítica y normocrómica o microcítica hipocrómica, neutrofilia en el 50% de los pacientes, eosinofilia en el 15 a 20% de los pacientes, linfocitopenia que es un signo de enfermedad avanzada, y de ser posible la realización de un aspirado de médula ósea, ésta se reporta por lo general normal, o bien un compromiso focal o difuso (22).

Dentro de ciertos hallazgos bioquímicos, que se consideran como índices de enfermedad activa, de extensión de la enfermedad o de pronóstico de la enfermedad tenemos: niveles de cobre sérico, niveles de ferritina, velocidad de eritrosedimentación, niveles de fibrinógeno, niveles de fosfatasa alcalina. (22)

Siendo la biopsia del ganglio linfático crecido el estándar de oro para el diagnóstico en el cual se encuentran las siguientes características histológicas:

predominancia linfocitaria,
depleción linfocitaria
esclerosis nodular
celularidad mixta

Otros estudios de extensión como la tomografía de tórax y abdomen permiten conocer la extensión de la neoplasia, muchas veces siendo necesario la realización de una laparotomía estadificadora. (13,20)

La utilización de Galio-67 es particularmente útil en la evaluación de un linfoma Hodgkin supradiaphragmático, aproximadamente dos tercios de los pacientes de reciente diagnóstico demuestran un incremento en la captación de galio.

El compromiso de la médula ósea como presentación inicial de un linfoma Hodgkin es poco común y ocurre de manera muy rara como sitio de enfermedad extra ganglionar. Un aspirado de médula ósea únicamente, no es adecuado para el abordaje de una enfermedad medular, una biopsia de médula ósea debe ser realizada en cualquier paciente con síntomas B o un estadio clínico III ó IV o en el momento de una recaída. (13)

Una vez establecido el diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin el paciente se estadifica según la clasificación de Ann Arbor (20,24), en la cual se considera lo siguiente:

Estadio I. Compromiso de una sola región ganglionar o de una sola región extralinfática

Estadio II, Dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma o compromiso localizado de un órgano extralinfático o uno o más ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma

Estadio III. Compromiso de ambas regiones ganglionares del diafragma que puede acompañarse de compromiso esplénico o de un órgano extralinfático o ambos.

Estado IV. Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos extralinfáticos o tejidos con o sin compromiso ganglionar.

La ausencia o presencia de temperatura mayor a los 38°C en tres días consecutivos, diaforesis nocturna o una pérdida de peso inexplicable de más del 10% o más en los seis meses previos a la admisión deben ser denotados con la letra A ó B respectivamente. (13)

Los pacientes que han sido tratados por un linfoma Hodgkin generalmente presentan defectos medibles en la función de las células T, y algunas evidencias sugieren que estos defectos podrían estar presentes incluso antes del diagnóstico de la enfermedad. (21)

El linfoma Hodgkin está asociado con deficiencias complejas de la inmunidad celular. Dentro de estas anomalías debemos considerar un retraso importante en las respuestas de hipersensibilidad cutánea, un incremento en la producción de inmunoglobulinas, niveles elevados de inmunocomplejos circulantes, producción de anticuerpos antilinfocitos, disminución natural de la citotoxicidad de las células natural killer, incremento de la sensibilidad de los supresores de monocitos y de las células T supresoras y una variedad de desordenes de factores séricos, incluyendo niveles elevados de receptores circulantes de interleucina 2. In vitro, los linfocitos de sangre periférica muestran una disminución de la síntesis de DNA e inmunoglobulina G y una depresión de la respuesta proliferativa a la estimulación de células T mitógenas con un impedimento de la producción de linfocinas. Todos estos factores sugieren una inmunosupresión secundaria a una sobreestimulación crónica de citocinas, hipótesis que corresponde con el fenómeno histológico inflamatorio evidente (21), pudiendo mencionarse como un fenómeno de inmunosupresión local. Siendo de considerar también los efectos de inmunosupresión secundarios al tratamiento.

La linfopenia es común en los estados avanzados del linfoma Hodgkin, inducida particularmente por la radioterapia. Su efecto más profundo es como depresor de CD4/CD8. Esta linfopenia inducida por radioterapia suele subsistir dentro de los 12 meses a 9 años de haber recibido la radioterapia porque la población de CD8 parece ser la menos afectada por la radioterapia, y la población de CD4 se regenera lentamente después de que el tratamiento es discontinuado, la deficiencia producida de las células T ayudadoras puede explicar muchas de las consecuencias clínicas de la inmunodeficiencia como ser un exceso de infecciones por herpes zóster durante el primer y segundo años después del cese de la radioterapia.

A pesar de los defectos en el retraso de la hipersensibilidad, la mayoría de los estudios sugiere que la inmunidad humoral muestra una respuesta normal de las células B y el número de las mismas está respetado. En consecuencia se concluye que la inmunidad humoral en los pacientes que no

han recibido aún tratamiento para el linfoma Hodgkin es normal y que no se afecta por el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico (21).

La filosofía en el tratamiento del linfoma Hodgkin, es que se puede emplear más de un esquema terapéutico, el desafío es determinar un curso de terapia que preserve la cura mientras se minimizan las complicaciones neoplásicas y no neoplásicas a largo plazo (24).

La cirugía es limitada principalmente al diagnóstico, una posible laparotomía estadificadora, esplenectomía para raros pacientes con hiperesplenismo y una laminectomía en aquéllos con una compresión medular.

El tratamiento apropiado en niños de la enfermedad de Hodgkin depende de la edad del niño, el estadio de la enfermedad y la extensión del tumor. Éste puede incluir radioterapia únicamente, quimioterapia sola o más comúnmente la modalidad combinada de tratamiento. (22) La cual se ha hecho popular en el tratamiento de los pacientes con linfoma Hodgkin por la limitación de la radiación empleada en el área ganglionar comprometida en consecuencia una disminución en la dosis total de radiación y una reducción de las complicaciones a largo plazo relacionadas con la radioterapia.

El uso de una dosis baja de radioterapia y la combinación de un régimen de quimioterapia múltiple, ha sido muy exitoso en niños que no alcanzan el crecimiento definitivo, es decir los menores de 14 años. Dentro de los esquemas de quimioterapia que se administran: MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona), ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), MOPP/ABV híbrido (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina, bleomicina, vinblastina), MVPP (mostaza nitrogenada, vinblastina, procarbazona, prednisona, COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona, ACOPP (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona).

La radioterapia sola es utilizada en los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con un estadio IA ó IIA, algunas instituciones emplean la radioterapia sola en pacientes en un estadio IIB ó IIIA, pero este empleo ha sido ampliamente sustituido por la terapia combinada: quimioterapia y radioterapia. (24)

La secuencia general de tratamiento para los pacientes que están recibiendo esquema combinado de quimioterapia y radioterapia son dos ciclos de quimioterapia y radioterapia por encima del diafragma, dos ciclos de quimioterapia, radioterapia por debajo del diafragma (si está indicada), dos ciclos de quimioterapia y radiación pélvica o ilíaca (si está indicada).

En pacientes con linfoma Hodgkin menores de 14 años, estadio I-IV (A ó B) (con o sin compromiso mediastinal), la dosis de radioterapia (según edad ósea) en menores de 5 años es de 1500 cGy, entre 6-10 años es de 2000 cGy, 11-14 años es de 2500 cGy, el volumen de radiación utilizado se conocen como irradiación en manto que comprende ganglios linfáticos cervicales, supraclaviculares, infraclaviculares, axilares hiliares y mediastinales por encima del diafragma. Las áreas por delante del pabellón auricular también están comprendidas en pacientes que tienen una linfadenopatía cervical muy extendida. Los pulmones y la mayor parte del corazón son protegidos con escudos de acero, sin embargo muchos radioterapeutas administran una radiación de 1500 cGy o menos a los pulmones o en los sitios comprometidos o si bien son ganglios hiliares los que están involucrados. Todo el corazón puede ser radiado si el pericardio está comprometido. La irradiación en "Y" invertida, incluye el bazo o pedículo esplénico, región periaórtica, inguinal y femoral. Los riñones, la mayor parte de la médula ósea a nivel pélvico y los testículos son protegidos. (24)

El tratamiento con quimioterapia, esteroides y radioterapia, acentúa las anomalías del sistema inmune de los pacientes con linfoma Hodgkin , con una pérdida progresiva de la inmunidad mediada por células y el desarrollo de anergia cutánea, linfocitopenia y un incremento de la susceptibilidad a una variedad de microorganismos. Ya en la evolución a largo plazo del linfoma Hodgkin, se puede desarrollar una hipogamaglobulinemia. (24)

Con el desarrollo de una terapia antitumoral a finales de los cincuentas, se observó un incremento de la mortalidad durante la inducción a la remisión, encontrándose como principal causa las complicaciones infecciosas (2).

Las infecciones son las complicaciones más comunes a pesar de que se han desarrollado terapias antitumor menos mieloablativas. Se ha identificado una relación cualitativa entre la cuenta de leucocitos circulantes y el riesgo de infección, incluso sin foco infeccioso identificado. La fiebre es la

manifestación más constante de una infección y muchas veces es el único signo. Una proporción sustancial de episodios febriles están ocasionados por bacterias y hongos oportunistas y están asociados con un considerable riesgo de complicaciones; que van desde sepsis grave o choque séptico lo que incrementa su mortalidad. El riesgo es mayor en pacientes con una neutropenia profunda (neutrófilos totales menores de 100/mm³). (23)

Aunque la neutropenia por sí misma es el factor de riesgo más importante para desarrollar infección, existen otros factores que pueden alterar o incrementar este riesgo, incluyendo el grado de neutropenia (neutrófilos totales menores de 100/mm³), la duración de la neutropenia, la función fagocitaria (la cual se puede ver impedida por la enfermedad subyacente del paciente) o el tratamiento del mismo con agentes citotóxicos e inmunosupresores, el estado del sistema inmune celular y humoral del paciente, alteraciones de las barreras de defensa física, a la microflora endógena y organismos adquiridos en la comunidad o el hospital, así como la fase de la quimioterapia en la que se encuentra el paciente. (3)

Existen otras alteraciones que favorecen el desarrollo de infección mientras el paciente se encuentra neutropénico, como es la disfunción de la inmunidad celular, disfunción esplénica y del sistema retículo endotelial. Los pacientes neutropénicos que se encuentran febriles y no tienen una causa identificada clínica ni microbiológica al inicio de los episodios febriles, pueden encontrarse febriles en respuesta a la medicación o a los productos sanguíneos o bien como producto del proceso oncológico, la mayoría encubren la infección por el inicio de terapia antibiótica empírica.(2)

Los gérmenes predominantes en los pacientes pediátricos con cáncer son principalmente:

Gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter*, *Serratia* y predominantemente *Pseudomonas aeruginosa*, y anaerobios

Gram positivos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus sp.* y *Corynebacterias.sp*

Hongos como *Candida albicans* y otras especies de ella ocupan la principal causa; *Aspergillus spp* actualmente a incrementado en frecuencia y *Cryptococcus* es menos frecuente.

Virus como *Herpes simplex*, *Varicella-zóster*, *Citomegalovirus*, virus de *Epstein Barr*, virus sincicial respiratorio, adenovirus, son los más frecuentes (2)

Las infecciones micóticas han ido incrementando en estos pacientes, aportando 20% de los microorganismos aislados en hemocultivos. El riesgo de desarrollar infecciones micóticas se ha asociado a periodos de neutropenia prolongadas generalmente mayor de 4 días sobre todo cuando ésta es profunda (neutrófilos totales menores a 100/mm³). *Candida albicans* es el hongo más comúnmente aislado, aunque en reportes recientes han notificado otras especies de *Candida*, posiblemente debido al mayor uso de profilaxis con fluconazol. (3)

Las infecciones causadas por *Aspergillus spp*, usualmente *fumigatus* o *flavus*, representan una gran morbimortalidad. Siendo causa común de neumonías y sinusitis. (17)

Algunas micosis son resistentes a la anfotericina, incluyendo *Trichosporium*, *Fusarium*, y *Pseudoallescheri* aunque ocurren menos comúnmente, se reportan con más frecuencia que años atrás (4). *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Cryptococcus* han sido asociados con defectos de inmunidad celular más que con neutropenia, por lo que son menos frecuentes. (2)

La tasa de colonización por hongos es elevada en niños con linfoma Hodgkin durante el tratamiento de inducción a la remisión por lo que, la administración profiláctica de antifúngicos, podría disminuir la tasa de esta colonización y en consecuencia la infección.

Debido a la alta mortalidad asociada a infecciones micóticas es necesario considerar un manejo empírico con anfotericina B de manera temprana en un episodio de neutropenia y fiebre que no responde al manejo apropiado con antibióticos o en el paciente que en él que aparentemente se controló el proceso infeccioso y reaparece la fiebre persistiendo la

neutropenia. El inicio temprano de la terapia antifúngica puede mejorar la supervivencia de estos pacientes. (4)

Debido a que estas infecciones son difíciles de diagnosticar de forma temprana la profilaxis antifúngica podría estar justificada en aquellas Instituciones en las que este tipo de infección es alto. Este tipo de infección se ha convertido en un problema serio principalmente en pacientes con linfoma Hodgkin. (15)

Este incremento en la incidencia de las fungemias en esta población puede deberse a los períodos prolongados de neutropenia y fiebre, la ruptura de las barreras mucosas asociada al empleo de agentes quimioterápicos agresivos, el uso de antibióticos de amplio espectro, ausencia de recuperación de médula ósea y un foco infeccioso identificado principalmente pulmonar. (15)

2. JUSTIFICACIÓN

El paciente oncológico que se encuentra en tratamiento neoplásico, es susceptible de muchas complicaciones, dentro de las cuales se debe considerar las complicaciones infecciosas debe estar siempre en mente.

Dentro del grupo de complicaciones infecciosas, las infecciones micóticas han ido incrementado en frecuencia y prevalencia, elevando así la mortalidad de los mismos.

La intención de realizar este estudio en pacientes con linfoma Hodgkin en un episodio de neutropenia y fiebre asociado a una infección micótica, es corroborar este incremento, determinar la población más susceptible, actuar de forma temprana ante la sospecha de una infección micótica en pacientes con Linfoma Hodgkin.

Al poder tener control de estos episodios infecciosos, podríamos disminuir la mortalidad, mejorar la calidad de vida durante el tratamiento antineoplásico, disminuir el tiempo de estancia intrahospitalaria y en consecuencia un menor costo para la institución.

neutropenia. El inicio temprano de la terapia antifúngica puede mejorar la supervivencia de estos pacientes. (4)

Debido a que estas infecciones son difíciles de diagnosticar de forma temprana la profilaxis antifúngica podría estar justificada en aquellas Instituciones en las que este tipo de infección es alto. Este tipo de infección se ha convertido en un problema serio principalmente en pacientes con linfoma Hodgkin. (15)

Este incremento en la incidencia de las fungemias en esta población puede deberse a los períodos prolongados de neutropenia y fiebre, la ruptura de las barreras mucosas asociada al empleo de agentes quimioterápicos agresivos, el uso de antibióticos de amplio espectro, ausencia de recuperación de médula ósea y un foco infeccioso identificado principalmente pulmonar. (15)

2. JUSTIFICACIÓN

El paciente oncológico que se encuentra en tratamiento neoplásico, es susceptible de muchas complicaciones, dentro de las cuales el considerar las complicaciones infecciosas debe estar siempre en mente.

Dentro del grupo de complicaciones infecciosas, las infecciones micóticas han ido incrementado en frecuencia y prevalencia, elevando así la mortalidad de los mismos.

La intención de realizar este estudio en pacientes con linfoma Hodgkin en un episodio de neutropenia y fiebre asociado a una infección micótica, es corroborar este incremento, determinar la población más susceptible, actuar de forma temprana ante la sospecha de una infección micótica en pacientes con Linfoma Hodgkin.

Al poder tener control de estos episodios infecciosos, podríamos disminuir la mortalidad, mejorar la calidad de vida durante el tratamiento antineoplásico, disminuir el tiempo de estancia intrahospitalaria y en consecuencia un menor costo para la institución.

3. OBJETIVOS

- Identificar los eventos infecciosos ocasionados por hongos, en pacientes con Linfoma Hodgkin que cursen con neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
- Identificar la frecuencia y los factores asociados relacionados con la presencia de infecciones micóticas en el paciente neutropénico febril con linfoma Hodgkin.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, en el período comprendido entre enero de 1990 a diciembre del 2000.
- Pacientes menores de 18 años de edad
- Pacientes con eventos de neutropenia y fiebre, asociados o no a infecciones micóticas
- Paciente con eventos de neutropenia sin fiebre asociados o no a una infección micótica

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con neutropenia sin fiebre
- Paciente con diagnóstico de otro tipo de linfoma
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes fuera de tratamiento antineoplásico
- Paciente que abandonaron la institución al diagnóstico

3. OBJETIVOS

- Identificar los eventos infecciosos ocasionados por hongos, en pacientes con Linfoma Hodgkin que cursen con neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”
- Identificar la frecuencia y los factores asociados relacionados con la presencia de infecciones micóticas en el paciente neutropénico febril con linfoma Hodgkin.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, en el período comprendido entre enero de 1990 a diciembre del 2000.
- Pacientes menores de 18 años de edad
- Pacientes con eventos de neutropenia y fiebre, asociados o no a infecciones micóticas
- Paciente con eventos de neutropenia sin fiebre asociados o no a una infección micótica

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con neutropenia sin fiebre
- Paciente con diagnóstico de otro tipo de linfoma
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes fuera de tratamiento antineoplásico
- Paciente que abandonaron la institución al diagnóstico

3. OBJETIVOS

- Identificar los eventos infecciosos ocasionados por hongos, en pacientes con Linfoma Hodgkin que cursen con neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”
- Identificar la frecuencia y los factores asociados relacionados con la presencia de infecciones micóticas en el paciente neutropénico febril con linfoma Hodgkin.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, en el período comprendido entre enero de 1990 a diciembre del 2000.
- Pacientes menores de 18 años de edad
- Pacientes con eventos de neutropenia y fiebre, asociados o no a infecciones micóticas
- Paciente con eventos de neutropenia sin fiebre asociados o no a una infección micótica

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con neutropenia sin fiebre
- Paciente con diagnóstico de otro tipo de linfoma
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes fuera de tratamiento antineoplásico
- Paciente que abandonaron la institución al diagnóstico

6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con un expediente incompleto

7. METODOLOGÍA

Se revisarán todos los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con linfoma Hodgkin en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que hayan recibido tratamiento antineoplásico y hayan ingresado con neutropenia y fiebre, y en cuyos eventos se haya asociado o no una infección micótica, evaluándose además las variables contenidas en el **anexo 1**.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: retrolectivo, retrospectivo, descriptivo y transversal

9. ANÁLISIS

Se realizarán medidas de tendencia central y análisis univariado.

Definición de variables:

- **Edad:** pacientes menores de 18 años
- **Género:** masculino, condición orgánica, fenotípica y genotípica que es propia del hombre.
Femenino, con dición orgánica, fenotípica y genotípica que es propia de la mujer.
- **Días postquimioterapia:** tiempo comprendido entre la administración de la quimioterapia y la aparición del episodio infeccioso asociado a un evento de neutropenia y fiebre.
- **Radioterapia:** modalidad de tratamiento mediante radiaciones, que es parte del esquema terapéutico de los pacientes con linfoma Hodgkin.
- **Actividad tumora:**
Presente: Mala evolución clínica con presencia de síntomas B que refleja una inadecuada respuesta al tratamiento antineoplásico, recaída a médula

6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con un expediente incompleto

7. METODOLOGÍA

Se revisarán todos los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con linfoma Hodgkin en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que hayan recibido tratamiento antineoplásico y hayan ingresado con neutropenia y fiebre, y en cuyos eventos se haya asociado o no una infección micótica, evaluándose además las variables contenidas en el **anexo 1**.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: retrolectivo, retrospectivo, descriptivo y transversal

9. ANÁLISIS

Se realizarán medidas de tendencia central y análisis univariado.

Definición de variables:

- **Edad:** pacientes menores de 18 años
- **Género:** masculino, condición orgánica, fenotípica y genotípica que es propia del hombre.
Femenino, con dición orgánica, fenotípica y genotípica que es propia de la mujer.
- **Días postquimioterapia:** tiempo comprendido entre la administración de la quimioterapia y la aparición del episodio infeccioso asociado a un evento de neutropenia y fiebre.
- **Radioterapia:** modalidad de tratamiento mediante radiaciones, que es parte del esquema terapéutico de los pacientes con linfoma Hodgkin.
- **Actividad tumora:**
Presente: Mala evolución clínica con presencia de síntomas B que refleja una inadecuada respuesta al tratamiento antineoplásico, recaída a médula

6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con un expediente incompleto

7. METODOLOGÍA

Se revisarán todos los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con linfoma Hodgkin en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que hayan recibido tratamiento antineoplásico y hayan ingresado con neutropenia y fiebre, y en cuyos eventos se haya asociado o no una infección micótica, evaluándose además las variables contenidas en el **anexo 1**.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: retrolectivo, retrospectivo, descriptivo y transversal

9. ANÁLISIS

Se realizarán medidas de tendencia central y análisis univariado.

Definición de variables:

- **Edad:** pacientes menores de 18 años
- **Género:** masculino, condición orgánica, fenotípica y genotípica que es propia del hombre.
Femenino, con dición orgánica, fenotípica y genotípica que es propia de la mujer.
- **Días postquimioterapia:** tiempo comprendido entre la administración de la quimioterapia y la aparición del episodio infeccioso asociado a un evento de neutropenia y fiebre.
- **Radioterapia:** modalidad de tratamiento mediante radiaciones, que es parte del esquema terapéutico de los pacientes con linfoma Hodgkin.
- **Actividad tumora:**
Presente: Mala evolución clínica con presencia de síntomas B que refleja una inadecuada respuesta al tratamiento antineoplásico, recaída a médula

6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con un expediente incompleto

7. METODOLOGÍA

Se revisarán todos los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con linfoma Hodgkin en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que hayan recibido tratamiento antineoplásico y hayan ingresado con neutropenia y fiebre, y en cuyos eventos se haya asociado o no una infección micótica, evaluándose además las variables contenidas en el **anexo 1**.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: retrolectivo, retrospectivo, descriptivo y transversal

9. ANÁLISIS

Se realizarán medidas de tendencia central y análisis univariado.

Definición de variables:

- **Edad:** pacientes menores de 18 años
- **Género:** masculino, condición orgánica, fenotípica y genotípica que es propia del hombre.
Femenino, con dición orgánica, fenotípica y genotípica que es propia de la mujer.
- **Días postquimioterapia:** tiempo comprendido entre la administración de la quimioterapia y la aparición del episodio infeccioso asociado a un evento de neutropenia y fiebre.
- **Radioterapia:** modalidad de tratamiento mediante radiaciones, que es parte del esquema terapéutico de los pacientes con linfoma Hodgkin.
- **Actividad tumora:**
Presente: Mala evolución clínica con presencia de síntomas B que refleja una inadecuada respuesta al tratamiento antineoplásico, recaída a médula

ósea documentada por biopsia de médula ósea y recidiva o crecimiento tumoral evidente por exploración física, radiografía o tomografía axial computarizada y niveles séricos de cobre elevados.

Ausente: clínicamente ausencia de síntomas B (pérdida de peso, diaforesis nocturna y fiebre persistente), niveles séricos de cobre dentro de parámetros normales, biometría completa con índices hemáticos dentro de valores normales, controles radiográficos y tomográficos que no muestren recidiva tumoral.

- **Fiebre:** es la temperatura oral o axilar aislada mayor a 38.3oC en una sola determinación o más de 38oC por lo menos durante una hora de duración o en más de dos tomas registradas en un periodo de 24 horas.
- **Neutropenia:** cuenta de neutrófilos circulantes en sangre periférica menor de 500/mm³ o menos de 1000/mm³ cuando se predice un descenso posterior.(2)
- **Estado nutricional:** según la clasificación del Dr. Federico Gómez, el estado nutricional se puede dividir en:

eutrófico, peso para la edad dentro de la percentila 50

desnutrición de primer grado, déficit de peso para la edad entre 10% y 24%

desnutrición de segundo grado, déficit de peso para la edad entre 25% y 40%

desnutrición de tercer grado, déficit de peso para la edad mayor del 40%

- **Diagnóstico micótico: sospecha:** visualización de forma levariforme o micelial en tejidos

confirmado: positividad de algún cultivo con aislamiento micótico de un sitio estéril (sangre, orina, tejidos, etc).

- **Evolución final: curación:** cese del problema patológico que le dio origen y egreso del hospital sin tratamiento antibiótico con eutermia.

Mejoría: disminución de los síntomas y signos de infección, egreso del hospital eutérmico y con tratamiento antibiótico ambulatorio.

fallecimiento, defunción durante un episodio de neutropenia y fiebre asociado o no a una infección micótica.

10. RESULTADOS

En el período de 1990 al 2000 se revisaron 114 expedientes de pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin de los cuales 37 pacientes cursaron con episodios de neutropenia y fiebre asociados o no a una infección micótica.

La frecuencia de infecciones micóticas en la población objeto de este estudio fue de 13 pacientes, la prevalencia fue del 35%.

De los 37 pacientes, 12 pacientes fueron del sexo femenino que corresponde al 32.4% de la población y 25% fueron del sexo masculino que corresponde al 67.6% de la población, como se puede observar en el **anexo 2**.

En relación a la edad al ingreso al hospital con un episodio de neutropenia y fiebre la mínima fue de 3 años y un máximo de 17 años con una media de 9 años, cómo se puede apreciar en el **anexo 3**.

En relación al estado nutricional 28 pacientes estaban eutróficos durante el evento infeccioso, que corresponde al 75.7% de la población, y de estos pacientes 10 cursaron con una infección micótica asociada al evento infeccioso y 18 pacientes eutróficos no cursaron con una infección micótica como parte del proceso infeccioso que cursaban, 4 pacientes estuvieron con una desnutrición de segundo grado, que corresponde al 10.8%, 1 paciente cursó con una infección micótica y 3 cursaron con otro evento infeccioso diferente. 4 pacientes estuvieron con una desnutrición de tercer grado, que corresponde al 10.8%, 2 paciente cursaron con una infección micótica y 2 no la tuvieron como parte del episodio infectológico ver anexo 7 y 15.

La fiebre duró como mínimo un día a un máximo de 18 días sin respuesta a tratamiento antibiótico adecuado y asociado a tratamieto antimicótico, ver **anexo 3**.

Mejoría: disminución de los síntomas y signos de infección, egreso del hospital eutérmico y con tratamiento antibiótico ambulatorio.

fallecimiento, defunción durante un episodio de neutropenia y fiebre asociado o no a una infección micótica.

10. RESULTADOS

En el período de 1990 al 2000 se revisaron 114 expedientes de pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin de los cuales 37 pacientes cursaron con episodios de neutropenia y fiebre asociados o no a una infección micótica.

La frecuencia de infecciones micóticas en la población objeto de este estudio fue de 13 pacientes, la prevalencia fue del 35%.

De los 37 pacientes, 12 pacientes fueron del sexo femenino que corresponde al 32.4% de la población y 25% fueron del sexo masculino que corresponde al 67.6% de la población, como se puede observar en el **anexo 2**.

En relación a la edad al ingreso al hospital con un episodio de neutropenia y fiebre la mínima fue de 3 años y un máximo de 17 años con una media de 9 años, cómo se puede apreciar en el **anexo 3**.

En relación al estado nutricional 28 pacientes estaban eutróficos durante el evento infeccioso, que corresponde al 75.7% de la población, y de estos pacientes 10 cursaron con una infección micótica asociada al evento infeccioso y 18 pacientes eutróficos no cursaron con una infección micótica como parte del proceso infeccioso que cursaban, 4 pacientes estuvieron con una desnutrición de segundo grado, que corresponde al 10.8%, 1 paciente cursó con una infección micótica y 3 cursaron con otro evento infeccioso diferente. 4 pacientes estuvieron con una desnutrición de tercer grado, que corresponde al 10.8%, 2 paciente cursaron con una infección micótica y 2 no la tuvieron como parte del episodio infectológico ver anexo 7 y 15.

La fiebre duró como mínimo un día a un máximo de 18 días sin respuesta a tratamiento antibiótico adecuado y asociado a tratamieto antimicótico, ver **anexo 3**.

Durante un episodio de neutropenia y fiebre el 29.7% de la población cursaba con actividad tumoral y un 70% de la población se encontraba libre de actividad tumoral, ver **anexo 4**.

En relación al número de episodios infecciosos durante la evolución de la enfermedad y administración de tratamiento antineoplásico, 29 pacientes cursaron con un solo episodio infeccioso, que corresponde a un 78.4%, 7 pacientes cursaron con dos episodios infecciosos que corresponde al 18.9% y sólo un paciente tuvo tres episodios infecciosos, que corresponde al 2.7%, durante el tratamiento antineoplásico, ver **anexo 5**.

En relación al grado de neutropenia con el que cursaron estos pacientes durante el episodio infeccioso, 5 de los pacientes cursaron con una neutropenia moderada, que corresponde al 13.5%, 21 pacientes con una neutropenia severa que corresponde al 56.8% y 10 pacientes que cursaron con un evento infeccioso asociado a fiebre y que no se encontraban neutropénicos, correspondiendo al 27%, ver **anexo 6**.

La asociación con una infección micótica en un episodio de neutropenia y fiebre, estaba presente en 13 pacientes, que corresponde a un 35.1% y ausente en 23 pacientes, que corresponde a un 62.2% de la población. De los 13 pacientes que cursaron con una infección micótica asociada, 9 pacientes tuvieron un diagnóstico de sospecha, principalmente basado en la exploración física ; 4 pacientes tuvieron un diagnóstico confirmado, por cultivo, positivo para *Candida albicans*, tres por impronta de cavidad oral con KOH y uno en urocultivo, este último tomado en un paciente que falleció por choque séptico asociado a la urosepsis micótica, ver **anexo 8**.

En cuanto a los diagnósticos infecciosos con los que cursaron estos pacientes, 2 pacientes con un evento de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso, 9 pacientes cursaron con una neumonía basal, 7 pacientes con candidiasis oral, 5 pacientes con bronconeumonía, 3 pacientes con un episodio de diarrea aguda con deshidratación, 2 pacientes con otitis media bilateral, 2 pacientes con sepsis relacionada a catéter, 2 pacientes con herpes zóster y un paciente con choque séptico, ver **anexo 9**.

En relación a la evolución de estos pacientes durante el episodio de neutropenia y fiebre asociado a un proceso infeccioso 14 pacientes cursaron

con una curación absoluta del mismo, 16 pacientes con mejoría al egreso y 6 pacientes fallecieron, cuya causa de defunción fue un choque séptico y durante la evolución del episodio infeccioso cursaron 5 pacientes con una infección micótica y el otro paciente un episodio de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso identificado. ver **anexo 10**.

Los pacientes que cursaron con una infección micótica, 4 pacientes fueron del sexo femenino, que corresponde al 36.4% de la población y 9 pacientes fueron del sexo masculino, que corresponde al 63.6% y de los pacientes con linfoma Hodgkin, cuyo episodio infeccioso no se relacionó a una infección micótica, 7 pacientes fueron del sexo femenino que corresponde al 30% y 16 pacientes fueron del sexo masculino, que corresponde al 70% de la población ($p=0.983$) ver **anexo 11**.

Los pacientes que presentaron una infección micótica, 11 pacientes recibieron radioterapia como parte del tratamiento antineoplásico que corresponde al 42.3% de la población de estudio y 2 pacientes no recibieron radioterapia, que corresponde al 20% de la población de estudio. 15 pacientes que no cursaron con una infección micótica durante el episodio infeccioso asociado a neutropenia y fiebre recibieron radioterapia como parte del tratamiento antineoplásico, que corresponde al 57.7% de la población y 8 pacientes no tuvieron una infección micótica durante el episodio infeccioso ni recibieron radioterapia como parte de su esquema terapéutico, que corresponde al 80%. A la asociación entre la radioterapia como parte del tratamiento antineoplásico y la presencia o ausencia de una infección micótica, se le aplicó la prueba de chi cuadrada y se obtuvo una $p=0.212$, ver **anexo 12**; la razón de momios fue de 2.9.

De los pacientes que cursaron con una infección micótica, 4 cursaron con actividad tumoral, que corresponde al 36.4% de la población, 7 pacientes con presencia de actividad tumoral no cursaron con una infección micótica durante el episodio infeccioso asociado a neutropenia y fiebre, que corresponde al 63.6% de la población. 9 pacientes cursaron con una infección micótica pero se encontraban libres de actividad tumoral, que corresponde al 36% de la población y 16 pacientes que no cursaron con infección micótica durante un episodio infeccioso estaban sin actividad tumoral. A la asociación entre ausencia o presencia de actividad tumoral, se aplicó una prueba de chi cuadrada obteniéndose una $p=0.983$, ver **anexo 13**. Con una razón de, momios (OR) de 1.

Los pacientes que cursaron con una infección micótica, 9 pacientes tuvieron un grado de neutropenia severa, que corresponde al 42.9% de la población, 4 pacientes sin neutropenia pero con un síndrome febril al momento episodio infeccioso, que corresponde al 40% de la población. De los pacientes que no tuvieron una infección micótica como causa del evento infeccioso durante su tratamiento antineoplásico, 5 pacientes cursaron con una neutropenia moderada, que corresponde al 100%, 12 pacientes una neutropenia severa que corresponde al 57.1% y 6 pacientes que no tuvieron neutropenia durante el episodio infectológico. A la asociación entre el grado de neutropenia e infección micótica se aplicó la prueba de chi cuadrada y se obtuvo una $p=0.191$ ver **anexo 14**.

Los pacientes que tuvieron una infección micótica, 5 pacientes evolucionaron a la curación total del evento infeccioso que corresponde al 38%, 3 pacientes evolucionaron a la mejoría en el momento del egreso hospitalario, que corresponde al 23% y 5 pacientes fallecieron a causa del episodio infeccioso que corresponde al 38.5% de los pacientes. Los pacientes que no tuvieron una infección micótica, como causa del episodio infeccioso, 9 pacientes evolucionaron a la curación completa, que corresponde al 39.1%, 13 pacientes evolucionaron a la mejoría que corresponde 56.5% y un paciente falleció durante el evento, que corresponde al 4.3%. A la asociación entre la presencia o ausencia de infección micótica y la evolución al momento del egreso hospitalario de los pacientes, se le aplicó la prueba de chi cuadrada. Obteniéndose una $p=0.019$, ver **anexo 16**. Con una razón de momios de 13.7.

Los pacientes con infección micótica, 13 de ellos tuvieron una edad al diagnóstico con una media de 8.8 años, con un desvío estándar de 4.3 y un valor de $p=0.241$. Una edad al ingreso cuando tuvieron el evento infeccioso de 10 años en promedio y una desviación estándar de 4.5 y un valor de $p=0.162$. El evento de infección micótica se presentó a los 19 días posteriores a la quimioterapia con un desvío estándar de 14.9 y una $p=0.027$. La fiebre en los pacientes con una infección micótica tuvo una duración de 8 días como media, con una desviación estándar 5.24 y una $p=0.001$, ver **anexo 17**.

Los pacientes cuyo agente etiológico durante su evento infeccioso no fue un hongo, tuvieron una edad al diagnóstico de 7 años como media, con un desvío estándar de 3.46, una edad al ingreso en el momento del episodio infeccioso de 8 años como media, con una desviación estándar 3.57, la presencia del evento infeccioso se hizo evidente a los 45 días posteriores a la quimioterapia como media con un desvío estándar de 87.9% una duración de la fiebre de 2 días como media, con una desviación estándar 1.59, ver **anexo 17**.

11. DISCUSIÓN

- Las infecciones micóticas en pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, tuvieron una prevalencia del 35%, siendo más frecuentes en el sexo masculino, con una edad al momento del diagnóstico de 8 años y una edad al momento de su ingreso en el hospital por un episodio de neutropenia y fiebre asociado a un episodio infeccioso de 9 años, la mayoría tuvo su primer episodio de neutropenia y fiebre como complicación de la terapia antineoplásica, un año después de iniciado la misma.
- Los pacientes con infecciones micóticas durante el episodio infeccioso asociado a neutropenia y fiebre tuvieron períodos de fiebre más prolongados. La radioterapia representó ser un factor de riesgo de dos veces para infección micótica.
- El mayor porcentaje de pacientes se encontraba libre de actividad tumoral durante el episodio infeccioso y este no representó ningún factor de riesgo para infección micótica invasiva.
- Durante la evolución de la enfermedad y la aplicación del tratamiento antineoplásico, estos pacientes tuvieron en promedio un solo evento infeccioso asociado a neutropenia y fiebre como complicación esperada del tratamiento antineoplásico del linfoma Hodgkin per se. Y de estos episodios infecciosos las infecciones micóticas no fueron las más frecuentes.
- De las infecciones micóticas presentes, la más frecuente fue la candidiasis oral, *Candida albicans* que se aisló fundamentalmente en improntas de cavidad oral, con tinción de KOH. De los otros eventos infecciosos

Los pacientes cuyo agente etiológico durante su evento infeccioso no fue un hongo, tuvieron una edad al diagnóstico de 7 años como media, con un desvío estándar de 3.46, una edad al ingreso en el momento del episodio infeccioso de 8 años como media, con una desviación estándar 3.57, la presencia del evento infeccioso se hizo evidente a los 45 días posteriores a la quimioterapia como media con un desvío estándar de 87.9% una duración de la fiebre de 2 días como media, con una desviación estándar 1.59, ver **anexo 17**.

11. DISCUSIÓN

- Las infecciones micóticas en pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, tuvieron una prevalencia del 35%, siendo más frecuentes en el sexo masculino, con una edad al momento del diagnóstico de 8 años y una edad al momento de su ingreso en el hospital por un episodio de neutropenia y fiebre asociado a un episodio infeccioso de 9 años, la mayoría tuvo su primer episodio de neutropenia y fiebre como complicación de la terapia antineoplásica, un año después de iniciado la misma.
- Los pacientes con infecciones micóticas durante el episodio infeccioso asociado a neutropenia y fiebre tuvieron períodos de fiebre más prolongados. La radioterapia representó ser un factor de riesgo de dos veces para infección micótica.
- El mayor porcentaje de pacientes se encontraba libre de actividad tumoral durante el episodio infeccioso y este no representó ningún factor de riesgo para infección micótica invasiva.
- Durante la evolución de la enfermedad y la aplicación del tratamiento antineoplásico, estos pacientes tuvieron en promedio un solo evento infeccioso asociado a neutropenia y fiebre como complicación esperada del tratamiento antineoplásico del linfoma Hodgkin per se. Y de estos episodios infecciosos las infecciones micóticas no fueron las más frecuentes.
- De las infecciones micóticas presentes, la más frecuente fue la candidiasis oral, *Candida albicans* que se aisló fundamentalmente en improntas de cavidad oral, con tinción de KOH. De los otros eventos infecciosos

presentes durante la evolución de estos pacientes, los más frecuentes fueron las infecciones de vías aéreas inferiores cuyo diagnóstico igualmente fue clínico en la mayoría, con cultivos que se reportaban negativos en el momento del episodio infeccioso asociado a neutropenia y fiebre.

- La evolución de los pacientes durante el episodio infeccioso y principalmente las infecciones micóticas, fue hacia la curación del paciente, sólo 6 pacientes fallecieron de toda la población de estudio, que representó una tercera parte de todas las micosis
- La actividad tumoral y el grado de neutropenia, al igual que el estado nutricional no fueron factores asociados estadísticamente significativos al realizar la prueba de chi cuadrada.
- La presencia de una infección micótica fue estadísticamente significativa en cuanto a la evolución de los pacientes infectados durante el evento infeccioso, es decir que existe una asociación entre mortalidad e infecciones micóticas representando que un paciente con micosis tiene 12.7 veces más riesgo de morir que un paciente que no desarrolla infección invasiva por hongos, y la radioterapia que fue estadísticamente factor de riesgo por relación de momios.
- El evento infeccioso asociado a una infección micótica es tardío en aparición, en relación al tiempo posterior a la administración de quimioterapia, prolonga la duración de la fiebre en los pacientes infectados.

12. CONCLUSIONES

- Los eventos infecciosos asociados a neutropenia y fiebre en los pacientes con linfoma Hodgkin en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período de 1990 al 2000, no fueron más frecuentemente asociados a infecciones micóticas.
- Las infecciones micóticas que se hicieron evidentes en ciertos pacientes del grupo de estudio, fueron fundamentalmente candidiasis orales, cuyo

presentes durante la evolución de estos pacientes, los más frecuentes fueron las infecciones de vías aéreas inferiores cuyo diagnóstico igualmente fue clínico en la mayoría, con cultivos que se reportaban negativos en el momento del episodio infeccioso asociado a neutropenia y fiebre.

- La evolución de los pacientes durante el episodio infeccioso y principalmente las infecciones micóticas, fue hacia la curación del paciente, sólo 6 pacientes fallecieron de toda la población de estudio, que representó una tercera parte de todas las micosis
- La actividad tumoral y el grado de neutropenia, al igual que el estado nutricional no fueron factores asociados estadísticamente significativos al realizar la prueba de chi cuadrada.
- La presencia de una infección micótica fue estadísticamente significativa en cuanto a la evolución de los pacientes infectados durante el evento infeccioso, es decir que existe una asociación entre mortalidad e infecciones micóticas representando que un paciente con micosis tiene 12.7 veces más riesgo de morir que un paciente que no desarrolla infección invasiva por hongos, y la radioterapia que fue estadísticamente factor de riesgo por relación de momios.
- El evento infeccioso asociado a una infección micótica es tardío en aparición, en relación al tiempo posterior a la administración de quimioterapia, prolonga la duración de la fiebre en los pacientes infectados.

12. CONCLUSIONES

- Los eventos infecciosos asociados a neutropenia y fiebre en los pacientes con linfoma Hodgkin en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período de 1990 al 2000, no fueron más frecuentemente asociados a infecciones micóticas.
- Las infecciones micóticas que se hicieron evidentes en ciertos pacientes del grupo de estudio, fueron fundamentalmente candidiasis orales, cuyo

agente etiológico fue *Candida albicans*, aislada en improntas de cavidad oral.

- Las infecciones micóticas influyen en la evolución del paciente durante el episodio infeccioso con neutropenia y fiebre, condicionando en estos pacientes una mayor mortalidad, la cual se ve incrementada en 12.7 veces más de morir si desarrolla infecciones invasivas; de ahí la importancia de iniciar tempranamente profilaxis con anfotericina en todo paciente que tiene neutropenia y fiebre y no mejora con el tratamiento antibiótico o que reinicia con fiebre y aun está neutropénico, considerando que la radioterapia es un factor de riesgo para micosis.
- Las infecciones micóticas complican el evento infeccioso, son de aparición tardía y prolongan la duración de la fiebre en el episodio infeccioso.
- Las infecciones micóticas deben ser consideradas durante la evolución de un episodio infeccioso, en los pacientes con linfoma Hodgkin, que cursan con un evento de neutropenia y fiebre, como complicación esperada de la terapia antineoplásica que está recibiendo.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo P, Walsh T, Freifeld A. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Raven Publishers. 1997. Chapter 40
2. Hughes W, Bodey G, Feld R. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin. Infect Dis. 1997; 25: 551 - 573
3. Gözdasoglu S, Mycols E. Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy. Medical and Pediatric Oncology 1999; 32: 344-348
4. Shenep J. Outpatient management of the neutropenic child with unexplained fever. Seminars in pediatric infectious diseases 2000; 11: 105-112
5. Baorto E, Aquino V, Buchanan G. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia Oncology 2001; 92: 909-913
6. Zinner S. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. Clinical Infectious Diseases 1999; 29: 490-494
7. Jones R. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. Clinical Infectious Diseases 1999; 29: 495-502
8. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons Clinical Infectious Diseases 1999; 29: 503-507
9. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? Clinical Infectious Diseases 1999; 29: 508-514
10. Rolston K. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia Clinical Infectious Diseases 1999; 29: 515-521
11. Rex J, Walsh T, Sobel J, Filler S, Pappas P, Dismukes W, Edwards J. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2000; 30: 662-678
12. Harousseau J, Dekker A, Fassas A, Gouveia J. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections inpatients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000; 44:1887-1893

13. Hudson M. Donaldson S. Hodgkin's disease. *Pediatric clinics of North America* 1997; 44
14. Abeloff. *Clinical oncology*. Churchill Livingstone Inc.
15. Pizzo P. Management of fever in patient with cancer and treatment induced neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 1993; 18: 1323 - 1331
16. Diehl V., Josting A. The lymphomas. *Cancer Journal from Scientific American*. 2000; 6: 150-158
17. Bolanowski W. Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during infection therapy. *Medical and Pediatric Oncology* 2000;34(1):76-77
18. Wingard J. Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient. 2001; 15 351-363
19. Herbrecht R. Fungal infection in patients with neutropenia: challenges in prophylaxis and treatment. *Drugs and Aging*. November 2000; 17(5): 339-351
20. Hudson M., Donaldson S. Hodgkin's Disease. Pizzo and Poplack: *Principles and practice fo Pediatric Oncology*, 3rd. ed 1997
21. De Vita V. Mauch P. Lee N. Hodgkin disease pathology and biologic features. 1990 chapter 44.6
22. Weiner M. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 1990. Chapter 15: 347 - 373
23. Crokaertt F, Febrile neutropenia in children. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000;16: 173-176
24. Hodgkin Lymphoma. *Oncology*. Lippincott Williams &Wilkins 2001.

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre

Número de Expediente:

Género: Femenino () Masculino ().

Edad

Número de episodio infeccioso

Diagnóstico oncológico

Días postquimioterapia

Radioterapia: sí () no ()

Actividad tumoral: si () no ()

Neutrófilos totales al ingreso

Diagnóstico infectológico

Duración de fiebre: _____ días

Estado nutricional Eutrófico ___DESNT I ___ DESNT II ___ DESNT
III ___

Neutrófilos totales en el momento del diagnóstico micótico

Diagnóstico micótico empírico () confirmado ()

Hemocultivo central ()

Hemocultivo periférico ()

Urocultivo ()

Coprocultivo ()

Punta de catéter ()

Broncoaspirado ()

Improntas ()

Histopatología ()

Otro _____

Evolución final :

Curación () controlado () complicación () fallecimiento ()

Anexo 2: GÉNERO

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	12	32.4
Masculino	25	67.6
Total	37	100

Anexo 3.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad al ingreso	37	3	17	9.20	3.87
Duración de la fiebre	36	1	18	4.47	4.27

Anexo 4: ACTIVIDAD TUMORAL

	Frecuencia	Porcentaje
Presencia	11	29.7
Ausencia	26	70.3
Total	37	100

Anexo 5: NÚMERO DE EPISODIOS INFECCIOSOS

	Frecuencia	Porcentaje
Un episodio	29	78.4
Dos episodios	7	18.9
Tres episodios	1	2.71
	37	100

Anexo 6: GRADO DE NEUTROPENIA

	Frecuencia	Porcentaje
Leve	0	0
Moderada	5	13.5
Severa	21	56.8
No neutropénico	10	27

Anexo 7: ESTADO NUTRICIONAL

	Frecuencia	Porcentaje
Eutrófico	28	75.7
DNT GI		
DNT GII	4	10.8
DNT GIII	4	10.8

Anexo 8: INFECCIÓN MICÓTICA

	Frecuencia	Porcentaje
Presente	13	35.1
Ausente	23	62.2

Anexo 9: DIAGNÓSTICO INFECCIOSO

	Frecuencia	Porcentaje
Neumonía basal	9	24.3
Candidiasis oral	7	18.9
Bronconeumonía	5	13.5
Sinusitis maxilar bilateral	4	10.8
Diarrea aguda con deshidratación	3	8.1
Neutropenia sin foco	2	5.4
Otitis media bilateral	2	5.4
Sepsis relacionada a catéter	2	5.4
Herpes zóster	2	5.4
Choque séptico	1	2.7

Anexo 10: EVOLUCIÓN

	Frecuencia	Porcentaje
Curación	14	37.8
Controlado	16	43.2
Fallecimiento	6	97.3

Anexo 11: Presencia de infección micótica según género en pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin.

BARRAS

Anexo 12: Asociación de radioterapia con presencia o ausencia de infección micótica

BARRAS

Anexo 13. Asociación de actividad tumoral versus infección micótica

BARRAS

Anexo 14 Asociación de grado de neutropenia con infección micótica

BARRAS

Anexo 15 Asociación de estado nutricional con infección micótica

BARRAS

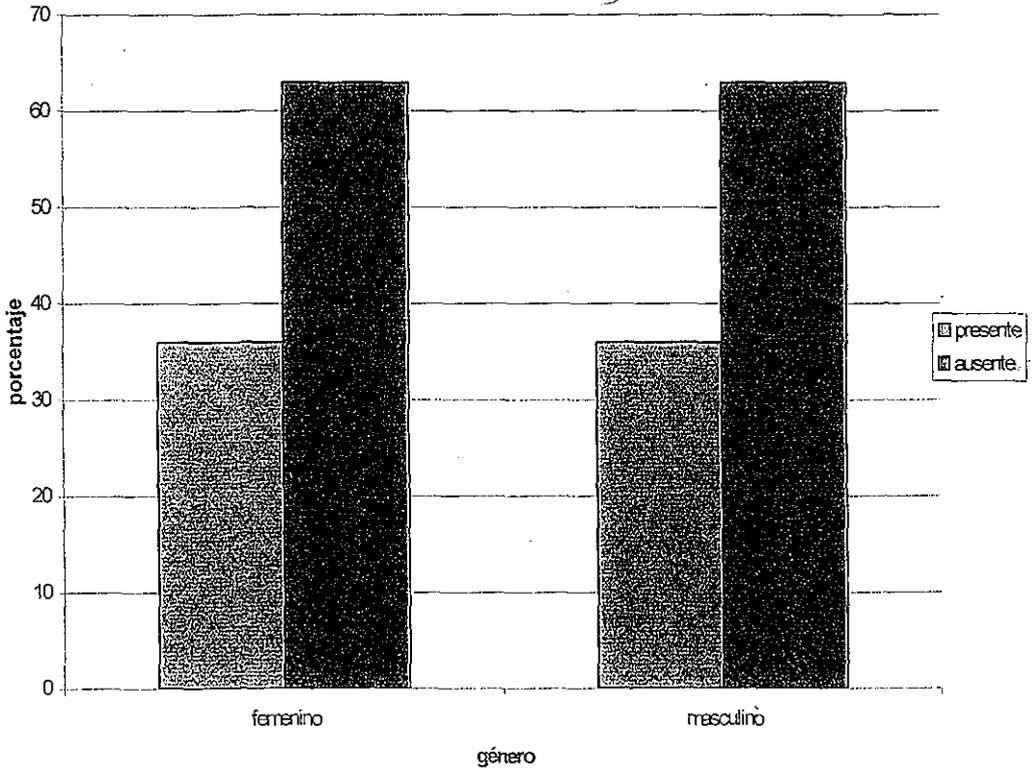
Anexo 16 Asociación de infección micótica con evolución del evento infeccioso

BARRAS

Anexo 17. Análisis de variables cuantitativas

	Infección micótica	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Valor de p
Edad al diagnóstico	Sí	13	8.85	4.30	1.19	0.241
	No	23	7.61	3.46	0.72	
Edad ingreso	Sí	13	10.09	4.50	1.25	0.162
	No	23	8.69	3.57	0.74	
Días postquimioterapia	Sí	13	19.69	14.97	4.15	0.027
	No	23	45.47	87.99	18.35	
Duración de fiebre	Sí	13	8	5.24	1.45	0.001
	No	23	2.48	1.59	0.33	

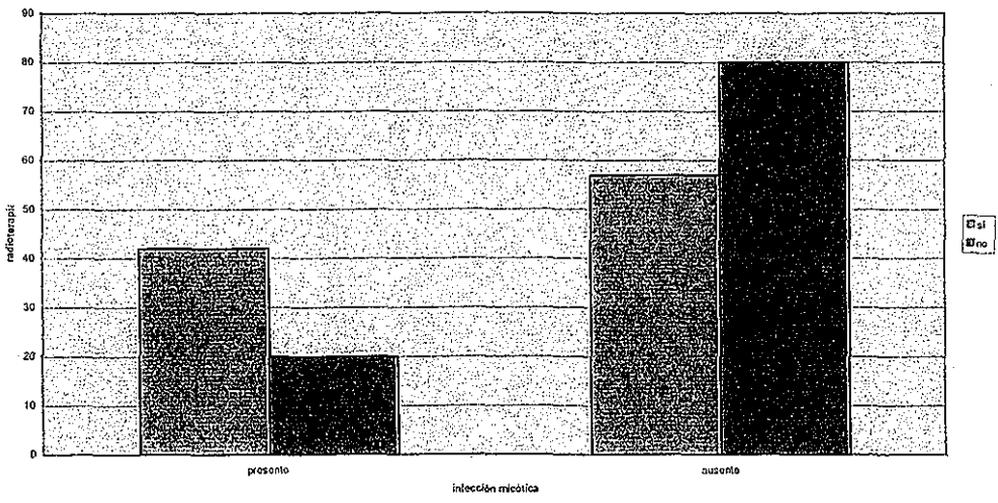
Anexo11: Presencia de infección micótica según género en pacientes con linfoma Hodgkin



Prueba chi cuadrada $p=0.983$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

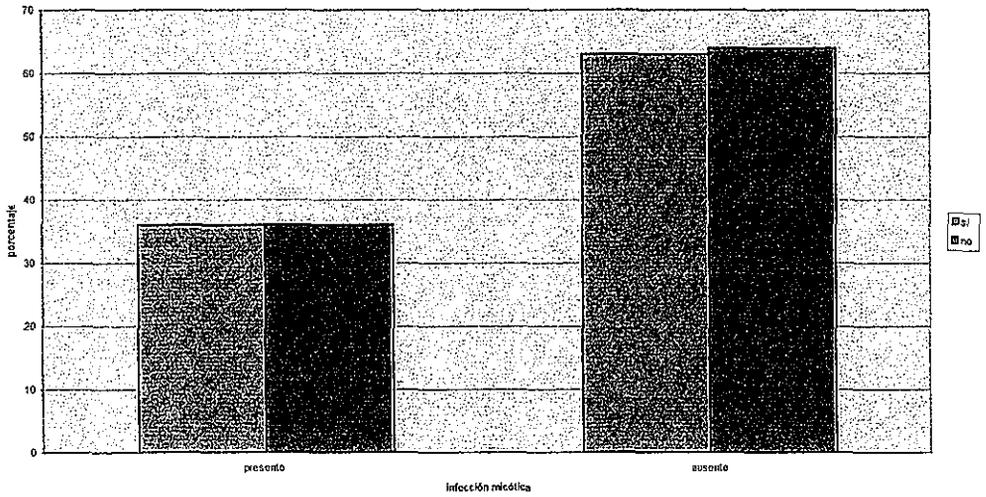
Anexo 12: Asociación entre radioterapia y la presencia o ausencia de infecciones micóticas



Prueba chi cuadrada $p=0.212$

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

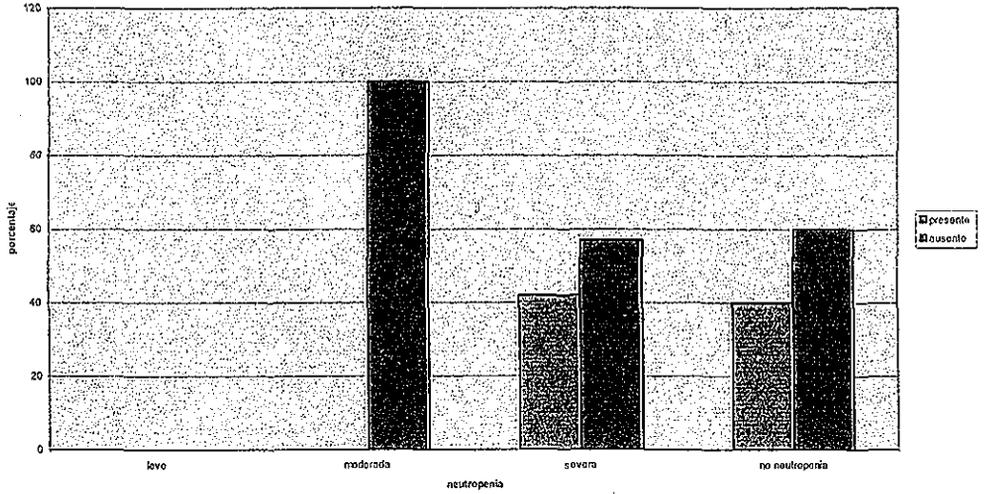
Anexo 13: Asociación entre actividad tumoral y la presencia o ausencia de infección micótica



Prueba chi cuadrada $p=0.983$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

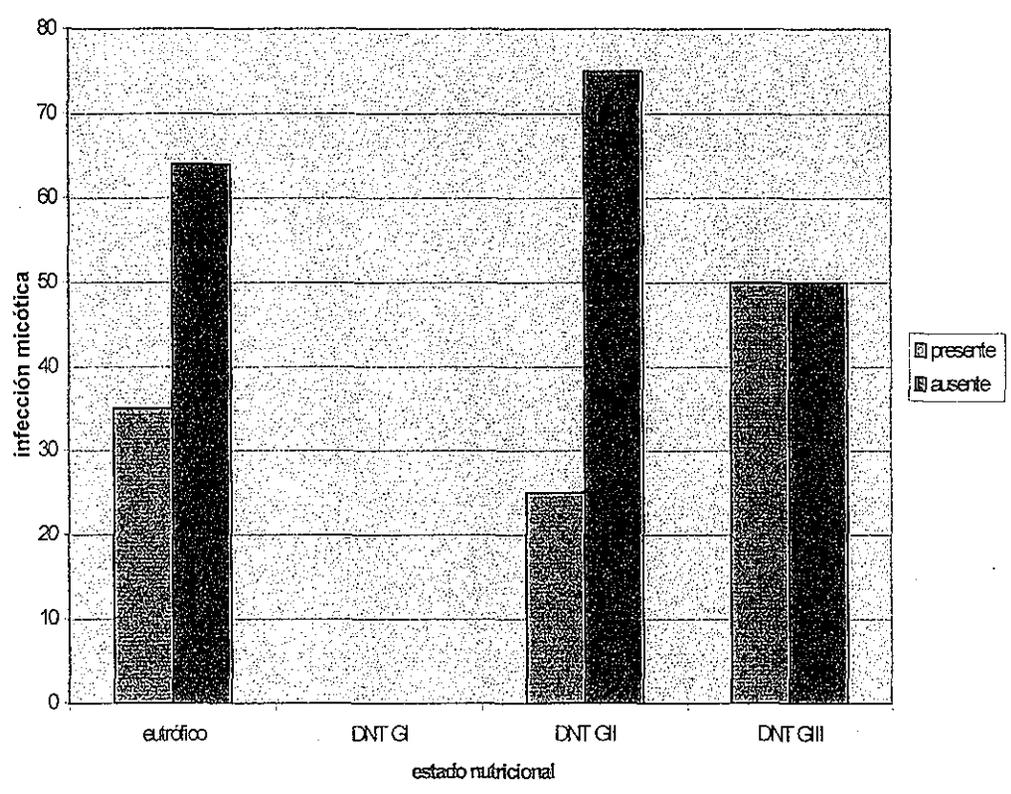
Anexo14; Asociación entre el grado de neutropenia y la presencia o ausencia de infección micótica



Prueba chi cuadrada $p=0.191$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

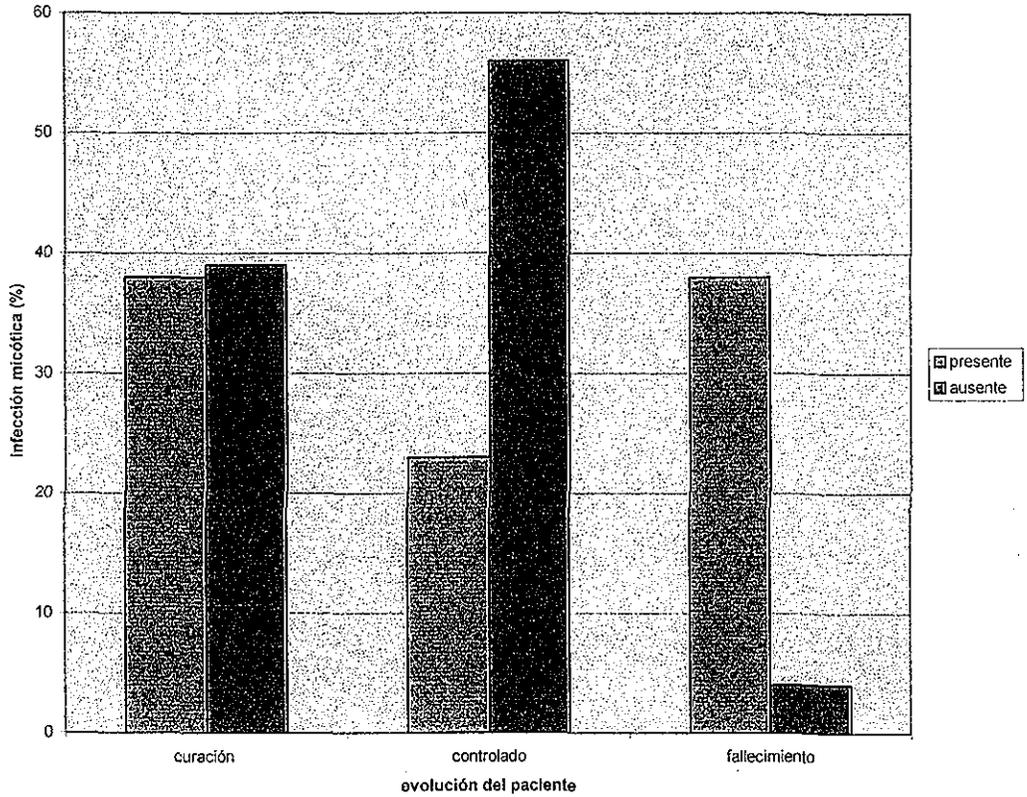
Anexo 15: Asociación entre estado nutricional y presencia o ausencia de infección micótica



Prueba chi cuadrado $p=0.759$

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Anexo 16: Asociación de infección micótica con evolución del evento infeccioso



Prueba chi cuadrado $p=0.019$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN