

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GOMEZ**

**TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL TITULO DE  
PEDIATRIA MÉDICA**

0351850

**CANDIDIASIS DISEMINADA CRONICA EN  
PACIENTES PEDIATRICOS CON CANCER.  
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE  
MEXICO FEDERICO GOMEZ**

24 de agosto de 2005



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.

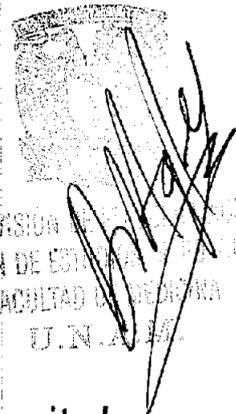
**TESISTA:**

DR. ROBERTO SUÁREZ GUTIÉRREZ

Residente de 3er año de pediatría del hospital infantil de México, Federico Gómez

---

SUBDIVISION  
DIVISION DE ESTADISTICA  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



**Director de Tesis:**

DRA. AURORA MEDINA SANSON

Jefe del Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México, Federico Gómez

---



## Agradecimientos:

- A mis padres, por su apoyo incondicional.
- A la Dra. Aurora Medina, por su consejo, paciencia y dedicación en la elaboración de este trabajo.
- A Elsy, por ser mí *anime diem, alma vite*.

## **INDICE GENERAL**

- 1.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
- 2.- INTRODUCCIÓN
- 3.- MARCO TEORICO
- 4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 5.- JUSTIFICACIÓN
- 6.- OBJETIVOS
- 7.- HIPOTESIS
- 8.- MATERIAL Y MÉTODOS
- 9.-VARIABLES
- 10.- DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES
- 11.- PROCEDIMIENTOS
- 12.- ANÁLISIS ESTADISTICO
- 13.- RESULTADOS
- 14.- TABLAS Y FIGURAS
- 15.- DISCUSIÓN
- 16.- CONCLUSIONES
- 17.- BIBLIOGRAFÍA

## 1.- PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la experiencia del Hospital Infantil de México en el manejo de las infecciones invasivas por hongos del género *Candida* que se presentan en los pacientes con cáncer y cómo repercuten en el tratamiento oncológico?

## 2.- INTRODUCCION

Las neoplasias malignas, son la primera causa de muerte por enfermedad entre el primero y los quince años de edad. El cáncer en la edad pediátrica representa el 2% de todos los casos registrados en los Estados Unidos. <sup>1</sup>

En México, el cáncer en la niñez representa la 4<sup>a</sup> causa de mortalidad entre los 5 y 15 años de edad. Las leucemias agudas, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas son las neoplasias que predominan en niños. <sup>2</sup>

La tasa global de supervivencia del cáncer pediátrico ha aumentado en forma espectacular. En la década de 1960 - 1970 la cifra estaba alrededor del 25% y para finales de los 90's ya alcanzaba el 70%. Lo anterior ha sido posible gracias a un mayor conocimiento de la biología de las neoplasias, al perfeccionamiento del tratamiento antineoplásico y a los avances en la terapia de apoyo. Sin embargo, todo esto también se ha visto reflejado en un mayor número de complicaciones, principalmente de tipo infeccioso. Los agentes bacterianos dominan como causa de morbilidad en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico, sin embargo, las infecciones por hongos ocupan un lugar importante.

La mayoría de los cánceres de la infancia tiene curación. El pronóstico está estrechamente ligado al tipo de tumor, la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico y a la eficacia del tratamiento. Pero el empleo de medicamentos antineoplásicos con frecuencia se acompaña de trastornos metabólicos, supresión de la médula ósea e inmunodepresión. La granulocitopenia secundaria a la infiltración de la médula ósea por células malignas y al uso de agentes antineoplásicos conlleva el riesgo de infecciones que ponen en peligro la vida. En este sentido, cabe resaltar que la supervivencia en cáncer también depende del diagnóstico y manejo oportuno y eficaz de estas infecciones potencialmente mortales.

Los pacientes neutropénicos febriles deben ingresar en el hospital y recibir tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro por vía intravenosa en espera de resultados de cultivos. El tratamiento se mantiene hasta que la fiebre desaparece y se eleva el recuento de neutrófilos. Si la fiebre persiste durante más de cinco días mientras el paciente está recibiendo tratamiento antibiótico,

se debe considerar la posibilidad de una infección por hongos, pues las infecciones por hongos de los géneros *Candida* y *Aspergillus* son frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos<sup>3 4</sup>

### 3.- MARCO TEORICO

#### Fungemia en Pacientes con Cáncer

La sepsis es actualmente la decimotercera causa de muerte en población general en los Estados Unidos, donde ocurren aproximadamente 250,000 casos de sepsis nosocomial cada año.

El porcentaje de pacientes con sepsis nosocomial asociada a enfermedad maligna es del 10% aproximadamente. En pacientes con cáncer que presentan un evento de sepsis, la tasa cruda de mortalidad oscila entre el 18 y el 42%.<sup>5</sup>

Entre 1995 y 2000, se realizó un estudio en Estados Unidos<sup>6</sup> investigando la distribución de patógenos en episodios de sepsis en pacientes con neoplasias hematológicas y sólidas, donde el porcentaje de infección por hongos fue: en 1995: 14.9% de todos los eventos de sepsis, en 1996 el 9%, en 1997 el 9.4%, en 1998 el 5.8% en 1999 el 8%, y en el 2000 el 8.3%, lo cual muestra un importante descenso inicial, con un nuevo incremento en los últimos 3 años.

En este mismo estudio, la frecuencia de candidemia en episodios de sepsis en pacientes neutropénicos y no neutropénicos fue del 8.6% cuando la cuenta de neutrófilos absolutos era <1000 y de 8.4% en pacientes con neutrófilos >1000. La neutropenia representó un riesgo relativo de 1 (IC 95%). Otras especies de hongos tuvieron 0.6% y 1.2% en pacientes neutropénicos y no neutropénicos respectivamente. La tasa cruda de mortalidad en pacientes que desarrollan sepsis por *Candida* fue del 48.2% en los casos con neutrófilos <1000 (27/56) y del 43.2% en pacientes con neutrófilos totales >1000 (57/132), con un riesgo relativo de 1.2 (IC 95%).

#### Enfermedades invasivas por hongos

En la década pasada se registró un incremento dramático en la mortalidad debida a todas las micosis<sup>7</sup>. En 1980 se reportaron 1557 muertes por infecciones micóticas, cifra que ascendió a 6534 en 1997. Las muertes por micosis oportunistas asociadas a VIH fueron responsables del mayor incremento. La tendencia en mortalidad por hongos asociada a cáncer, mostró un incremento gradual en este estudio.

En cuanto a las micosis oportunistas no asociadas a VIH, la tendencia de la tasa de mortalidad asociada a candidiasis, mostró un incremento notable durante el periodo inicial del estudio, con un pico en 1989, seguido de un descenso gradual. Desde 1989, la tasa de mortalidad para esta micosis ha disminuido en un 50%. Esta tendencia es similar en pacientes con enfermedad

se debe considerar la posibilidad de una infección por hongos, pues las infecciones por hongos de los géneros *Candida* y *Aspergillus* son frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos<sup>3 4</sup>

### 3.- MARCO TEORICO

#### Fungemia en Pacientes con Cáncer

La sepsis es actualmente la decimotercera causa de muerte en población general en los Estados Unidos, donde ocurren aproximadamente 250,000 casos de sepsis nosocomial cada año.

El porcentaje de pacientes con sepsis nosocomial asociada a enfermedad maligna es del 10% aproximadamente. En pacientes con cáncer que presentan un evento de sepsis, la tasa cruda de mortalidad oscila entre el 18 y el 42%.<sup>5</sup>

Entre 1995 y 2000, se realizó un estudio en Estados Unidos<sup>6</sup> investigando la distribución de patógenos en episodios de sepsis en pacientes con neoplasias hematológicas y sólidas, donde el porcentaje de infección por hongos fue: en 1995: 14.9% de todos los eventos de sepsis, en 1996 el 9%, en 1997 el 9.4%, en 1998 el 5.8% en 1999 el 8%, y en el 2000 el 8.3%, lo cual muestra un importante descenso inicial, con un nuevo incremento en los últimos 3 años.

En este mismo estudio, la frecuencia de candidemia en episodios de sepsis en pacientes neutropénicos y no neutropénicos fue del 8.6% cuando la cuenta de neutrófilos absolutos era <1000 y de 8.4% en pacientes con neutrófilos >1000. La neutropenia representó un riesgo relativo de 1 (IC 95%). Otras especies de hongos tuvieron 0.6% y 1.2% en pacientes neutropénicos y no neutropénicos respectivamente. La tasa cruda de mortalidad en pacientes que desarrollan sepsis por *Candida* fue del 48.2% en los casos con neutrófilos <1000 (27/56) y del 43.2% en pacientes con neutrófilos totales >1000 (57/132), con un riesgo relativo de 1.2 (IC 95%).

#### Enfermedades invasivas por hongos

En la década pasada se registró un incremento dramático en la mortalidad debida a todas las micosis<sup>7</sup>. En 1980 se reportaron 1557 muertes por infecciones micóticas, cifra que ascendió a 6534 en 1997. Las muertes por micosis oportunistas asociadas a VIH fueron responsables del mayor incremento. La tendencia en mortalidad por hongos asociada a cáncer, mostró un incremento gradual en este estudio.

En cuanto a las micosis oportunistas no asociadas a VIH, la tendencia de la tasa de mortalidad asociada a candidiasis, mostró un incremento notable durante el periodo inicial del estudio, con un pico en 1989, seguido de un descenso gradual. Desde 1989, la tasa de mortalidad para esta micosis ha disminuido en un 50%. Esta tendencia es similar en pacientes con enfermedad

asociada a cáncer, lo que refleja los avances en el diagnóstico y en la terapia antifúngica.

## Candidemia

- Características demográficas

En un estudio realizado por el Mycoses Study Group<sup>8</sup> entre 1995 y 1997, se analizaron 1593 casos de candidemia, de los cuales 1449 fueron adultos (91%) y 144 niños (9%). La edad media fue 55 años en adultos y 8 meses en niños; 91 niños eran menores de 1 año. El 55% de los adultos y 51% de los niños fueron de sexo masculino. El 96% de los pacientes tenía una o más enfermedades de base, 85% dos o más y 66% tres o más. Sólo el 10% del total (11% adultos y 8% niños), estaban neutropénicos en el momento que se documentó la candidemia. Dentro de las características generales de estos pacientes se encontró que un mayor porcentaje de adultos en comparación con los niños, eran diabéticos (29% vs. 3%), se encontraban en hemodiálisis (14% vs. 7%), recibiendo quimioterapia (12% vs. 6%), radioterapia (3% vs. 1%), ciclosporina (5% vs. 1%), u otra terapia inmunosupresora (6% vs. 2%). Contrariamente, mas niños tenían intubación endotraqueal (69% vs. 48%), y estaban recibiendo nutrición parenteral total (79% vs. 50%). En este estudio se hizo particular énfasis en la intubación endotraqueal como factor de riesgo para candidemia en pacientes pediátricos.

- Características micológicas

*Candida albicans* fue la especie más comúnmente aislada, en un 45% de los adultos y 49% de los niños. *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* siguieron en frecuencia, con 21% y 12% en adultos y 34% y 6% en niños, respectivamente.

- Supervivencia

La tasa de supervivencia fue significativamente mayor en niños que en adultos: 76% vs. 54% ( $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias en la supervivencia de los niños, en relación con el tipo de tratamiento antimicótico recibido.

- Candidemia, neutropenia y diseminación visceral

En un estudio multicéntrico, realizado en 1998 por The Invasive Fungal Infection Group (IFIG) de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)<sup>9</sup>, en pacientes con candidemia y cáncer, se encontró que la proporción de casos que estaban neutropénicos al presentar la candidemia fue del 20% en pacientes con tumores sólidos (18/90) y 69% en aquellos con neoplasias hematológicas (109/159). La proporción de pacientes que estaban severamente neutropénicos fue del 12% (11/90) y 53% (85/159) respectivamente. Se encontró diseminación visceral (diagnosticada clínica o

histológicamente), sólo en 24 pacientes (10%), de los cuales 10 tenían lesiones por émbolos sépticos en piel, se encontraron cuatro casos de neumonía, tres de peritonitis, dos de esofagitis, dos de enfermedad hepatoesplénica, dos endoftalmítis y un paciente con endocarditis. En el 10% de los casos (25/249) la candidemia se presentó con choque séptico.

- Candidemia nosocomial

La candidemia representa el 11.5% de las septicemias nosocomiales, en las clínicas y hospitales de la universidad de Iowa<sup>10</sup>. Aproximadamente el 25% ocurre en las unidades de cuidados intensivos quirúrgicos, 25% en las unidades de trasplante de médula ósea, 20% en las unidades de terapia intensiva médica, 10% en las unidades de hemato-oncología y 20% en las salas generales.

El riesgo relativo de desarrollar candidemia nosocomial fue de 1.7 por cada clase de antibiótico recibido, 7.2 por la presencia de catéteres Hickman, 10.4 cuando se obtuvo aislamiento de *Candida* en otros sitios que no fueran sangre y de 18 en pacientes con hemodiálisis.

- Mortalidad atribuible a candidemia nosocomial

Entre julio de 1997 y junio del 2001, se analizaron 108 pacientes que desarrollaron candidemia nosocomial en hospitales y clínicas de la Universidad de Iowa<sup>11</sup>, encontrando una tasa de 1.4 episodios de candidemia por 10,000 pacientes por día. *Candida* fue la 4ª causa de sepsis nosocomial durante el estudio, precedida por estafilococo coagulasa negativo (3.1 infecciones por 10,000 pacientes por día), estafilococo aureus (1.7), y enterococos sp. (1.5).

En los 108 casos de candidemia nosocomial, *Candida albicans* fue la especie predominante, encontrada en el 63%, seguida de *C. glabrata* (17%), *C. parapsilosis* (12%), *C. tropicalis* (9%), *C. lusitanae* (2%) y *C. krusei* (2%). Solamente tres de estos 108 aislamientos fueron resistentes a fluconazol. La mediana y la media entre la admisión y el inicio de la candidemia fue de 13 y 20.8 días respectivamente. De los 108 casos estudiados, 66 pacientes fallecieron, dando una mortalidad del 61%. La mortalidad atribuible a la infección por hongos fue del 49%, similar a la reportada en estudios anteriores.

- Diseminación visceral de candidemia en pacientes con cáncer

La candidemia está asociada con mortalidad importante y estancia hospitalaria prolongada. Entre 1988 y 1992 se estudiaron 471 pacientes con cáncer y candidemia en el M.D. Anderson Cancer Center<sup>12</sup>, para identificar factores que afectan el pronóstico. La enfermedad de base (leucemia > linfoma > tumor sólido), los índices SAPS >10, APACHE III >49, la presencia de diseminación visceral, con una razón de momios de 6.2 (3.5-11), siendo esta de 10 (3.8-26) en pacientes neutropénicos y de 7.2 (3.2-17) en pacientes no neutropénicos, además de la neutropenia, fueron asociados con peor pronóstico (muerte o persistencia de la infección), tres meses después del primer cultivo positivo ( $p < 0.001$ ).

- Leucemia y candidiasis diseminada crónica

Durante las dos últimas décadas, el progreso en el tratamiento de pacientes con leucemia ha logrado que la proporción de pacientes con remisión completa y la supervivencia hayan incrementado. La causa más frecuente de falla en el tratamiento continúa siendo las infecciones. Los hongos, particularmente *Candida sp* son responsables de la mayoría de las infecciones fatales.

La candidiasis diseminada en esta población de pacientes incluye las formas crónica y aguda. La candidiasis diseminada aguda puede tener un inicio súbito, con lesiones dérmicas asociadas, fungemia e hipotensión y usualmente se desarrolla en días. Mientras que la forma crónica se extiende varios meses y es caracterizada por deterioro progresivo.

Una forma crónica de candidiasis diseminada ha emergido como un problema en pacientes que se encuentran en inducción a la remisión por leucemia aguda. Este síndrome, descrito inicialmente por Bodey en 1969<sup>18</sup>, ha sido referido como candidiasis hepatoesplénica. Candidiasis diseminada crónica es un término más apropiado ya que los tejidos envueltos en la enfermedad, al cabo de varios meses, no son únicamente hígado y bazo. Típicamente la infección inicia durante un periodo de neutropenia prolongada y se presenta como fiebre persistente, sin una lesión identificable. Esta etapa, probablemente representa la infección diseminada aguda, que no es detectable por las técnicas disponibles actualmente. El tratamiento estándar con antibióticos de amplio espectro no es exitoso y la fiebre persiste después de que el paciente presenta remisión hematológica y su recuento de neutrófilos regresa a lo normal. En este momento, la fosfatasa alcalina de estos pacientes comienza a elevarse, y se agrega al cuadro dolor abdominal. La hepatomegalia y esplenomegalia pueden ser detectadas en algunos pacientes. El diagnóstico se establece por la demostración de múltiples abscesos en el hígado, bazo, riñones por ultrasonido o tomografía axial computada. El estudio histopatológico revela la presencia de granulomas que contiene elementos fúngicos, aunque el microorganismo muchas veces no puede ser aislado de los cultivos de dicho espécimen. Estas infecciones han sido reportadas con mayor frecuencia, son responsables de fallas al tratamiento antineoplásico, son altamente fatales sin terapia, son de difícil diagnóstico y tratamiento.

En un estudio realizado en Taiwán<sup>19</sup>, se encontró candidiasis hepatoesplénica en 7% de los pacientes con leucemia aguda, que recibieron quimioterapia.

No se encontraron diferencias en cuanto a si la leucemia era mieloblástica y linfoblástica, o entre pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia o dosis convencionales. La especie más encontrada fue *Candida tropicalis*, seguida por *Candida albicans*. La tomografía computada demostró múltiples lesiones hipodensas en hígado (89%), bazo (70%), y riñón (27%). La mitad de los pacientes fueron tratados con fluconazol y la otra mitad con anfotericina B. El 62% murió durante el seguimiento por 10 meses, sin embargo de estos, solo 7 pacientes murieron a causa de la candidiasis hepatoesplénica.

En otro estudio realizado en Italia<sup>20</sup>, se estudió a 28 pacientes con diagnóstico de candidiasis crónica diseminada, donde se encontró 20 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, 5 con leucemia linfocítica y 3 con linfoma no Hodgkin. Todos los pacientes se encontraban recibiendo quimioterapia, y 22

pacientes (79%) cursaban con neutropenia prolongada (promedio de 22 días con rangos entre 8 y 32). El 75% había recibido profilaxis antimicótica previamente y 9 pacientes (32%) habían cursado con candidemia previa al diagnóstico. Los sitios afectados fueron hígado en 27 pacientes (96%), y/o bazo en 11 casos (38%). Diez pacientes tuvieron lesiones en otros sitios; seis en pulmón (21%), 4 en riñón (14%) y dos en otras localizaciones (7%). El ultrasonido fue positivo en el 100% de los casos, y la biopsia en el 67%. En cuanto a los síntomas de presentación, se encontró fiebre (86%), dolor abdominal (54%), diarrea (32%), vomito (25%), ictericia (29%) y disfagia (7%). En lo que respecta a los análisis clínicos, la prueba mas sensible fue la fosfatasa alcalina, que se incrementó dos a tres veces de su valor normal en el 86% de los casos. La elevación de transaminasas se encontró en el 50% de los pacientes con candidiasis diseminada crónica.

- Tratamiento
  - Fluconazol

Un síndrome clínico característico, la candidiasis hepatoesplénica, comienza a incrementarse en pacientes inmunocomprometidos. Esta forma de candidiasis, caracterizada por micro abscesos focales persistentes, en hígado, bazo y algunas veces en riñones, usualmente ocurre en pacientes con leucemia aguda que se han recuperado de la neutropenia. Estos pacientes presentan fiebre, dolor abdominal, anorexia, náusea y vomito. Este tipo de candidemia ha sido difícil de tratar, y algunas veces persiste después de meses de tratamiento.

En un estudio realizado en 6 pacientes con leucemia aguda entre 1989 y 1990<sup>21</sup>, con cultivos positivos o estudio histopatológico de candidiasis hepatoesplénica, y que posterior al tratamiento con anfotericina 1.6-4gr (6/6), flucitocina (4/6) y ketoconazol (2/6), no tuvieron mejoría, se inicio tratamiento con fluconazol 200-400mg por 2-14 semanas, con lo cual, todos los pacientes presentaron remisión de la fiebre y otros síntomas en 2-8 semanas. Las lesiones por tomografía disminuyeron en 4-8 semanas en todos los pacientes y desaparecieron a las 4 semanas en 2 casos, en 4-5 meses en 3 pacientes y en 13 meses en un paciente. Con lo cual se concluyo que el fluconazol es útil en el tratamiento de candidiasis hepatoesplénica en pacientes que no respondieron con anfotericina B y flucitocina.

En 1991 se realizo un estudio con 16 pacientes con leucemia aguda y candidiasis diseminada crónica<sup>22</sup>, quienes habían sido tratados previamente con anfotericina, sin buena respuesta. Estos pacientes recibieron tratamiento con fluconazol (entre 100 y 400mg al día) por 30 semanas. El 88% (14 pacientes) respondieron. En 12 casos se pudo continuar la quimioterapia citotóxica sin empeorar la infección. El fluconazol fue bien tolerado con raros efectos adversos. Se presento superinfección por *aspergillus* en 3 pacientes.

La candidiasis invasiva en niños, puede tratarse con fluconazol a dosis de 6mg/kg 2 veces al día, si se encuentra la función renal normal.<sup>23</sup>

- o Fluconazol vs. Anfotericina B.

Candidiasis es la 4ª infección nosocomial hematológica más común en los Estados Unidos<sup>24</sup>. Esta infección es asociada con una mortalidad atribuible del 38%, con una estancia hospitalaria prolongada de >30 días<sup>25</sup>.

En un estudio realizado entre diciembre de 1990 y abril de 1993<sup>26</sup>, en 4 centros médicos en Houston, se analizaron 164 pacientes con candidiasis invasiva documentada, a los cuales se asignó tratamiento con fluconazol 400mg al día o anfotericina B 0.67mg/kg, observando una tasa de respuesta similar (66 vs. 64% para fluconazol y anfotericina respectivamente). No se encontraron diferencias en la respuesta, de acuerdo al sitio de infección, patógeno, tiempo de evolución ni tasas de supervivencia. Efectos adversos fueron más frecuentemente encontrados con anfotericina 35%, que con fluconazol 5% ( $p < 0.0001$ ), con lo que se concluyó que el fluconazol es igualmente efectivo, pero mejor tolerado que la anfotericina B para el tratamiento de infecciones invasivas por *Candida*.

- o Caspofungina

El tratamiento óptimo de primera línea para infecciones invasivas por *Candida*, es controversial. Anfotericina B ha sido el tratamiento estándar por 5 décadas. Estudios prospectivos aleatorizados, han mostrado que el fluconazol es tan efectivo como la anfotericina B y con mayor seguridad, para el tratamiento de candidemias en pacientes sin neutropenia. Otra alternativa es la caspofungina. Se trata del primer inhibidor de la síntesis del  $\beta$ -1,3 glucan de la pared celular del hongo, quien mantiene actividad en aislamientos con resistencia a azoles o polienos, por lo que será una alternativa útil para el tratamiento empírico inicial en paciente con infecciones invasivas por *Candida*, así como para profilaxis de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos que persisten febriles después de tratamientos antibacterianos<sup>27</sup>.

En un estudio realizado entre noviembre del 97 y junio del 2001 en 56 instituciones de veinte países, dirigido por Massachusetts Medical Society<sup>28</sup>, se comparó el tratamiento con caspofungina y anfotericina B, en pacientes con candidiasis invasiva, encontrando una respuesta al final del tratamiento intravenoso de 73.4% en el grupo de caspofungina y 61.7% en el de anfotericina B. En ambos grupos, la tasa de respuesta fue menor en pacientes con indicadores de mal pronóstico (neutropenia o APACHE con puntaje mayor de 20). Asimismo la tasa de respuesta fue mayor en pacientes con infecciones no *albicans*, en ambos grupos (80% caspofungina vs. 68% anfotericina B). Este estudio fue diseñado específicamente, para comparar la eficacia de caspofungina y anfotericina para el tratamiento de candidemias. Sin embargo la respuesta fue también examinada en pacientes sin candidemia. En pacientes con peritonitis por *Candida*, la tasa de respuesta fue del 100% en el grupo de caspofungina y 87.5% en el grupo de anfotericina B. En pacientes con abscesos intraabdominales, la respuesta fue de un 75% y 33.3%

respectivamente. En pacientes con múltiples sitios de infección 80% y 100% tuvieron una respuesta favorable en cada grupo. La tasa de mortalidad fue la misma para los dos grupos de tratamiento (34.2% caspofungina vs. 30.4% anfotericina B). Las diferencias en la eficacia entre los dos grupos, fueron reflejo principalmente de fallas secundarias a efectos tóxicos (3% en caspofungina vs. 17% en anfotericina B). La causa más común de falla en el tratamiento, en los pacientes con neutropenia, es el desarrollo de lesiones metastásicas (en la mayor parte de los casos hepatoesplénicas) de *Candida*, después de la recuperación granulocítica.

- Caspofungina en candidiasis hepatoesplénica resistente a anfotericina B liposomal

En el Istituto di Ematologia, Università Cattolica Sacro Cuore, Rome Italy<sup>29</sup>, se describe un paciente con leucemia mielógena aguda, en su primera remisión completa, quien desarrolla sepsis por *Candida albicans*, con abscesos hepatoesplénicos que no respondió a tratamiento antifúngico convencional, que incluye azoles y Anfotericina B liposomal, y que respondió sólo después de la administración prolongada de caspofungina.

- Voriconazol

El tratamiento de las infecciones invasivas por hongos continua siendo poco satisfactorio. En un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos en 1996<sup>30</sup> con 273 pacientes, se evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad del voriconazol, encontrándose que para candidiasis con infección refractaria 75/87 (86%), tuvieron una tasa de respuesta satisfactoria global en enfermedad no esofágica del 55%, de candidiasis esofágica del 61%. En el caso de candidiasis diseminada se encontró una respuesta del 45.5% (5/11 pacientes).

- Elección del tratamiento de candidiasis invasiva

En general, la anfotericina B, los antifúngicos azoles y la caspofungina son de utilidad en el tratamiento de esta patología<sup>31</sup>. La elección del tratamiento, debe tomar en cuenta por un lado por la mayor actividad de la anfotericina y la caspofungina contra algunas especies no *albicans* (*krusei*) y por otro, la disponibilidad oral y parenteral de agentes antifúngicos azoles.

Para la prevención de candidiasis invasiva, estrategias profilácticas son útiles en ciertos grupos de pacientes si el riesgo de la enfermedad es elevado. Estos pacientes incluyen los que cursan con neutropenia prolongada y quienes reciben trasplantes de órgano sólido, entre otros.

En niños se recomienda el uso de anfotericina B 0.6-1mg/kgd o fluconazol 6mg/kgd c12hrs como tratamiento de primera línea para candidiasis primaria. Como alternativa se puede utilizar caspofungina y se sugiere prolongar el tratamiento por 14-21 días después de la desaparición de los síntomas o cultivos negativos.

En el caso de neutropenia y candidiasis primaria, se recomienda utilizar anfotericina 0.7-1mg/kgd, anfotericina liposomal 3-6mg/kgd o caspofungina. Como tratamiento alternativo se menciona el uso de fluconazol 6-12mg/kgd c24hrs, con duración del tratamiento por hasta 14 días después del último cultivo y resolución de los síntomas y de la neutropenia.

En el caso de la candidiasis crónica diseminada, la anfotericina B 0.6-0.7mg/kgd o la anfotericina liposomal 3-5mg/kgd son el tratamiento primario. Existen otras opciones complementarias de tratamiento como son fluconazol 6mg/kgd o caspofungina. El fluconazol 6mg/kgdía, se prefiere usar solo en pacientes clínicamente estables. La anfotericina B 0.6-0.7mg/kgd o liposomal 3-5mg/kgd puede usarse en pacientes críticamente enfermos o con enfermedad refractaria. Algunos autores recomiendan iniciar un curso de 1-2 semanas con anfotericina B para todos los pacientes, seguido de un curso prolongado con fluconazol. El tratamiento se extiende hasta de 3 a 6 meses y debe continuarse hasta la resolución de las lesiones, o la calcificación de las mismas. Especialmente en pacientes quienes continúan recibiendo quimioterapia o inmunosupresión.

La suspensión prematura del tratamiento, puede ocasionar infecciones recurrentes. Pacientes con candidiasis diseminada crónica deben continuar recibiendo quimioterapia.

- o Tratamiento para candidiasis diseminada crónica con quimioterapia concomitante y neutropenia

La candidiasis hepatoesplénica o candidiasis diseminada crónica es una infección poco común, pero potencialmente mortal en pacientes con cáncer, que requiere tratamiento antifúngico. Los pacientes con candidiasis hepatoesplénica también requieren ciclos repetidos de quimioterapia para el tratamiento efectivo de su enfermedad neoplásica, lo cual tiene un impacto directo en la supervivencia. El dilema surge debido a que el continuar su tratamiento con quimioterapia puede desencadenar neutropenia profunda y con ella incrementar el riesgo de una fungemia catastrófica o una candidiasis hepatoesplénica progresiva.

El National Cancer Institute realizó un estudio en pacientes del Warren Grant Magnuson Clinical Center de 1982 a 1992 <sup>12</sup> donde se investigó a 16 pacientes con candidiasis diseminada crónica diagnosticada, iniciándose tratamiento antifúngico con anfotericina B + 5-fluorocitosina sin interrumpir el tratamiento antineoplásico. Doce de los 16 pacientes se encontraban neutropénicos. En ningún paciente se presentó fungemia catastrófica durante el curso de la neutropenia y el tratamiento antifúngico. El 75% tuvo respuesta completa al tratamiento de la candidiasis diseminada crónica, 12.5% tuvo una respuesta parcial y 12.5% requirió continuar con la terapia antifúngica. Después de un mes de tratamiento contra la candidiasis diseminada crónica junto con la terapia antineoplásica, 7 pacientes presentaron remisión completa de la neoplasia, 2 no respondieron al tratamiento, 2 tuvieron recaída, y 3 continuaron recibiendo quimioterapia. Por lo tanto el 64% de los pacientes evaluados establecieron remisión completa al final de la terapia antifúngica. La conclusión

del estudio fue que la mayoría de los pacientes que se encuentra con tratamiento antineoplásico, pueden ser tratados eficazmente para candidiasis hepatoesplénica, bajo cuidadosa observación, aun con repetidos cursos de neutropenia, sin progresión de la candidiasis diseminada crónica ni fungemia catastrófica.

#### 4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los procesos infecciosos representan uno de los principales problemas durante el tratamiento antineoplásico y son muchas veces la causa directa de muerte en estos pacientes.

En los últimos años hemos observado en nuestro hospital un incremento en el número de infecciones invasivas por hongos en los pacientes con cáncer, sin embargo desconocemos con precisión la frecuencia con que se presentan estas infecciones, los factores de riesgo, la forma de presentación, el abordaje diagnóstico, la efectividad del tratamiento hasta ahora empleado, las implicaciones que tienen en el tratamiento oncológico (retraso prolongado y recaídas tempranas), las muertes asociadas a estas infecciones y las secuelas a largo plazo. Por lo anterior y con el fin de establecer un protocolo de diagnóstico y tratamiento uniforme para estos casos, es necesaria la revisión de la experiencia en nuestro hospital en el tratamiento de estos pacientes.

#### 5.- JUSTIFICACION

- Hay poca información en el mundo
- Ninguna información en el hospital infantil de México ni en ningún otro centro en la republica Mexicana
- Es una patología que ha incrementado en frecuencia en los pacientes oncológicos
- Aun no se conoce con claridad el impacto que tiene sobre la evolución de la enfermedad y el tratamiento en estos pacientes

#### 6.- OBJETIVOS

- **General**
  - Conocer la frecuencia de Candidiasis invasiva y el impacto que tiene en la evolución de los pacientes con neoplasias malignas en la edad pediátrica.
- **Específicos**
  - Identificar las características demográficas de los pacientes con cáncer que desarrollan candidiasis diseminada crónica
  - Identificar los tipos de cáncer más frecuentemente asociados al desarrollo de este tipo de infección
  - Identificar los factores relacionados con el tratamiento oncológico previamente recibido (fase de tratamiento, medicamentos empleados, tiempo entre el inicio de la quimioterapia y la presentación de los síntomas, etc.)
  - Identificar factores de riesgo en nuestra población para el

#### 4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los procesos infecciosos representan uno de los principales problemas durante el tratamiento antineoplásico y son muchas veces la causa directa de muerte en estos pacientes.

En los últimos años hemos observado en nuestro hospital un incremento en el número de infecciones invasivas por hongos en los pacientes con cáncer, sin embargo desconocemos con precisión la frecuencia con que se presentan estas infecciones, los factores de riesgo, la forma de presentación, el abordaje diagnóstico, la efectividad del tratamiento hasta ahora empleado, las implicaciones que tienen en el tratamiento oncológico (retraso prolongado y recaídas tempranas), las muertes asociadas a estas infecciones y las secuelas a largo plazo. Por lo anterior y con el fin de establecer un protocolo de diagnóstico y tratamiento uniforme para estos casos, es necesaria la revisión de la experiencia en nuestro hospital en el tratamiento de estos pacientes.

#### 5.- JUSTIFICACION

- Hay poca información en el mundo
- Ninguna información en el hospital infantil de México ni en ningún otro centro en la república Mexicana
- Es una patología que ha incrementado en frecuencia en los pacientes oncológicos
- Aun no se conoce con claridad el impacto que tiene sobre la evolución de la enfermedad y el tratamiento en estos pacientes

#### 6.- OBJETIVOS

- **General**
  - Conocer la frecuencia de Candidiasis invasiva y el impacto que tiene en la evolución de los pacientes con neoplasias malignas en la edad pediátrica.
- **Específicos**
  - Identificar las características demográficas de los pacientes con cáncer que desarrollan candidiasis diseminada crónica
  - Identificar los tipos de cáncer más frecuentemente asociados al desarrollo de este tipo de infección
  - Identificar los factores relacionados con el tratamiento oncológico previamente recibido (fase de tratamiento, medicamentos empleados, tiempo entre el inicio de la quimioterapia y la presentación de los síntomas, etc.)
  - Identificar factores de riesgo en nuestra población para el

- desarrollo de esta patología
- Identificar las características clínicas de esta patología en nuestros pacientes
  - Identificar los métodos diagnósticos empleados en la última década dentro de nuestra institución y su eficacia
  - Determinar cuáles son las especies de candida aisladas y sitios de aislamiento.
  - Evaluar el resultado del tratamiento hasta ahora empleado en el control de la infección (clínico y radiológico)
  - Determinar el impacto de la infección en términos de tiempo de atraso en el tratamiento antineoplásico, recaídas tempranas complicaciones a largo plazo y mortalidad asociada a la infección

## **7.- HIPOTESIS**

La candidiasis diseminada crónica que se presenta en los pacientes oncológicos pediátricos que se encuentran recibiendo tratamiento antineoplásico tiene repercusión en el tratamiento y en la supervivencia.

## **8.- MATERIAL Y METODOS**

- **Diseño**

- Serie de casos
- Retrospectivo
- No comparativo

- **Criterios de selección**

- **Criterios de Inclusión**

- Edad de 0 a 18 años
- Cualquier sexo
- Diagnóstico de Neoplasia Maligna
- Diagnóstico de Infección Invasiva por Cándida establecido por imagen (TC) o biopsia

- **Criterios de Exclusión**

- Expediente Incompleto
- Rechazo a recibir tratamiento para la candidiasis

## **9.- VARIABLES**

desarrollo de esta patología

- Identificar las características clínicas de esta patología en nuestros pacientes
- Identificar los métodos diagnósticos empleados en la última década dentro de nuestra institución y su eficacia
- Determinar cuáles son las especies de candida aisladas y sitios de aislamiento.
- Evaluar el resultado del tratamiento hasta ahora empleado en el control de la infección (clínico y radiológico)
- Determinar el impacto de la infección en términos de tiempo de atraso en el tratamiento antineoplásico, recaídas tempranas complicaciones a largo plazo y mortalidad asociada a la infección

## **7.- HIPOTESIS**

La candidiasis diseminada crónica que se presenta en los pacientes oncológicos pediátricos que se encuentran recibiendo tratamiento antineoplásico tiene repercusión en el tratamiento y en la supervivencia.

## **8.- MATERIAL Y METODOS**

- **Diseño**

- Serie de casos
- Retrospectivo
- No comparativo

- **Criterios de selección**

- **Criterios de Inclusión**

- Edad de 0 a 18 años
- Cualquier sexo
- Diagnóstico de Neoplasia Maligna
- Diagnóstico de Infección Invasiva por Cándida establecido por imagen (TC) o biopsia

- **Criterios de Exclusión**

- Expediente Incompleto
- Rechazo a recibir tratamiento para la candidiasis

## **9.- VARIABLES**

desarrollo de esta patología

- Identificar las características clínicas de esta patología en nuestros pacientes
- Identificar los métodos diagnósticos empleados en la última década dentro de nuestra institución y su eficacia
- Determinar cuáles son las especies de candida aisladas y sitios de aislamiento.
- Evaluar el resultado del tratamiento hasta ahora empleado en el control de la infección (clínico y radiológico)
- Determinar el impacto de la infección en términos de tiempo de atraso en el tratamiento antineoplásico, recaídas tempranas complicaciones a largo plazo y mortalidad asociada a la infección

## 7.- HIPOTESIS

La candidiasis diseminada crónica que se presenta en los pacientes oncológicos pediátricos que se encuentran recibiendo tratamiento antineoplásico tiene repercusión en el tratamiento y en la supervivencia.

## 8.- MATERIAL Y METODOS

- **Diseño**

- Serie de casos
- Retrospectivo
- No comparativo

- **Criterios de selección**

- **Criterios de Inclusión**

- Edad de 0 a 18 años
- Cualquier sexo
- Diagnóstico de Neoplasia Maligna
- Diagnóstico de Infección Invasiva por Cándida establecido por imagen (TC) o biopsia

- **Criterios de Exclusión**

- Expediente Incompleto
- Rechazo a recibir tratamiento para la candidiasis

## 9.- VARIABLES

- **Independiente**

Infección Invasiva por *Cándida*

- **Dependientes**

Tratamiento empleado

Días de estancia hospitalaria

Duración del tratamiento

Complicaciones Graves Asociadas

Mortalidad relacionada con la infección por *Candida*

Recaída de la neoplasia

## 10.- DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

- **Características demográficas:**

El sexo y la edad, tanto al diagnóstico de la enfermedad neoplásica como al diagnóstico de la candidiasis diseminada crónica.

- **Candidemia:**

Infección confirmada por hemocultivo con aislamiento de alguna especie de *Cándida*

- **Candidiasis:**

Infección por *Cándida* localizada en algún sitio anatómico específico y corroborado por cultivos y/o identificación del microorganismo en muestras biológicas.

- **Sepsis:**

Respuesta inflamatoria sistémica con evidencia clínica o microbiológica de infección

- **Sepsis por hongos:**

Respuesta inflamatoria sistémica en un paciente con evidencia de infección por un agente micótico.

- **Candidiasis crónica diseminada:**

Infección demostrada por imagen o biopsia con cultivo de alguna especie de *Cándida* en órganos como hígado, riñón o bazo.

- **Complicaciones infecciosas graves:**

Aquellas que pongan en peligro la vida o la función de algún órgano vital (choque séptico, endocarditis, fibrosis hepática) y que sean secundarias o consecuencia de la infección por *Cándida*.

- **Factores de riesgo:**

Factores que pueden estar asociados con el desarrollo de la infección por *Cándida*, como pueden ser la presencia de catéter venoso, arterial, intubación endotraqueal, catéteres de diálisis, etc.

- **Anemia:**

Niveles de hemoglobina por debajo del percentil 50 de acuerdo a la edad. Se puede clasificar en leve, moderada y severa.

- **Neutropenia:**

Cuenta de neutrófilos totales por debajo de 1500, se puede clasificar en leve,

- **Independiente**

Infección Invasiva por *Cándida*

- **Dependientes**

Tratamiento empleado

Días de estancia hospitalaria

Duración del tratamiento

Complicaciones Graves Asociadas

Mortalidad relacionada con la infección por *Candida*

Recaída de la neoplasia

## 10.- DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

- **Características demográficas:**

El sexo y la edad, tanto al diagnóstico de la enfermedad neoplásica como al diagnóstico de la candidiasis diseminada crónica.

- **Candidemia:**

Infección confirmada por hemocultivo con aislamiento de alguna especie de *cándida*

- **Candidiasis:**

Infección por *cándida* localizada en algún sitio anatómico específico y corroborado por cultivos y/o identificación del microorganismo en muestras biológicas.

- **Sepsis:**

Respuesta inflamatoria sistémica con evidencia clínica o microbiológica de infección

- **Sepsis por hongos:**

Respuesta inflamatoria sistémica en un paciente con evidencia de infección por un agente micótico.

- **Candidiasis crónica diseminada:**

Infección demostrada por imagen o biopsia con cultivo de alguna especie de *cándida* en órganos como hígado, riñón o bazo.

- **Complicaciones infecciosas graves:**

Aquellas que pongan en peligro la vida o la función de algún órgano vital (choque séptico, endocarditis, fibrosis hepática) y que sean secundarias o consecuencia de la infección por *cándida*.

- **Factores de riesgo:**

Factores que pueden estar asociados con el desarrollo de la infección por *cándida*, como pueden ser la presencia de catéter venoso, arterial, intubación endotraqueal, catéteres de diálisis, etc.

- **Anemia:**

Niveles de hemoglobina por debajo del percentil 50 de acuerdo a la edad. Se puede clasificar en leve, moderada y severa.

- **Neutropenia:**

Cuenta de neutrófilos totales por debajo de 1500, se puede clasificar en leve,

moderada y profunda.

- **Neutropenia profunda:**

Cuenta de neutrófilos totales por debajo de 500.

- **Neutropenia prolongada:**

Neutropenia que dura más de dos semanas y que no muestra datos hematológicos de recuperación.

## 11.- PROCEDIMIENTOS

Revisión retrospectiva de todos los expedientes clínicos de pacientes tratados en el Hospital Infantil de México de julio de 1995 a junio 2005. Los expedientes se seleccionaron buscando todos los casos que tuvieran diagnóstico de neoplasia maligna y posteriormente, aquellos que tuvieran además diagnóstico de candidiasis crónica diseminada (anteriormente llamada Candidiasis hepatoesplénica o visceral)

## 12.- ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva empleando frecuencias simples y porcentajes, medias y rangos, de las variables analizadas; el análisis de supervivencia se hará empleando el método de Kaplan Meier.

## 13.- RESULTADOS

Se revisaron retrospectivamente los expedientes de 70 pacientes hospitalizados por candidiasis en el Hospital Infantil de México de 1995 a 2005. De ellos, 34 casos ocurrieron en pacientes con cáncer, el resto fueron recién nacidos, pacientes con VIH/SIDA y algunas inmunodeficiencias congénitas o asociadas a terapia inmunosupresora por trasplante. De los 34 casos que ocurrieron en pacientes oncológicos, 18 fueron candidiasis esofágicas, 2 candidemias asociadas a neutropenia y fiebre y 2 candidiasis urinarias, una endocarditis por *Candida*, una candidiasis genital y 8 casos que correspondieron a la forma diseminada crónica.

Todos los casos de candidiasis visceral se presentaron en pacientes con neoplasias hematológicas, 4 ocurrieron en pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, de los cuales 3 eran de subtipo L-1, y uno subtipo L-2. Dos con Leucemia Aguda Mieloblástica, las dos subtipo M3, Uno era una leucemia bifenotípica y un caso ocurrió en una paciente con Linfoma no Hodgkin Linfoblástico. La mediana de edad al momento del evento de candidiasis diseminada crónica fue de 4 años, con un rango de 1 a 11; tres casos ocurrieron en pacientes de sexo masculino y seis en pacientes femeninos.

En lo que respecta a la fase de tratamiento en que ocurrieron estos eventos, seis casos se presentaron durante la fase de inducción a la remisión, uno

moderada y profunda.

- **Neutropenia profunda:**

Cuenta de neutrófilos totales por debajo de 500.

- **Neutropenia prolongada:**

Neutropenia que dura más de dos semanas y que no muestra datos hematológicos de recuperación.

## 11.- PROCEDIMIENTOS

Revisión retrospectiva de todos los expedientes clínicos de pacientes tratados en el Hospital Infantil de México de julio de 1995 a junio 2005. Los expedientes se seleccionaron buscando todos los casos que tuvieran diagnóstico de neoplasia maligna y posteriormente, aquellos que tuvieran además diagnóstico de candidiasis crónica diseminada (anteriormente llamada Candidiasis hepatoesplénica o visceral)

## 12.- ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva empleando frecuencias simples y porcentajes, medias y rangos, de las variables analizadas; el análisis de supervivencia se hará empleando el método de Kaplan Meier.

## 13.- RESULTADOS

Se revisaron retrospectivamente los expedientes de 70 pacientes hospitalizados por candidiasis en el Hospital Infantil de México de 1995 a 2005. De ellos, 34 casos ocurrieron en pacientes con cáncer, el resto fueron recién nacidos, pacientes con VIH/SIDA y algunas inmunodeficiencias congénitas o asociadas a terapia inmunosupresora por trasplante. De los 34 casos que ocurrieron en pacientes oncológicos, 18 fueron candidiasis esofágicas, 2 candidemias asociadas a neutropenia y fiebre y 2 candidiasis urinarias, una endocarditis por *Candida*, una candidiasis genital y 8 casos que correspondieron a la forma diseminada crónica.

Todos los casos de candidiasis visceral se presentaron en pacientes con neoplasias hematológicas, 4 ocurrieron en pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, de los cuales 3 eran de subtipo L-1, y uno subtipo L-2. Dos con Leucemia Aguda Mieloblástica, las dos subtipo M3, Uno era una leucemia bifenotípica y un caso ocurrió en una paciente con Linfoma no Hodgkin Linfoblástico. La mediana de edad al momento del evento de candidiasis diseminada crónica fue de 4 años, con un rango de 1 a 11; tres casos ocurrieron en pacientes de sexo masculino y seis en pacientes femeninos.

En lo que respecta a la fase de tratamiento en que ocurrieron estos eventos, seis casos se presentaron durante la fase de inducción a la remisión, uno

moderada y profunda.

- **Neutropenia profunda:**

Cuenta de neutrófilos totales por debajo de 500.

- **Neutropenia prolongada:**

Neutropenia que dura más de dos semanas y que no muestra datos hematológicos de recuperación.

## 11.- PROCEDIMIENTOS

Revisión retrospectiva de todos los expedientes clínicos de pacientes tratados en el Hospital Infantil de México de julio de 1995 a junio 2005. Los expedientes se seleccionaron buscando todos los casos que tuvieran diagnóstico de neoplasia maligna y posteriormente, aquellos que tuvieran además diagnóstico de candidiasis crónica diseminada (anteriormente llamada Candidiasis hepatoesplénica o visceral)

## 12.- ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva empleando frecuencias simples y porcentajes, medias y rangos, de las variables analizadas; el análisis de supervivencia se hará empleando el método de Kaplan Meier.

## 13.- RESULTADOS

Se revisaron retrospectivamente los expedientes de 70 pacientes hospitalizados por candidiasis en el Hospital Infantil de México de 1995 a 2005. De ellos, 34 casos ocurrieron en pacientes con cáncer, el resto fueron recién nacidos, pacientes con VIH/SIDA y algunas inmunodeficiencias congénitas o asociadas a terapia inmunosupresora por trasplante. De los 34 casos que ocurrieron en pacientes oncológicos, 18 fueron candidiasis esofágicas, 2 candidemias asociadas a neutropenia y fiebre y 2 candidiasis urinarias, una endocarditis por *Candida*, una candidiasis genital y 8 casos que correspondieron a la forma diseminada crónica.

Todos los casos de candidiasis visceral se presentaron en pacientes con neoplasias hematológicas, 4 ocurrieron en pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, de los cuales 3 eran de subtipo L-1, y uno subtipo L-2. Dos con Leucemia Aguda Mieloblástica, las dos subtipo M3, Uno era una leucemia bifenotípica y un caso ocurrió en una paciente con Linfoma no Hodgkin Linfoblástico. La mediana de edad al momento del evento de candidiasis diseminada crónica fue de 4 años, con un rango de 1 a 11; tres casos ocurrieron en pacientes de sexo masculino y seis en pacientes femeninos.

En lo que respecta a la fase de tratamiento en que ocurrieron estos eventos, seis casos se presentaron durante la fase de inducción a la remisión, uno

durante el mantenimiento y en un paciente, la infección ocurrió después de la última dosis planeada de quimioterapia.

En cuanto a los agentes antineoplásicos empleados, todos estaban recibiendo esquemas combinados, a excepción de un paciente, a quien se le había aplicado L-asparginasa, la semana previa al inicio de la fiebre. La tabla 1 muestra las características generales de estos 8 pacientes.

La mediana de tiempo que transcurrió entre la aplicación de la quimioterapia y el diagnóstico de candidiasis diseminada crónica fue de 21 días con un rango de 16 y 32 días.

Los síntomas de presentación que se encontraron en estos pacientes fueron fiebre en todos los casos, dolor abdominal en dos pacientes, vomito en uno y pérdida de peso en otro. En 6 de los 8 pacientes se encontró hepatoesplenomegalia al ingreso.

La biometría hemática al ingreso mostró anemia leve en un paciente, anemia moderada en 5 y anemia grave en un caso y sólo una paciente ingresó con hemoglobina normal (14 mg/dl). Siete pacientes presentaron trombocitopenia, hubo un caso con plaquetas de 1,000 y sólo un paciente tenía cuenta plaquetaria normal. Todos los pacientes presentaban neutropenia profunda al ingreso y un tiempo de neutropenia promedio de 13.3 días, con rango de 7 a 22 días.

Los niveles de fosfatasa alcalina se encontraron normales en todos los casos.

Todos los pacientes habían recibido antibióticos intravenosos de amplio espectro, antes del diagnóstico de candidiasis diseminada crónica para el manejo neutropenia y fiebre. En dos casos se empleó esquema doble con ceftazidima y amikacina (pacientes 1 y 7), en dos casos esquema triple para neutropenia, fiebre y mucositis con ceftazidima, amikacina y clindamicina (pacientes 2 y 3); tres pacientes habían recibido mas de 5 antimicrobianos, incluyendo antivirales como aciclovir, antibacterianos de amplio espectro como meropenem, imipenem, cefepime y vancomicina, (pacientes 4, 5, 6) y un paciente había recibido un esquema no convencional que incluyó rifampicina y flucitocina (caso 8).

Tres pacientes tenían el antecedente de haber recibido durante el manejo de neutropenia y fiebre, algún antimicótico: fluconazol (un paciente), Anfotericina B (un caso) y flucitocina mas anfotericina B liposomal (un paciente). La dosis acumulada de anfotericina B que recibieron en promedio estos pacientes antes del diagnóstico definitivo fue de 10.5. En los tres casos, la indicación de estos agentes fue por ruta crítica.

El promedio de días de tratamiento recibido antes del diagnóstico de Candidiasis diseminada fue de 14.7 días, con rango de 7 a 23 días.

En lo referente a otros factores relacionados con el desarrollo de esta infección, encontramos que 5 pacientes tenían catéteres intravenosos y no hubo casos con intubación endotraqueal, diálisis peritoneal o alimentación parenteral. Tampoco se encontró en ningún paciente el antecedente de haber cursado con

choque séptico o con estancia en terapia intensiva antes del diagnóstico de candidiasis diseminada crónica.

La tabla 2 resume los factores de riesgo encontrados en estos 8 pacientes.

El método diagnóstico utilizado en todos los pacientes fue la Tomografía Computada de abdomen y en 3 pacientes se logró identificar al microorganismo por biopsia hepática, esplénica o renal. Las lesiones encontradas en las tomografías fueron las característicamente descritas como imágenes hipodensas múltiples. La figura 1 y 2 ejemplifica las imágenes tomográficas de uno de nuestros casos (paciente 4), al momento del diagnóstico y un mes posterior al tratamiento.

El promedio entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico de candidiasis crónica diseminada fue de 15.2 días, con rango de 7 a 24 días.

En los 8 pacientes se logró aislar *Candida*, identificando la especie en 4 de ellos. En ningún caso hubo evidencia microbiológica de infección por agentes bacterianos u otros hongos.

En la tabla 3 se muestra el tipo de germen y el sitio de aislamiento encontrado en esta revisión.

Los sitios afectados que se encontraron, ya sea por biopsia o por tomografía fueron hígado (7 pacientes) bazo (6 pacientes), riñón (6 pacientes). En ningún caso hubo datos de infección pulmonar. Las figuras 3 y 4 detallan el método diagnóstico y los sitios afectados en cada uno de los pacientes.

El tratamiento recibido por estos pacientes fue anfotericina B en todos los casos. En 3 casos se combinó con fluconazol, en uno con itraconazol, en un caso con flucitocina y en otro se combinaron anfotericina B, caspofungina, fluconazol e itraconazol. Sólo en un caso se empleó anfotericina B liposomal.

La duración del tratamiento fue de 18 semanas en promedio con mediana de 14 semanas y rango de 12 a 30 semanas. Como parte del manejo, en 4 de 5 pacientes se procedió al retiro del catéter venoso central.

El tiempo de resolución de la fiebre una vez iniciado el tratamiento antifúngico, fue en promedio de 8.62 días, la mediana de 3 días, con rangos entre 1 y 40 días, y el tiempo de resolución de las lesiones, por controles tomográficos oscilo entre 4 y 34 semanas, con una mediana de 6 semanas.

El promedio de tiempo de hospitalización en ellos fue de 60 días, con un rango entre 25 y 62 días, aunque un paciente permaneció en el hospital durante 7 meses.

Dos de los pacientes (casos 1 y 8) presentaron recaída de su patología de base, y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de candidiasis diseminada crónica y la recaída fue de 2 meses (caso 8) y de 14 meses (caso 1).

Dos pacientes presentaron complicaciones graves asociadas a la candidiasis. Uno de ellos, desarrolló fibrosis hepática progresiva, que lo llevo a insuficiencia hepática con hipertensión portal secundaria y el otro falleció como consecuencia de choque séptico refractario, secundario a fungemia. Este

ultimo paciente, ya había presentado recaída previamente, no relacionada con atraso en el tratamiento antineoplásico previamente establecido.

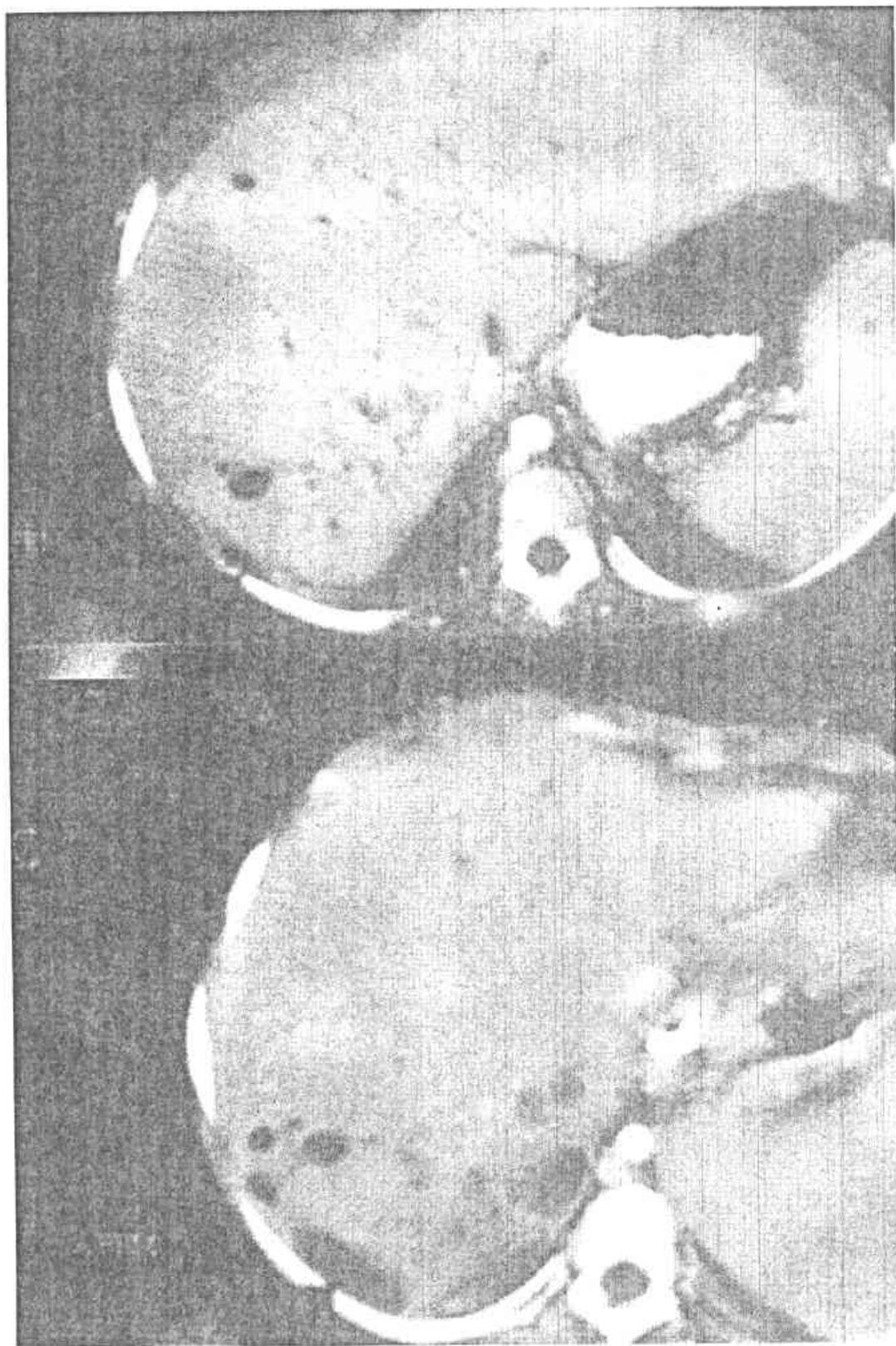
De los 6 pacientes que sobreviven, dos completaron satisfactoriamente su esquema de tratamiento para el cáncer (casos 1 y 7) y se encuentran en vigilancia actualmente, tres se encuentran en fase de mantenimiento (casos 2, 3, 5) y uno continua en inducción a la remisión (caso 4).

#### 14.- TABLAS Y FIGURAS.

*Tabla 1. Características de 8 pacientes con neoplasias malignas que desarrollaron candidiasis diseminada crónica*

Paciente	Edad al diagnóstico	Sexo	Diagnóstico de base	Fase de tratamiento	Quimioterapia
1	11 años	Femenino	LANL M3	Inducción a la remisión	Ara C, Mitoxantrona, Dexametasona
2	1 año	Femenino	LLA L1	Inducción a la remisión	Vincristina, Daunorrubicina
3	4 años	Masculino	LLA L2	Mantenimiento	Vincristina, Dexametasona
4	9 años	Femenino	LA bifenotípica	Inducción a la remisión	Vincristina, Daunorrubicina, L-asparginasa
5	4 años	Masculino	LLA L1	Inducción a la remisión	L-asparginasa
6	8 años	Femenino	LANL M3	Mantenimiento	Ara-C, Metotrexate, Hidrocortisona
7	4 años	Masculino	LLA L1	Inducción a la remisión	Vincristina, Metotrexate, Daunorrubicina, Dexametasona
8	3 años	Femenino	Linfoma no Hodgkin linfoblástico	Reinducción a la remisión	Ifosfamida, Ara C, Metotrexate





*Figura 1. Tomografías computadas de abdomen en cortes axiales que muestran imágenes hipodensas múltiples, localizada en el lóbulo derecho.*

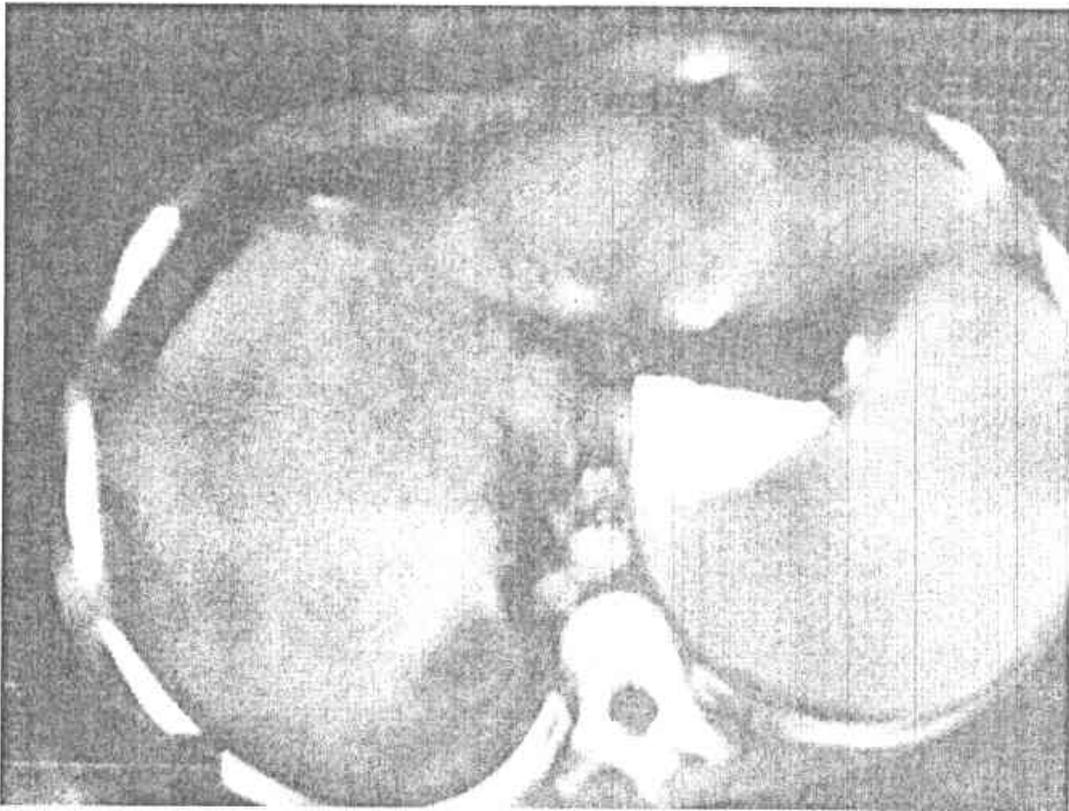


Figura 2.- Control tomográfico del mismo paciente, 1 mes después de tratamiento antifúngico.

Tabla 3.- pacientes, especie de *Candida* y sitio de aislamiento

Numero de pacientes	Especie de <i>Candida</i>	Sitio de Aislamiento
3	Albicans	Absceso periamigdalino (1) Hígado (1) Hígado y bazo (1)
1	Famata	Sangre e hígado (1)
4	No identificado	Impronta oral y orina (1) Impronta oral y anal (1) Impronta oral únicamente (2)

Figura 3. Métodos diagnósticos empleados en 8 pacientes con diagnóstico de Candidiasis Diseminada Crónica

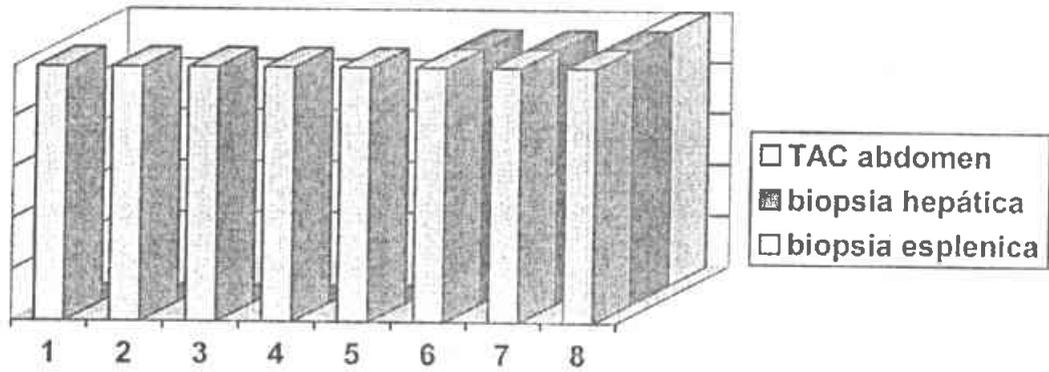
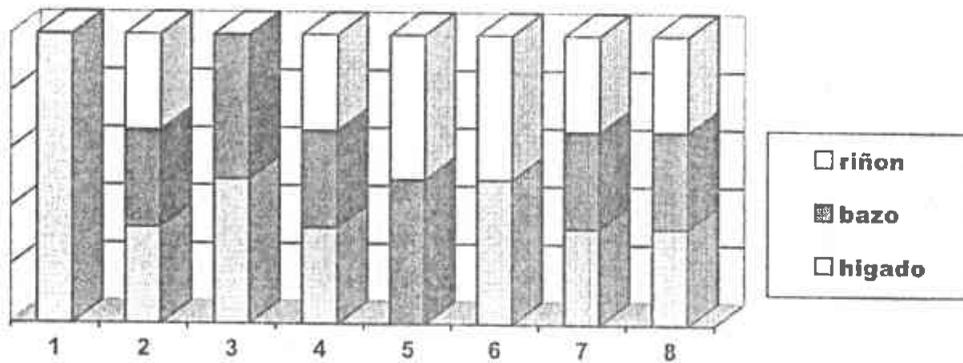


Figura 4.- Sitios afectados por tomografía en esta revisión.



## 15.- DISCUSION

Las infecciones por hongos en pacientes con cáncer se han convertido en un problema creciente dentro de nuestro hospital en los últimos años y nos han llevado incluso a plantear la necesidad de crear un área con aire controlado.

Los hongos más frecuentemente reportados en la literatura como causantes de infección en pacientes inmunocomprometidos son principalmente del género *Candida* y *Aspergillus*, lo cual coincide con lo observado en nuestro hospital.

En esta revisión analizamos los casos de candidiasis diseminada crónica tratados en nuestro hospital. El primer caso fue diagnosticado en 1993 y desde entonces a la fecha se han diagnosticado 8 casos, serie que representa una cantidad considerable de pacientes, tomando en cuenta que en un estudio realizado por el National Cancer Institute entre 1982 y 1992, se encontraron 16 pacientes con candidiasis hepatoesplénica en un periodo de tiempo similar. Se trata de una entidad descrita por Bodey en 1969, de la que hay relativamente poca información disponible y pocas series reportadas.

En la literatura no se mencionan tendencias en relación al sexo y edad de presentación. En nuestra serie encontramos desde lactantes mayores hasta escolares y ningún caso en adolescentes, observando cierto predominio edad preescolar y escolar. Los casos ocurrieron predominantemente en pacientes femeninos (relación 1.7:1).

En la serie de 16 pacientes con candidiasis hepatoesplénica del National Cancer Institute<sup>1</sup> se encontró que la Leucemia aguda fue la enfermedad neoplásica primaria, mas comúnmente encontrada (8 casos), seguida de linfoma (5), y tumores sólidos (3), lo cual coincide con nuestra revisión, donde las neoplasias mas frecuente fueron las leucemias agudas (87.5%) y de estas, la leucemia linfoblástica aguda fue la más común (50%). Encontramos un caso de linfoma linfoblástico y ningún caso con tumor sólido como patología primaria, aunque se trata de una serie pequeña.

En la serie reportada por el National Cancer Institute, un número considerable de pacientes se encontraba en recaída al momento del diagnóstico de candidiasis (11 de 16 pacientes), lo cual no coincide con lo encontrado en nuestra revisión, donde ninguno de los casos la había presentado y casi todos se encontraban en fases iniciales de tratamiento, e incluso, uno de ellos estaba en su primera dosis de quimioterapia.

En cuanto a la intensidad del tratamiento, en un estudio realizado en Taiwán, se encontró la candidiasis crónica diseminada en el 7% de los pacientes con leucemia aguda, y no se encontró en esta revisión, diferencia en las dosis de quimioterapia utilizadas. En nuestro estudio, encontramos que todos los pacientes se encontraban recibiendo dosis convencionales de antineoplásicos, pero la mayoría de ellos en inducción a la remisión, que corresponde a una fase intensa del tratamiento; en el caso de Leucemias Agudas Linfoblásticas, la quimioterapia es aplicada con mayor frecuencia a pacientes en quienes la

sustitución de la médula por células leucémicas ya implica un inmunocompromiso previo.

Algunas series muestran que el desarrollo de la infección diseminada crónica por candida, ocurre en momentos donde la cuenta de neutrófilos ha recuperado y donde el paciente continua febril <sup>16</sup>. En nuestra revisión, todos los pacientes presentaban neutropenia profunda (<500 NT) y prolongada (13 días promedio) al momento de diagnóstico, lo cual coincide con lo encontrado por la European Organization for Research and Treatment of Cancer, donde un estudio realizado por The Invasive Fungal Infection Group muestra que, en pacientes con cáncer y sobre todo en pacientes con neoplasias hematológicas que presentaban candidemia, un elevado porcentaje se encontró con neutropenia (20% para tumores sólidos y 69% para neoplasias hematológicas). Todos nuestros pacientes se encontraban además anémicos y trombocitopénicos, efectos también de la supresión medular por la quimioterapia intensa.

En cuanto a los niveles séricos de fosfatasa alcalina, que se ha utilizado como un marcador de diseminación visceral por este hongo desde la descripción original de la Candidiasis hepatoesplénica, nosotros no encontramos elevación en ningún caso.

Todos nuestros pacientes contaban con el antecedente de haber recibido esquemas de antibióticos de amplio espectro previos al diagnóstico, con una duración prolongada (14.7 días promedio). Esto ha sido bien identificado como un factor de riesgo, y demostrado en el desarrollo de candidemias nosocomiales e incluso de candidiasis diseminada crónica, reportando un riesgo relativo de 1.7 por cada antibiótico recibido previamente.

No encontramos en nuestra serie el antecedente de intubación endotraqueal, diálisis peritoneal, ni alimentación parenteral. En la mayoría de las revisiones, el factor de riesgo más frecuentemente encontrado es la presencia de catéter venoso central (OR 7.2), el cual se encontró en 5 de los 8 pacientes (62.5%).

La fiebre fue el síntoma de presentación en todos los pacientes (100%) de nuestra serie y su persistencia a pesar del manejo con antibióticos de amplio espectro fue lo que dio lugar a la sospecha de Candidiasis diseminada. Otros signos asociados, en menor porcentaje son, el dolor abdominal y el vómito. Según descripciones encontradas en la literatura, típicamente la infección inicia durante un periodo de neutropenia prolongada y se presenta como fiebre persistente, sin una lesión identificable. Esta etapa, probablemente representa la infección diseminada aguda, que no es detectable por las técnicas disponibles actualmente. El tratamiento estándar con antibióticos de amplio espectro no es exitoso y la fiebre persiste después de que el paciente presenta remisión hematológica y su recuento de neutrófilos regresa a lo normal. En este momento, se agrega al cuadro dolor abdominal. Se refiere además que la hepatomegalia y esplenomegalia pueden ser detectadas en algunos pacientes, sin embargo no mencionan porcentajes.

En nuestra serie el 75% de los casos tenían hepatoesplenomegalia detectada en la exploración física inicial, siendo este signo, junto con la fiebre, uno de los datos clínicos más consistentes.

En cuanto al aspecto microbiológico, se logró aislar *Candida* en el 100% de los pacientes y en 50% se identificó la especie, que fue *albicans* en 37.5% de ellos, lo cual no concuerda con algunas otras revisiones, como en el estudio realizado en Taiwán, donde se encontró como principal especie, la *Candida tropicalis*, seguida de *Candida albicans*, sin embargo, en la mayoría de las series reportadas, *C. albicans* es la especie más común. En nuestra revisión se encontró en uno de los pacientes, una especie poco común de *Candida* (*Candida Famata*). No encontramos casos de *Candida tropicalis*, sin embargo en 4 de nuestros casos, no fue posible identificar la especie de *Candida* involucrada.

En cuanto al método diagnóstico, el más utilizado en nuestro hospital fue la tomografía computada (100% de los casos) seguida por la biopsia (40%). Se refiere en la bibliografía el uso de ultrasonido, tomografía y resonancia magnética, además de la biopsia, considerándose como estándar de oro el cultivo positivo para alguna especie de *Candida* en esta última, ya sea hepática, esplénica o renal. En el estudio de Taiwán, la tomografía computada demostró múltiples lesiones hipodensas en hígado (89%), bazo (70%), y riñón (27%). En nuestra serie se encontraron lesiones tomográficas con una distribución similar, estando en primer lugar hígado (87.5%), seguido de bazo (75%) y riñón (75%). En ninguno de nuestros pacientes se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa ni el cultivo del tejido para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico de candidiasis diseminada crónica es un diagnóstico de exclusión. Se debe tener conocimiento de esta patología, de su frecuencia, además de una sospecha clínica consistente para lograr el abordaje adecuado y llegar finalmente al diagnóstico de certeza.

Esta enfermedad, se debe sospechar en cualquier paciente oncológico, que se encuentra recibiendo tratamiento con medicamentos antineoplásicos y que presenta neutropenia con fiebre persistente. Generalmente no se logra encontrar un foco infeccioso evidente y no presenta una respuesta adecuada a los antibióticos intravenosos. A veces se tiene que iniciar cobertura antimicótica empírica por ruta crítica, lo cual no es suficiente para el control de la fiebre debido a la dosis y en la mayoría de los casos, existe ya cierta recuperación en la cuenta de neutrófilos, aun con fiebre persistente, en un paciente por lo demás asintomático. En estos casos está indicado, solicitar la realización de algún estudio de imagen. De los cuales, el idóneo de acuerdo a los recursos de nuestra institución, es la tomografía computada de abdomen y tórax, con la finalidad de buscar lesiones sugestivas de invasión visceral por hongos, en pulmón, hígado, bazo y riñón, principalmente. En algunos casos, en los que la imagen no es del todo concluyente, se puede recurrir a algunos otros métodos diagnósticos, incluyendo la resonancia magnética, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la biopsia.

En cuanto al tratamiento, todos nuestros pacientes fueron tratados con anfotericina B y algunos con esquemas combinados con fluconazol y con esquemas no convencionales en casos resistentes. La mayor de las veces, se empleó anfotericina B durante su hospitalización, seguida de anfotericina B ambulatoria (cada 3er día) o fluconazol. Sólo en casos graves y resistentes a la terapia convencional se utilizaron fármacos alternativos, aunque todos ellos, incluidos en las guías de tratamiento más recientes para candidiasis en pacientes oncológicos. La duración del tratamiento en nuestros pacientes siempre se mantuvo entre los 3 y 6 meses recomendados en las guías y el tiempo de desaparición de las lesiones por tomografía fue el esperado de acuerdo a lo reportado previamente (12-14 semanas)

En el estudio de 16 pacientes del National Cancer Institute el tratamiento antifúngico consistió en anfotericina B + 5-fluorocitosina sin interrumpir el tratamiento antineoplásico. Doce de los 16 pacientes se encontraban neutropénicos y en ningún caso se presentó fungemia catastrófica durante el curso de la neutropenia y el tratamiento antifúngico. En nuestros pacientes el tratamiento antineoplásico fue suspendido hasta que las lesiones tomográficas empezaron a disminuir y no se observó fungemia catastrófica al iniciar el tratamiento antineoplásico ni durante el mismo.

En el estudio mencionado, de los 16 pacientes tratados con Anfotericina B + 5-Fluorocitosina, el 75% tuvo respuesta completa al tratamiento de la candidiasis hepatoesplénica, 12.5% tuvo una respuesta parcial y 12.5% requirió continuar con la terapia antifúngica. Esto correlaciona con nuestros hallazgos, donde 6 de 8 pacientes presentaron remisión completa tras completar el tratamiento (75%) y 2 pacientes no presentaron remisión de las lesiones (25%) y murieron por complicaciones de la candidiasis diseminada crónica. Ninguno tuvo remisión parcial demostrada al completar el tratamiento establecido que ameritara prolongar la terapia antifúngica.

En un estudio realizado en cuatro centros médicos de Houston<sup>1</sup>, se analizaron pacientes con candidiasis invasiva documentada, a los cuales se asignó tratamiento con fluconazol 400mg al día o anfotericina B 0.67mg/kgd, con una tasa de respuesta similar (66 vs. 64% para fluconazol y anfotericina respectivamente). No se encontraron diferencias en la respuesta, de acuerdo al sitio de infección, patógeno, tiempo de evolución ni tasas de supervivencia.

En nuestro hospital se trató a todos los pacientes inicialmente con anfotericina B seguida de fluconazol, y en 2 casos se agregaron otros antimicóticos sistémicos (itraconazol, flucitocina, caspofungina), sin obtener mejores tasas de respuesta.

En cuanto a la mortalidad general en estos pacientes, se reportan índices mas elevados en la literatura que en nuestro estudio, sin embargo es importante mencionar que cuando se corrige este índice de acuerdo a la mortalidad asociada a la infección, los valores se vuelven muy similares. Esto se debe a que en la mortalidad, influyen otros factores, además de la infección misma, como son el tipo de neoplasia, el grado de extensión, y el tipo y tiempo de tratamiento, la presencia o no de recaída, así como otras enfermedades asociadas. En nuestro medio la mortalidad general pudo ser menor debido a que la infección ocurrió en pacientes que se encontraban en etapas iniciales de

tratamiento, ninguno se encontraba en recaída y ninguno de ellos tenía comorbilidad importante.

En los dos pacientes que murieron durante el seguimiento a 5 años, las defunciones fueron debidas a complicaciones de la candidiasis hepatoesplénica. Se hace evidente el hecho de que todos presentaban una inmunosupresión profunda y prolongada que llevó en uno de ellos a la extensión local de la infección, provocando destrucción hepática, condicionando complicaciones de insuficiencia hepática e hipertensión portal con sangrado y alteraciones metabólicas y en el otro la diseminación hematógena del hongo provocó choque séptico por hongos refractario al tratamiento.

La fibrosis hepática progresiva y letal, es una complicación infrecuente, debido a que en la mayoría de los reportes sólo se ha encontrado elevación leve y transitoria de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina, sin datos de falla hepática y sin otras alteraciones en las pruebas de función hepática. El choque séptico por hongos por otra parte es la principal causa de mortalidad asociada a la candidiasis crónica diseminada, sin embargo sigue siendo bajo el porcentaje, dentro de la mortalidad general de estos pacientes.

La mayoría de los pacientes fallece por progresión de su enfermedad de base, falla en el tratamiento, complicaciones no infecciosas del tratamiento e infecciones por otros microorganismos.

De los pacientes que sobrevivieron, cabe resaltar que todos presentaron retraso en el tratamiento oncológico, sin embargo no presentaron progresión de la enfermedad neoplásica. Es esperable que con una buena cobertura antifúngica y vigilancia estrecha se puede continuar la quimioterapia antineoplásica y obtener la cura del cáncer.

## 16.- CONCLUSIONES

- La candidiasis diseminada crónica en nuestra población es una entidad rara, que se presenta en pacientes oncológicos y de estos, principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas (leucemias agudas) y que se encuentran recibiendo quimioterapia.
- Como factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis diseminada crónica, encontramos principalmente la neutropenia profunda y prolongada, el uso previo de antibióticos de amplio espectro y la presencia de catéter venoso central al momento del diagnóstico.
- La fiebre así como la hepatoesplenomegalia son los signos principales de presentación en nuestros pacientes.
- El retraso en el diagnóstico, es similar al reportado en estudios previos, y en nuestro medio se debe probablemente al bajo índice de sospecha que se tiene de esta patología.
- Se debe sospechar este diagnóstico en todos los pacientes oncológicos, que se encuentran recibiendo quimioterapia y que se presentan con un cuadro de fiebre persistente, que no presenta respuesta clínica adecuada al tratamiento antibiótico particularmente en los casos que muestran datos de recuperación medular, con elevación en el recuento de neutrófilos al momento del diagnóstico y especialmente en aquellos que se encuentran en fase de inducción a la remisión.
- Los sitios más comúnmente involucrados fueron, en orden de frecuencia, hígado, bazo y riñón.
- La tomografía computada fue el método diagnóstico más comúnmente utilizado en nuestro hospital y en todos los casos el que permitió establecer el diagnóstico.
- Las imágenes hipoeoicas múltiples en la superficie hepática, esplénica o renal fueron el hallazgo tomográfico en todos los casos de nuestra serie, por lo que no necesariamente se requiere encontrar las imágenes de "ruedas dentro de ruedas" o la de "ojo de buey" que han sido descritas como las más comunes y que no observamos en nuestros pacientes.
- El tratamiento antifúngico que se ha utilizado en nuestra institución demostró una tasa de respuesta del 75%, con desaparición de las lesiones desaparecieron entre 1 y 3 meses después de iniciado el tratamiento.
- La mortalidad atribuible a la infección fue del 25%, similar a lo reportado en la literatura.
- La mayoría de los pacientes que cursan con candidiasis crónica diseminada pueden continuar su tratamiento antineoplásico una vez que se limitan las lesiones tomográficas y curarse de la enfermedad primaria cuando se realiza un diagnóstico oportuno y un abordaje terapéutico adecuado.

---

## 17.- REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the USA and the world *Cancer. J clin* 1990, 40:355.
- <sup>2</sup> Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer *Oncogene*. 2004; 38: 6429-44.
- <sup>3</sup> Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia, *BMC Pediatr*. 2005;18: 5-10.
- <sup>4</sup> Peter G Pappas, John H Rex, Jack D. Sobel. Guidelines for treatment of candidiasis, *Clinical infectious diseases*, 2004;38: 15-16
- <sup>5</sup> Krupova I, Kaiserova E. Bacterimia and fungemia in pediatric versus adult patients after chemotherapy: comparison of etiology, risk factors and outcome. *J Chemother* 1998; 10:236-42.
- <sup>6</sup> Wisplinghoff H. Seifert H., Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the united states. *Clinical infectious diseases* 2003; 36:1103-10
- <sup>7</sup> Mc Neil MM, Nash SL, Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the united states, 1980-1997. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:641-7
- <sup>8</sup> Pappas PG, Rex JH, Lee J. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clinical infectious diseases* 2003 37:634-43.
- <sup>9</sup> Viscoli C, Girmenia C, Marinus A. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by invasive fungal infection group of the european organization for research and treatment of cancer. *Clinical infectious diseases* 1999, 28:1071-9
- <sup>10</sup> Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clinical infectious diseases* 1995, 20:1531-4
- <sup>11</sup> Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clinical infectious diseases* 2003; 37:1172-7
- <sup>12</sup> Anaissie E.J., Rex J.H., Uzun. Predictors of adverse Outcome in cancer patients with candidemia. *Am J med*. 1998; 104:238-245
- <sup>13</sup> Walsh T.J., Whitcomb P.O., Revankar S.G. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer*. 1995; 76: 1-5.
- <sup>14</sup> Chen CY; Chen YC; Tang JL; Yao M; Huang SY; Tsai W; Chen YC; Shen MC; Wang CH; Tien HF. The diagnosis of hepatosplenic candidiasis by DNA analysis of tissue biopsy and serum. *Ann Hematol*. 2003; 82:93-7.
- <sup>15</sup> Karthaus M, Huebner G, Elser C, Geissler RG, Heil G, Ganser A. Early detection of chronic disseminated *Candida* infection in leukemia patients with febrile neutropenia: value of computer-assisted serial ultrasound documentation. *Ann Hematol*. 1998; 77:41-5.
- <sup>16</sup> Cortes JA, Cuervo SI, Hernandez LF, Potdevin G, Urdaneta AM. The 'bull's eye' pattern in hepatic tomography. *Biomedica*. 2004;24:7-12.
- <sup>17</sup> Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D, Tosti ME, Posteraro B, Sanguinetti M, Trape G, Equitani F, Carotenuto M, Leone G.

---

Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2002;87:535-41.

<sup>18</sup> Bodey GP, DeJongh D, Isassi A, Freireich EJ. Hypersplenism due to disseminated candidiasis in a patient with acute leukemia. *Cancer* 1969; 26: 417-20.

<sup>19</sup> Tang JL; Yao M; Huang SY; Tsai W; Hepatosplenic fungal infection in patients with acute leukemia in Taiwan: incidence, treatment, and prognosis. *J Clin Pathol* 2004;57:764-5.

<sup>20</sup> Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D, Tosti ME, Posteraro B, Sanguinetti M, Trape G, Equitani F, Carotenuto M, Leone G. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*. 2002;87:535-41.

<sup>21</sup> Kauffman C.A. , Bradley S.F., Ross. Hepatoesplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med*, 1991; 91:11-16

<sup>22</sup> Anaissie E., Bodey G.P., Kantarjian H., Fluconazole Therapy for Chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia an prior amphotericin B therapy. *Am J Med*. 1991; 91:34-45

<sup>23</sup> International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clinical infectious diseases* 1997; 25:43-59

<sup>24</sup> Jarvis WR, Martone WJ Predominant pathogens in hospital infections. *Antimicrob Chemother* 1992, 29: 19-24.

<sup>25</sup> Wey SB, Mori M Pfaller MA Woolson RF Wenzel RP. Hospital acquired candidemia: attributable mortality and excess length of stay. *Arch intern med* 1988, 148:2642-5

<sup>26</sup> Anaissie EJ, Darouiche RO, Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized multicenter study of fluconazole versus amphotericin b an review of the literature *Clin inf dis* 1996; 23:964-72

<sup>27</sup> Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clinical Infectious Diseases*, 2003 36: 1445-57.

<sup>28</sup> Mora-Duarte J., Belts, R., Rotstein C. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candididasis. *N Engl J Med*, december 2002; 347: 25-27

<sup>29</sup> *Clinical infectious diseases* 2002, 35:1135-6 correspondence.

<sup>30</sup> Perfect JR, Marr KA, Voriconazole treatment for less-common, emerging or refractory fungal infections. *Clinical infectious diseases* 2003;36:1122-31.

<sup>31</sup> Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG Guidelines for treatment of candidiasis. *Clinical infectious diseases* 2004; 38:161-89.