



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TÍTULO:

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA
DRA. VIANEY ANDREA NAVA CANTÚ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARTHA AVILÉS ROBLES



Ciudad de México, Febrero 2017



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.

Hoja de firmas

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



TUTOR M EN C. MARTHA J. AVILÉS ROBLES
ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

Dedicatorias

A MIS PADRES:

Por darme la vida, y enseñarme a valorarla y aprender de ella, por darme todo lo que he necesitado, por apoyarme incondicionalmente y alentarme a seguir adelante con mis sueños, y por haber sido parte de su realización, en particular a mi padre que ya no se encuentra entre nosotros quien me alentó hasta el último momento.

A MIS HERMANOS:

Por enseñarme a hablar en voz alta y a luchar por lo que quiero.

A MIS MAESTROS (AS):

Gracias por forjarme día a día en mi camino a convertirme en infectólogo pediatra, por compartirme sus conocimientos y depositar su confianza en mí.

A MIS PACIENTES:

Por permitirme ser un instrumento para mejorar su salud, y al ser ellos para mí la mejor enseñanza que un médico puede tener.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MARCO TEÓRICO	7
ANTECEDENTES	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y METODO	17
DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES	18
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	20
RESULTADOS	22
DISCUSION	25
CONCLUSIONES	26
CRONOGRAMA	28
BIBLIOGRAFIA	29
ANEXOS	30

Resumen

Objetivo: Describir las infecciones fúngicas invasivas en pacientes del Hospital Infantil de México

Métodos: En el periodo de enero de 2011 a diciembre 2015, se revisaron un total de 32 expedientes, encontrando 34 casos de IFI

Resultados: Se encontraron 32 pacientes con 34 casos totales de IFI siendo el género de femenino el de mayor frecuencia con un 56%, se reportaron 21 casos de aspergillosis (61%), 9 de candidiasis invasiva (26%), 1 histoplasmosis, 1 coccidioidomicosis, 1 caso de Absidiosis y una infección por Rhizopus.

Las IFI se asocian a neoplasias hematológicas hasta en un 59%, otras neoplasias 15% y a la par con pacientes con intervención quirúrgica como padecimiento de base en un 15%. La infección fúngica invasiva más común documentada fue aspergillosis pulmonar (49%), seguida de candidemia (19%), y en tercer lugar aspergillosis rinosinusal (16%). Se resolvió el 100% de casos de candidiasis invasiva, de 21 casos de aspergillosis se resolvieron 3 (14%), documentados se registraron 13 defunciones (61%).

Conclusión: Las infecciones fúngicas invasivas principales en el Hospital Infantil de México son en primer lugar aspergilosis pulmonar, en segundo lugar candidemia y aspergilosis rinosinusal, el género más frecuentemente afectado es el femenino.

Se relaciona la administración de quimioterapia u otros inmunosupresores, así como el antecedente quirúrgico, el ser receptor de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y el tratamiento con antibioticoterapia de amplio espectro con el desarrollo de las IFI.

Las especies de *Cándida* que se encuentran como microbiota intrahospitalaria son sensibles al tratamiento con Anfotericina B, reflejándose en una resolución del 100% ante este tratamiento. La aspergilosis en general, a pesar del tratamiento adecuado con voriconazol, y en algunos casos con terapia combinada de rescate tiene una mortalidad de 61%

Introducción

Epidemiología de las infecciones fúngicas en los pacientes con leucemia aguda en el Hospital Infantil de México

Recientemente, en las últimas décadas, ha habido un incremento en la frecuencia de las infecciones fúngicas oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. Debido a la gran controversia en cuanto a los criterios óptimos para el diagnóstico de estas infecciones se formó comité de consenso por parte de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer/ Grupo Cooperativo de Infecciones fúngicas invasivas y el Instituto Nacional de Alergia y Grupo de estudio de Enfermedades infecciosas micóticas para realizar definiciones estandarizadas.

De acuerdo a la revisión que se realizó se propusieron tres niveles de probabilidad: "probada", "probable" y "posible". estas con la intención de utilizarse en el contexto clínico o epidemiológico, nunca para la toma de decisiones. (1)

Estas definiciones se crearon para facilitar la identificación de los grupos homogéneos razonablemente de los pacientes para la investigación clínica y epidemiológica, para ayudar a diseñar ensayos clínicos para evaluar nuevos medicamentos y estrategias de gestión, y, por último pero no menos importante, para fomentar la comunicación entre investigadores internacionales.

Las definiciones asignados tres niveles de probabilidad para el diagnóstico de la infección fúngica invasiva que se desarrolla en pacientes inmunocomprometidos con cáncer y en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, a saber, "probado", "probable" y "posible" infección fúngica invasiva. (2)

Marco teórico

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) representan una de las principales causas del aumento de morbilidad y mortalidad en pacientes en estado crítico . Además , los pacientes con cáncer en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son particularmente vulnerables a las micosis invasivas , ya que normalmente tienen múltiples factores de riesgo relacionados entre sí para estas infecciones. Levaduras como *Candida* y filamentosos como *Aspergillus* son las principales causas de las IFI en la UCI. (3)

El término "enfermedad fúngica invasiva" (IFI) se adoptó para reflejar con mayor precisión la noción de que estamos tratando con un proceso de una enfermedad causada por infección fúngica . Se consideró que era un requisito necesario para clasificarlo como una IFI una evaluación diagnóstica adecuada del proceso infeccioso, para excluir una etiología alternativa. El grupo reafirmó que las definiciones deben utilizarse únicamente para ayudar en la investigación y que la integridad de las definiciones originales con las clasificaciones de probada , probable y posible IFD se conservarían.

IFI probada. Hubo un acuerdo general en que la categoría de IFD demostrado debe retenerse, requiriendo prueba de la IFI mediante la demostración de elementos fúngicos en el tejido enfermo para la mayoría de condiciones.

Se hicieron revisiones a esta categoría para reflejar los avances en los ensayos indirectos que son muy específicos para la detección de la infección. (3)

Por su propia naturaleza, esta categoría es probable que sea válida independientemente de los factores del huésped o características clínicas. Entidades individuales de IFI, por ejemplo, la aspergilosis probada, requiere cultivo e identificación. De no ser así, la enfermedad se designa como IFI por filamentosos probada. La aparición histológica de los hongos dimórficos endémicos, *Histoplasma capsulatum*, como pequeñas levaduras intracelulares en formación; *Coccidioides* especies como esférulas; *Paracoccidioides brasiliensis* como grandes levaduras con varias levaduras hija en una "configuración en piloto de rueda"; y *Blastomyces dermatitidis* como levaduras de paredes gruesas, y base amplia en formación es suficientemente distintiva para permitir un diagnóstico definitivo. *H. capsulatum* variedad *capsulatum* se asemeja a las especies *Candida glabrata* o de

Leishmania en el tejido, pero se puede distinguir de ellos por las características histológicas características de la inflamación granulomatosa en histoplasmosis en algunos grupos de pacientes y tiñendo con plata, que muestra la tinción de los hongos pero no la de *Leishmania*.

En el caso de *Cryptococcus neoformans* , la detección de antígeno capsular en el LCR o un resultado positivo de una preparación de tinta china del LCR se consideró suficiente para establecer el diagnóstico de criptococosis probada. (3)

IFI probable. Los casos probables de IFI requieren que estén presentes un factor del huésped , las características clínicas y pruebas micológicas.

IFI posible. La categoría de IFI posible se retuvo , pero se definió de manera más estricta para incluir sólo aquellos casos con los factores del huésped apropiados y con evidencia clínica suficiente consistente con IFI , pero para las que no había apoyo micológica. Esta categoría no se considera apropiado para las micosis endémicas , debido a factores del huésped y características clínicos no son lo suficientemente específicos y porque estos casos serían de valor muy limitado para incluir en los ensayos clínicos , estudios epidemiológicos , o evaluaciones de las pruebas de diagnóstico . (2)

Para candidiasis invasiva (CI), los factores de riesgo en pacientes de la UCI incluyen : el uso previo de antibióticos de amplio espectro ; colocación de catéteres venosos centrales (CVC) ; la recepción de la nutrición parenteral total (NPT) ; edad avanzada; diabetes mellitus ; uso de agentes inmunosupresores , incluyendo corticosteroides ; uso de inhibidores del ácido gástrico ; cirugía abdominal previa , especialmente cuando se complica por las perforaciones del tracto gastrointestinal y fugas anastomóticas ; enfermedad subyacente avanzada; colonización por *Candida* spp., especialmente cuando se aísla de varios sitios de mucosa ; tiempo de duración de estancia en la UCI > 7 días. Los pacientes de la UCI con cáncer tienen factores de riesgo adicionales para candidemia, tales como neutropenia inducida por quimioterapia y/o mucositis, corticosteroides sistémicos , lesión tisular inducida por radiación , trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) y/o la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y la infiltración de tumores que interrumpen la integridad de la mucosa. (1)

El diagnóstico oportuno de CI sigue siendo un reto en la UCI. Los sistemas de hemocultivo convencionales carecen de sensibilidad (<50%), especialmente en el contexto de terapia antifúngica pre-existente, y por lo general tardan varios días en mostrarse positivos. Por otra parte, la identificación de una levadura de *Candida* a nivel de especie y delimitación de su sensibilidad a los antifúngicos disponibles pueden tener un tiempo adicional de 48 h, aunque el uso de una nueva técnica de diagnóstico utilizando péptido de ácido nucleico de fluorescencia de hibridación in situ muestra la promesa de disminuir el tiempo necesario a un par de horas.

Debido a los retrasos en el diagnóstico de la CI con frecuencia letal, los investigadores se han centrado en el desarrollo de métodos de diagnóstico no basadas en cultivos. Las técnicas modernas permiten la detección temprana de ácidos, anticuerpos y componentes de la pared celular de hongos nucleicos como manano, galactomanano y el marcador "pan-hongos" Beta- (1,3) -D-glucano. La detección de manano y / o anticuerpos anti-manano fueron eficaces en algunos estudios, con tasas de sensibilidad y especificidad de 80 a 90% cuando estas dos pruebas se combinaron. Un meta-análisis de estudios que evaluaron los ensayos para la detección de Beta- (1,3) - D-glucano en suero produjo una tasa de sensibilidad de 76,8% y la tasa de especificidad del 85,3%. La característica más útil de estas pruebas es sus excelentes valores predictivos negativos, que pueden ayudar a descartar CI. Las pruebas de diagnóstico molecular que se utilizan para detectar el ADN de *Candida* en muestras de sangre o tejidos son aún investigados, y lo útiles que son en pacientes de UCI no está claro.

Varias especies de *Candida* de importancia médica producen grandes cantidades de D-arabinitol en cultivo, y los investigadores han demostrado que las proporciones de las concentraciones de suero de D-arabinitol, suero D-arabinitol/creatinina, y las proporciones de suero u orina D-arabinitol / L-arabinitol son más altos en los pacientes con CI que en no infectados o controles colonizados. (3)

Aunque útil, este método está todavía en investigación. Los investigadores encontraron que la procalcitonina sérica puede ser útil en el diagnóstico precoz de la CI en los pacientes que no tienen cáncer de la UCI colonizados con *Candida* y mejorar el rendimiento de la puntuación de *Candida*. (3)

La aspergilosis invasiva (AI) afecta principalmente a las personas inmunocomprometidas pero ahora se reconoce como una infección emergente , por lo general como neumonía , en pacientes de UCI. La incidencia de la AI en las UCI varía de 0,33 % a 19,0 % y se asocia con enfermedad de base estructural del pulmón, corticosteroides sistémicos, estancias prolongadas en UCI y dependencia prolongada de ventilador. Las razones de la variación de la incidencia entre las UCI son la falta de estudios de autopsia , la dificultad para discriminar entre colonización e infección invasiva , y la baja sensibilidad y especificidad de las herramientas de diagnóstico serológicos disponibles . De hecho , el subdiagnóstico de la IA en pacientes de UCI es un hallazgo común de los estudios de autopsia. En particular , los pacientes de UCI con cáncer tienen un mayor riesgo de AI , ya que normalmente tienen múltiples factores de riesgo, incluyendo: prolongada, neutropenia severa; neoplasias hematológicas no controladas; TPH alogénico; y la recepción de los corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor. (3)

Los signos y síntomas de IA pulmonar incluyen fiebre que no responde a los antibióticos, tos, disnea y dolor torácico pleurítico. Sin embargo, estos signos pueden ser no específicos en sedados, los pacientes de UCI con ventilación con cáncer. El diagnóstico oportuno de la IA en la UCI sigue siendo difícil de alcanzar. El patrón oro es el diagnóstico histológico, pero la obtención de muestras de tejido de pacientes frágiles, en estado crítico, con frecuencia con trombocitopenia que el cáncer puede no ser factible. métodos de diagnóstico no basados en cultivo, tales como la detección de antígeno de galactomanano, ácido amplificación basada en secuencia de ácido nucleico y Beta - (1,3) -D-glucano ensayos no tienen suficiente sensibilidad o especificidad para el uso clínico de rutina, especialmente en la UCI. El uso de tanto Beta- (1,3) de detección de -d glucano y galactomanano en la UCI se ve obstaculizada por muchos resultados falsos positivos, por diversas razones. Sin embargo, la detección de galactosa tomannan en el lavado broncoalveolar es prometedor para la detección de la aspergilosis pulmonar en la UCI. Los hallazgos radiológicos típicos, como el signo del halo, juegan un papel importante en el diagnóstico precoz de la IA en pacientes neutropénicos, pero están ausentes frecuencia en pacientes de UCI. El aislamiento de *Aspergillus* spp. desde el tracto respiratorio inferior en pacientes críticamente enfermos, en gran medida inmunocomprometidos está altamente asociada con AI pulmonar.

La AI en la UCI tiene una alta ($\geq 80\%$) y atribuible (18-48%) tasa de mortalidad a pesar de la introducción de nuevos antifúngicos. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado el tratamiento óptimo de la AI en la UCI. Voriconazol y L-AMB son agentes terapéuticos razonables para AI pulmonar. Las opciones de terapia de rescate para la enfermedad refractaria incluyen caspofungina, posaconazol, micafungina, altas dosis de L-AMB, y la terapia de combinación con un estruendo equinocandina más voriconazol o L-AMB

La mucormicosis ha surgido como un patógeno cada vez más importante, sobre todo en los receptores de TPH y los pacientes con tumores malignos hematológicos, muchos de los cuales son admitidos en la UCI. Los sitios más comunes de mucormicosis son los senos paranasales, los pulmones, el cerebro, el tracto gastrointestinal y la piel. Invasivos brotes de mucormicosis han ocurrido en pacientes de UCI en asociación con el uso de vendajes contaminados o depresores de lengua. El diagnóstico de mucormicosis es principalmente histológico, mientras que ciertos hallazgos de imagen (por ejemplo, el signo del halo inverso) sugieren mucormicosis pulmonar. La mucormicosis es con frecuencia una infección devastadora, con tasas de mortalidad de hasta el 85% en función de factores tales como la gravedad de la enfermedad subyacente, la pronta iniciación del tratamiento con antifúngicos eficaces, la corrección de los factores de riesgo metabólicos, y los primeros, agresiva Intervención quirúrgica. El agente antifúngico de elección para la mucormicosis es L-AMB dado solo o con una equinocandina. El posaconazol y el quelante de hierro deferasirox se pueden utilizar como terapia de rescate. Los pacientes seleccionados han recibido una terapia adyuvante con citocinas recombinantes, oxígeno hiperbárico y/o transfusiones de granulocitos, con un éxito moderado

Las infecciones por *Fusarium spp.* afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos en gran medida con neoplasias hematológicas o receptores de HSCT, muchos de los cuales son admitidos en la UCI. La Fusariosis es una infección terrible, con tasas de mortalidad cercana al 100% si los pacientes no se someten a la recuperación inmunológica. Los agentes antifúngicos primarios para *Fusarium* es voriconazol y L-AMB. Las opciones de tratamiento de salvamento incluyen al posaconazol y las transfusiones de glóbulos blancos. (3)

Antecedentes

Las infecciones invasivas por filamentosos en pacientes inmunocomprometidos se asocian con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. El rango de mortalidad para aspergilosis invasiva es alto, varía de un 50 a 100% en casi todos los grupos de pacientes inmunocomprometidos. Otros filamentosos como mucormicosis han emergido como la tercera causa más común de IFI, en orden de importancia después de candidiasis y aspergilosis en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alógenico y hematológico. Mucormicosis también es una amenaza en pacientes con DM. La tasa de fatalidad varía de 35% en individuos sin enfermedad de base, 44% en pacientes con diabetes y 66% en enfermedades con malignidad. (3)

Las infecciones relacionadas a catéter venoso central son una causa significativa en la morbimortalidad pediátrica. Las especies de *Candida* son la 4ta causa más común de aislamientos en hemocultivo con un 8% de todas las infecciones intrahospitalarias en EUA, siendo la presencia de CVC consistentemente un factor de riesgo para el desarrollo de IFI, aunque no se ha especificado el riesgo para desarrollo de Infección asociada a catéter por *Candida*. (5)

La incidencia de la AI en las UCI varía de 0,33 % a 19,0 % y se asocia con enfermedad de base estructural del pulmón, corticosteroides sistémicos, estancias prolongadas en UCI y dependencia prolongada de ventilador. (3)

Planteamiento del problema

En las últimas décadas, las infecciones fúngicas invasivas han incrementado en frecuencia, y con esto su morbimortalidad entre las poblaciones de pacientes críticos, principalmente en inmunocomprometidos, por lo que es importante conocer los factores de riesgo que los ponen en esta situación los cuales se encuentran ampliamente descritos en la literatura.

El Hospital Infantil de México “Federico Gómez” cuenta con un número importante de pacientes inmunocomprometidos, dentro de estos los tumores hematológicos son de los principales, entre otros, por lo tanto el conocer la frecuencia de infecciones fúngicas invasivas en ellos, así como la epidemiología de los mismos propia del hospital, los factores de riesgo que incrementan su aparición, los métodos diagnósticos auxiliares es de suma importancia para poder realizar diagnósticos tempranos e iniciar tratamientos oportunos, mejorando la supervivencia de los pacientes blanco de estas infecciones.

Pregunta de investigación

¿Cuales es el comportamiento de las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”?

Justificación

Las IFI por hongos filamentosos tienen una mayor morbi-mortalidad, debido a la mayor supervivencia de pacientes inmunocomprometidos secundario a novedosos regímenes de quimioterapéuticos, mayor tecnología en biología molecular, que permite identificar de manera temprana infecciones en estos pacientes y por lo tanto administrar tratamiento oportuno. Esto se ha empezado a describir principalmente en población adulta y no se cuenta con valores de referencia en población pediátrica.

El comportamiento de las IFI en población pediátrica ha empezado a cobrar relevancia y son pocos los estudios reportados, por lo que siendo uno de los centros de referencia a nivel nacional, el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" aportaría información relevante a nivel nacional con el estudio de las IFI que se documentan en la población de pacientes hospitalizados.

Objetivos

General:

- Describir las infecciones fúngicas invasivas en pacientes del Hospital Infantil de México

Específicos:

- Describir las características clínicas y los sitios de infección de los pacientes con IFI
- Describir las especies de hongos causantes de IFI y su perfil de susceptibilidad
- Describir el tratamiento y las complicaciones de las IFI
- Reportar la mortalidad de las IFI

Métodos

Diseño: descriptivo, retrospectivo, serie de casos

Periodo de estudio: Enero 2011 a diciembre 2015

Lugar de estudio: HIMFG

Criterios de inclusión:

- ambos sexos
- 0 a 18 años de edad
- IF que cumpla con los criterios de EORTC de probada y probable

Criterios de exclusión:

- Datos incompletos en el expediente

Definición operativa de variables

IFI probada. Hubo un acuerdo general en que la categoría de IFD demostrado debe retenerse, requiriendo prueba de la IFI mediante la demostración de elementos fúngicos en el tejido enfermo para la mayoría de condiciones.

Entidades individuales de IFI, por ejemplo, la aspergilosis probada, requiere cultivo e identificación. De no ser así, la enfermedad se designa como IFI por filamentosos probada.

IFI probable. Los casos probables de IFI requieren que estén presentes un factor del huésped, características clínicas y pruebas micológicas.

Factores del paciente

Historia reciente de neutropenia (<500 neutrófilos/mm³), por más de 10 días, relacionado temporalmente con el inicio de la enfermedad fúngica.

Receptor de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Uso prolongado de esteroides (excluyendo pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) con dosis mínima de 0.3 mg/kg/día de equivalente a prednisona > a 3 semanas.

Tratamiento con otros inmunosupresores como ciclosporina, inhibidores de TNF-alfa, anticuerpos monoclonales específicos (alemtuzumab), o análogos nucleósidos durante los últimos 90 días.

Inmunodeficiencia congénita como EGC o IDCG

Criterios clínicos

Enfermedad fúngica de vías respiratorias inferiores

Presencia de 1 de los siguientes 3 signos por TAC

- Densidades, bien circunscritas, con o sin signo del halo
- Signo de "aire creciente"
- Cavidades

Traqueobronquitis

- Ulceración traqueobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras vistas por broncoscopía

Sinusitis

- Imagen mostrando sinusitis mas al menos 1 de los siguientes 3 signos
- Dolor agudo localizado (incluyendo el irradiado al ojo)
- Ulcera nasal con escara negra
- Extensión de los senos paranasales a través de barreras óseas, incluyendo la órbita

Infección de SNC

1 de los siguientes 2 signos:

- Lesiones focales por imagen
- Reforzamiento meninge por RMI oTAC

Candidiasis diseminada

Al menos 1 de los siguientes 2 entidades después de un episodio de candidemia dentro de las 2 semanas previas

- Abscesos pequeños, en tiro al blanco en hígado o bazo
- Exudados progresivos a la exploración oftalmológica

Criterios micológicos

Examen directo (citología, microscopía o cultivo)

Hifas en esputo, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, o aspirado de senos paranasales, indicado por 1 de lo siguiente:

- Presencia de formas evasivas indicando filamentosos
- Recuperación por cultivo de un filamentoso
- Pruebas indirectas (detección de antígenos componentes de la pared celular)

Aspergilosis

- Antígeno galactomanano detectado en plasma, suero, lavado broncoalveolar, o LCR

Infección fúngica invasiva diferente a cryptococcosis y zygomycosis

- Beta- D- glucao detectado en suero

Descripción del protocolo

Con base en los registros de cultivos del laboratorio de micología se identificaron a los pacientes con IFI. Se buscaron los expedientes de dichos pacientes y se recolectaron los datos de interés

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) fueron diagnosticados de acuerdo con la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Micosis / Grupo de Estudio criterios Cáncer (EORTC / MSG)

La información recopilada incluye características demográficas, la enfermedad subyacente , factores de riesgo, que especies de hongos son las que predominan, sitio de la infección, las terapias antifúngicas y resultado.

Los resultados se registraron a los 30 días y 90 días después del diagnóstico IFI , o hasta la muerte o la pérdida de seguimiento del paciente. Se documentaron datos microbiológicos en relación con la microscopía directa, cultivos , antígeno galactomanano de *Aspergillus*, resultados y muestras histológicas. Se recabó información con respecto a los primeros tratamientos antifúngicos sistémicos administrados tras el diagnóstico y duración, pero no con la dosis.

Se generará una base de datos en excel.

Plan de análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencias central (medias, modas, medianas) y de dispersión según el tipo de datos analizar. Se generarán gráficos de los datos relevantes.

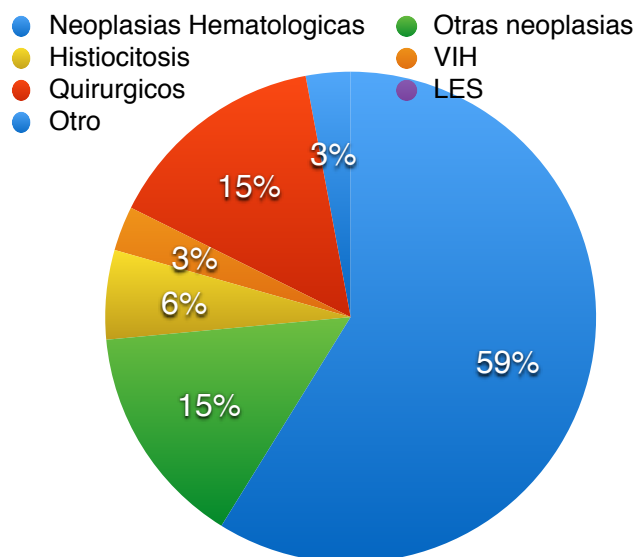
Resultados

Se encontraron registrados 110 pacientes con probables infecciones fúngicas (reporte de hemocultivo positivo, sin distinción de procedencia [central o periférico]), pero no se encontraron los expedientes de 59, se descartaron 19 casos que no cumplían con criterios de probada o probable. De total, se analizaron 32 pacientes con 34 episodios de infección fúngica invasiva, diagnosticadas como probada o probable, se incluyeron durante el periodo de Enero 2011 a Diciembre 2015. La edad promedio fue de 8.2 años, (rango entre 2 meses y 17 años), y la mayoría de pacientes fueron del sexo femenino (56%).

Se revisaron los anuarios del Hospital Infantil de México del periodo a estudiar, obteniendo la siguiente tasa de incidencia: para el año 2011 0.15% por 1000 egresos (1 caso de 6411 egresos), 2012 0.45% por 1000 egresos (3 casos de 6538 egresos), 2013 0.9% por 1000 egresos (6 casos de 6607 egresos), 2014 1.62% por 1000 egresos (12 casos de 7369 egresos) y 2015 1.6% por 1000 egresos (12 casos de 7491 egresos).

La enfermedad de base más frecuente fueron las neoplasias hematológicas 20 casos (59%), 7 de los casos eran receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, (20%), de éstos 2 casos (28 %) presentaron enfermedad de injerto contra huésped, 2 de los 7 casos presentaron infección con CMV (28%). Los principales diagnósticos de base se resumen en la gráfica 1.

Grafica 1. Principales diagnósticos de base



Del total de casos el 58 % había recibido inmunosupresores recientemente. Dentro de los pacientes con neoplasias y quimioterapia reciente el 47% se encontraba en fase de inducción, 19 pacientes (55%) cursaban con neutropenia, 32 de los 34 casos (94%) se encontraban recibiendo antibiototerapia al documentar la infección fúngica.

Diagnósticos de IFI

Se incluyeron únicamente casos que cumplieron con criterios de EORTC probado y probable, 14 casos fueron probadas y 20 casos probables.

Aspergilosis

Se documentaron 21 casos en total (61%) de aspergilosis de los cuales 6 fueron probadas realizando aislamiento e identificación de las cepas, 15 probables, 18 aspergilosis pulmonar y 6 rinosinusal, siendo diseminada en ambos sitios en 3 de los casos. Se aislaron en cultivo 2 cepas de *Aspergillus nidulans*, *A. fumigatus* 1 aislamiento, *A. flavus* 3 aislamientos.

Candidiasis

Registramos 9 casos de candidiasis invasiva (26%), de éstos 7 candidemias, y 2 como "otras infecciones por *Candida*", una de ellas endocarditis. Dentro de los aislamientos se obtuvieron 1 cepa de *C. albicans*, 2 de *C. parapsilosis*, 2 de *C. krusei*, 3 de *C. tropicales* y uno de *C. glabrata*.

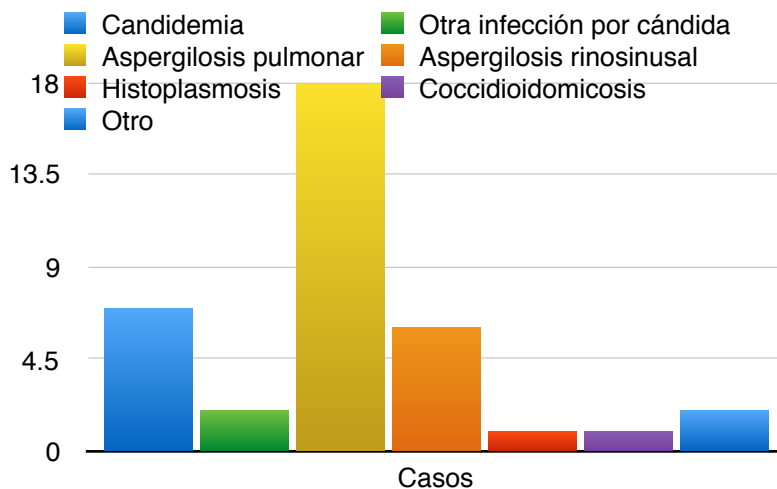
Otros hongos filamentosos

Documentamos un caso en paciente receptor de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con aislamiento de *Absidia corymbifera* y en otro aislamiento de *Rhizopus oryzae* en biopsia de ala nasal.

Otro hongos levaduriformes

Un caso de infección por *Histoplasma capsulatum* en paciente con diagnóstico de infección por VIH. En paciente con LLA procedente de Guerrero, con diagnóstico de ingreso de neutropenia febril, se documentó aislamiento por biopsia de pulmón de *Coccidioides posadasii*.

Grafica 2. Principales infecciones fúngicas



Tratamiento antifungico

De las 7 candidemias y 2 infecciones otras por *Candida spp.*, todas fueron tratadas con Anfotericina B, con una resolución del 100%. De los 21 casos de aspergilosis 1 caso recibió tratamiento combinado con Posaconazol y Anfotericina B, posterior a falla a Voriconazol, otro de los casos recibió tratamiento combinado con Voriconazol + Anfotericina B, sin resolución, el resto de los 19 casos recibieron monoterapia con Voriconazol, se resolvieron 12.

Desenlace

De los 34 casos 20 se resolvieron (58 %), del total se documentaron 17 defunciones, sin embargo se documentó resolución en 3 de ellas, siendo la causa de defunción diferente a complicaciones por una IFI, contando con un 41 % de mortalidad del total de los casos.

Discusión

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se hospitalizan entre 6 mil y 7 mil pacientes por año, entre los principales pacientes internados se cuentan los pacientes con diagnóstico oncológico, quirúrgico, además de otros pacientes que ameritan una larga estancia en la Unidad de terapia intensiva pediátrica, todos los antes mencionados son factores de riesgo para presentar infecciones fúngicas invasoras.

Según la literatura Sipsas y cols., *Candida spp.* representa el cuarto patógeno más prevalente aislado de cultivos de sangre o infecciones profundas en hospitales de Estados Unidos, así como en gran parte del mundo desarrollado, causando de 8-15 % de todas las infecciones del torrente sanguíneo, se debe notar que la candidiasis invasiva (CI) puede ocurrir sin candidemia ; en un estudio multicéntrico reciente en UCI el 32% de los pacientes tenían CI sin candidemia documentada. Hegazi y cols., asocian a la candidemia con signos y síntomas de sepsis y la colocan como la segunda causa de mayor letalidad (13%), dentro de las causas de sepsis en niños (6). De acuerdo a los expedientes revisados se registraron de 34 casos de IFI, 9 casos de candidiasis invasiva (26%), de éstos 7 candidemias, y 2 como "otras infecciones por *Candida*", una de ellas endocarditis

La incidencia de la AI en las UCI varía de 0,33 % a 19,0 % se asocia con enfermedad de base estructural del pulmón, corticosteroides sistémicos, estancias prolongadas en UCI y dependencia prolongada de ventilación mecánica invasiva. (3) Se encontraron dentro de nuestra población pediátrica de los 34 casos reportados, 21 casos en total de aspergilosis (61%) de los cuales 6 fueron probadas realizando aislamiento e identificación de las cepas, 15 probables, 18 aspergilosis pulmonar y 6 rinosinusal, siendo diseminada en ambos sitios en 3 de los casos. de los aislamientos en cultivo se reportan 2 cepas de *Aspergillus nidulans*, 1 aislamiento de *A. fumigatus*, y 3 aislamientos de *A. flavus*, lo que nos da a conocer las cepas circulantes en nuestro medio hospitalario.

El rango de mortalidad para aspergilosis invasiva es alto, varía de un 50 a 100% en casi todos los grupos de pacientes inmunocomprometidos. (4) En nuestra población de 21 casos de aspergilosis documentados se registraron 13 defunciones (61%) cifras dentro de los rangos esperados que han sido reportados en la literatura, todo esto nos ubica dentro de los reportes a nivel mundial, lo que refleja que nuestro hospital se encuentra a la altura de tratar con IFIs como en hospitales de primer mundo, y nos motiva a seguir revisando y a seguir manteniendo las medidas de detección y tratamiento oportuno de las IFI como una prioridad en pacientes con factores de riesgo.

Conclusión

Las infecciones fúngicas invasivas principales en el Hospital Infantil de México son en primer lugar aspergilosis pulmonar, en segundo lugar candidemia y aspergilosis rinosinusal, el género más frecuentemente afectado es el femenino.

Se relaciona la administración de quimioterapia u otros inmunosupresores, así como el antecedente quirúrgico, el ser receptor de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y el tratamiento con antibioticoterapia de amplio espectro con el desarrollo de las IFI.

Las especies de *Cándida* que se encuentran como microbiota intrahospitalaria son sensibles al tratamiento con Anfotericina B, reflejándose en una resolución del 100% ante este tratamiento.

La aspergilosis en general, a pesar del tratamiento adecuado con voriconazol, y en algunos casos con terapia combinada de rescate tiene una mortalidad de 61%

Limitación del estudio

De acuerdo a los registros de cultivos del laboratorio de micología se identificaron a los pacientes con IFI y se realizó una búsqueda de expedientes de dichos pacientes, sin embargo, no se encontraron expedientes y otros se encontraban con información incompleta, además de excluir aquellos que no cumplen con la definición de probada y probable, descartando los casos posibles de IFI.

Referencias bibliográficas

1. S. Ascoglu, Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus, *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:7–14
2. Ben De Pauw, Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group, *Definitions of Invasive Fungal Disease • CID* 2008;46 (15 June)
3. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents* (2012),
4. Lena Klingspor, *Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: a retrospective observational study from a single centre (2005–2009)*, 2015 Blackwell Verlag GmbH *Mycoses*, 2015, 58, 470–477
5. Athanasios Tragiannidis, *Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines*, 2014 Blackwell Verlag GmbH *Mycoses*, 2015, 58, 10–21
6. Moustafa A Hegazi, Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt, *J Infect Dev Ctries* 2014; 624-634.

Anexos

Hoja de recolección de datos

Epidemiología de las infecciones fúngicas en los pacientes con leucemia aguda en el Hospital Infantil de México
Hoja de recolección de datos

Fecha: ___/___/___ Registro: _____ Folio _____

1. Paciente

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo F M

Diagnóstico de base: _____ Fecha: _____
 Fecha de diagnóstico ICI evento IFI: _____

2. Factores de riesgo

Neutropenia: Si ___ No ___

Tratamiento inmunosupresor	Si	No	Fecha de inicio	Fecha de término
Esteroides previos (3 semanas)				
Quimioterapia previa (2 semanas)				
Otro inmunosupresor (90 días) Especifique: _____				
Radioterapia (ciclo más reciente)				

Trasplante de médula ósea: Si ___ No ___ Tipo: Autólogo ___ Alogénico ___ Haplodéntico ___
 Trasplante de órgano sólido: Órgano: _____ EICH Si ___ No ___ Infección por CMV: Si ___ No ___

Fase de tratamiento (leucemia): Inducción: ___ Consolidación: ___ Mantenimiento: ___ Recaída: ___

3. Sitio de infección

Pulmonar: ___ Rino-sinusal: ___ S.N.C: ___ Otro: ___ Especifique: _____

4. Diagnóstico fúngico invasivo

Probada ___ Probable ___

a) Laboratorio

Antígeno galactomanano: Si ___ Fecha: ___ No ___ Resultado: _____

Criterios EORTC
 IFI Probable: Presencia de: Factor de riesgo + criterio clínico + criterio microbiológico
 Probada: Histopatología, o examen directo de levaduras/hifas de biopsia o aspirado por punción, aislamiento de levaduras/hifas de sitio normalmente estéril, Histopatología con crecimiento - LCR con Ag Criptococcus

Cultivos positivos/ Sitio	Fecha	Aislamiento
	/ /	
	/ /	
	/ /	

b) Imagen:

Método diagnóstico de imagen: _____ Fecha: _____

Hallazgos: _____

c) Patología: Espécimen _____ Fecha: _____

Reporte: _____

5. Tratamiento:

Antifúngico: _____ Fecha de inicio: ___/___/___ Fecha de término: ___/___/___

Antifúngico: _____ Fecha de inicio: ___/___/___ Fecha de término: ___/___/___

Otros: _____

6. Desenlace

Vivo: ___ Muerto: ___ Resolución de la infección: Si ___ No ___ Fecha de última consulta: ___/___/___

Vivo a los 30 días de diagnóstico IFI: Si ___ No ___ Vivo a los 90 días de diagnóstico IFI: Si ___ No ___