



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CANDIDEMIA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON CÁNCER: COMPORTAMIENTO  
CLÍNICO Y DE LABORATORIO, EVOLUCIÓN  
Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
LA ESPECIALIDAD EN

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

GEORGINA SALMERÓN ARTEAGA

T U T O R E S

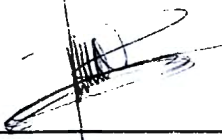
NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA  
AGUSTÍN DE COLSA RANERO  
IGNACIO MORA MAGAÑA

**CANDIDEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CANCER:  
COMPORTAMIENTO CLINICO Y DE LABORATORIO, EVOLUCION  
Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**




---

**DR. JOSE M. REYNES MANZUR**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



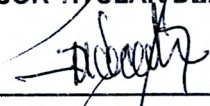
---

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



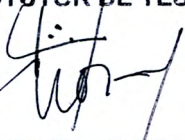
---

**DR. NAPOLEÓN GONZALEZ SALDAÑA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



---

**DR. AGUSTÍN R. DE COLSA RANERO**  
**COTUTOR DE TESIS**



---

**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**  
**COTUTOR DE TESIS**

**CANDIDEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER:  
COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y DE LABORATORIO, EVOLUCIÓN Y  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

**RESUMEN**

La candidemia en pacientes pediátricos con cáncer, se considera una causa poco frecuente de infección nosocomial, pero representa una alta morbilidad y mortalidad. *Candida albicans* es la especie más frecuente, sin embargo, se han incrementado considerablemente los aislamientos de las especies de *Cándida* no-albicans a nivel mundial.

Los factores de riesgo asociados a candidemia son los siguientes: catéter venoso central, alimentación parenteral, tratamientos inmunosupresores, y cirugías mayores abdominales o cardíacas. La anfotericina-B sigue siendo el tratamiento de elección, aunque actualmente existen otras alternativas terapéuticas, no hay suficientes estudios en pacientes pediátricos que lo comprueben o comparen con otros antifúngicos tipo azoles y equinocandinas. La mortalidad en los niños con cáncer y candidemia es de aproximadamente 30%. **Objetivo general.** Conocer el comportamiento clínico, de laboratorio, así como la evolución de pacientes pediátricos con candidemia y cáncer.

**Hipótesis:** La respuesta al manejo de los pacientes pediátricos con cáncer y candidemia es satisfactoria en 60%. **Material y métodos:** Se identificará a los pacientes con cáncer y hemocultivos positivos para candida, del 1 Enero 2000 a Julio del año 2005, se obtendrán los datos de las variables de interés: métodos diagnósticos, especie de candida aislada, evolución, tipo de tratamiento, duración y respuesta al mismo; posteriormente se realizará análisis estadístico y evaluación de resultados.

## ANTECEDENTES

Los pacientes con cáncer bajo tratamiento de quimioterapia son altamente susceptibles a procesos infecciosos, ya que el mismo tratamiento puede disminuir el número de neutrófilos a niveles muy bajos, lo que se conoce como neutropenia, siendo esta una causa alta de morbilidad y mortalidad substancial.<sup>1,2</sup>

Para el diagnóstico de infección en el paciente pediátrico con cáncer se han establecido factores de riesgo para orientar al clínico, pues si bien la neutropenia se presenta como resultado de la quimioterapia, cuando se encuentra aunado a otros factores como fiebre de mas de una hora, plaquetopenia, proteína C reactiva (PCR) elevada, disminución de la hemoglobina y el tumor es de tipo hematológico nos puede sugerir que podemos estar ante un evento infeccioso, y si además hay variaciones en la tensión arterial, nos encontramos ante una probable sepsis.<sup>3,4</sup>

La quimioterapia usada para el tratamiento del cáncer causa un potente efecto en la inmunidad humoral y celular. Estas acciones dañan los mecanismos de defensa del huésped como son la cascada del complemento e inmunoglobulinas, linfocitos T, monocitos/macrófagos, neutrófilos, así como la integridad de la piel y membranas mucosas; haciendo a estos pacientes altamente susceptibles a algún tipo de infección especialmente bacterias y hongos, siendo estos últimos difíciles de diagnosticar a causa de la falta de síntomas específicos.<sup>1,5</sup>

*Candida spp*, es considerada como parte de la flora normal de los humanos y la mayor causa de síndromes muco cutáneos, que pueden causar invasión en ciertas circunstancias. Esto incrementa en pacientes vulnerables como los huéspedes inmunocomprometidos o con intervenciones médicas.

*Candida spp*, es una levadura con dimensiones de 4 a 6µm, ovoide y se reproduce por gemación, y muestra hifas y pseudohifas, su crecimiento en medios de agar identifican a las colonias como blancas, cremosas y lisas. Existen más de 100 especies de *Candida*, pero relativamente son pocas las especies patógenas para el ser humano. *C. albicans* es la especie más común y es un comensal normal en humanos encontrada en mucosas del tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, así como piel y otras membranas mucosas; también se ha encontrado en superficies y objetos en el medio ambiente. Los tres componentes más importantes para desarrollar infección son:

- Incremento en la colonización fúngica (principalmente asociado a uso de antibióticos)
- Pérdida de las barreras naturales de mucosas, otros epitelios y piel
- Alteración de los mecanismos inmunes

Todos estos factores favorecen la proliferación y diseminación a varios tejidos u órganos, especialmente en pacientes con cáncer o tratamiento inmunosupresor. *Candida spp* también tiene la habilidad de adherirse a epitelios lisos, endotelio, coágulos sanguíneos, plástico y acrílico con un aumento de la habilidad de persistencia, invasión y diseminación.<sup>6</sup>

Se realizó una búsqueda en la página Pub Med, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query>) con las palabras clave: candida, cancer, limitado a solo humanos y a niños menores de 18 años, de todos los estudios realizados en niños con cáncer y candidemia, así como los tratamientos que se han utilizado en ellos en los últimos diez años, encontrando 94 estudios, de los cuales sólo 14 tuvieron relación con el tema y gradiente científico válidos para el presente estudio, cuyas conclusiones y resultados se describen en la (Tabla 1).

Así mismo, se realizó una búsqueda en la página de la Biblioteca Cochrane Plus de las revisiones sistemáticas, del tema candidiasis en pacientes con cáncer y tratamiento, encontrando 5 ensayos clínicos, cuyos resultados y conclusiones son descritos en la (Tabla 2).

Posteriormente se realizó una búsqueda en la página IMBIOMED donde sólo se encontró un solo estudio relacionado con el tema de candidemia en pacientes pediátricos con cáncer, el cual se menciona en el apartado de definiciones operacionales.

*Candida spp.*, es una causa común de infecciones nosocomiales asociada a una alta morbilidad y mortalidad; actualmente, ocupa el cuarto lugar de incidencia de infecciones nosocomiales en los Estados Unidos, con una mortalidad que incrementó de 26% a 54% en niños en la década de los 90s.<sup>6,7,8,9</sup> Sobel et al. en un estudio de candidemia en las últimas dos décadas, encontró una mortalidad de hasta 61% asociada a candidemia nosocomial.<sup>6</sup> Estas observaciones también se han reportado en pacientes neonatos, especialmente en aquellos de peso bajo al nacer, donde la enfermedad diseminada ha sido responsable de una alta mortalidad (31.5%). Siendo mas frecuente que se presente de los 3 hasta los 42 días de vida.<sup>6,7</sup>

*Candida albicans* fue la causa mas común de candidemia, sin embargo, en las últimas dos décadas se han realizado varios estudios en los cuales se ha observado que otras especies de cándida se han incrementado en frecuencia, incluso superando a *Candida albicans*. en algunas series.<sup>7,14,15</sup>

Singhi et al.<sup>16</sup> en un estudio publicado en julio del 2004, realizado en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, observó un cambio en la frecuencia de los diferentes tipos de *Candida*, encontrando *Candida tropicalis* (48.4), *C. albicans* (29.7%), *C. guilliermondii* (14.1%) , *C. krusei* (6.3%) y *C.*



*glabrata* en (1.6%); mientras que Radd et al.,<sup>17</sup> en un estudio de 475 pacientes con catéter venoso central (CVC) de mas de 24hrs y candidemia encontró que la frecuencia de *C. albicans* fue de (32%), *C. parapsilosis* (18%), *C. glabrata* (18%), *C. krusei* (13%) y menos frecuentemente otros especies de *Candida spp.*

Hobson et al., en el año 2003 hizo una revisión global de la epidemiología de infecciones invasivas por *Candida* encontrando 0.2 a 0.65 muertes por 100 000 habitantes.<sup>14</sup> Mientras que Kao et al. revisó la incidencia anual en Atlanta y San Francisco en el año 1999, reportando 8 por cada 100 000 habitantes en la población general y 75 por cada 100 000 en niños menores de 1 año de edad.<sup>18</sup>

La diseminación hematógena de cándida, puede alcanzar uno o más órganos incluyendo, corazón, pulmón, cerebro, ojos, riñones, hígado y bazo, a lo que se le denomina candidiasis diseminada, considerada una de las formas más severa y que requiere tratamiento antifúngico prolongado.<sup>8</sup>

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar candidemia se han mencionado, el uso de catéter venoso central, uso de alimentación parenteral, cirugías cardíacas y abdominales así como neutropenia (incluyendo quimioterapia y medicamentos inmunosupresores), especialmente en pacientes con cáncer. En un estudio realizado por Zaoutis et al. publicado en Julio del 2004, realizaron un estudio de los factores de riesgo para candidiasis diseminada en niños con candidemia, observando que de 168 pacientes estudiados, el diagnóstico más común fue encontrado en pacientes oncológicos (24%), seguido de cirugía gastrointestinal, cardíaca, y como factores independientes uso de catéter venoso central, alimentación parenteral, uso de antibióticos de amplio espectro y estancia intrahospitalaria prolongada.<sup>8</sup>

En la última década Pasqualotto et al. mostraron las diferencias entre el tipo de candidemia tanto en pacientes que adquirieron la infección de forma

nosocomial y fuera del nosocomio, el estudio se realizó en Brazil de marzo de 1995 a diciembre del 2003, no habiendo diferencias significativas entre género, uno de los factores mas importantes asociados en ambas condiciones fueron pacientes con cáncer (47.4%) seguidos de los que tenían falla renal crónica (36.8%) y diabetes (15.8%), el 20.2% desarrollaron la candidemia fuera del nosocomio, el 10% de ellos correspondió a pacientes con cáncer, siendo las especies mas frecuentes *C. albicans* y *C. parapsilosis*, con asociación a factores de riesgo como catéter intravascular y una historia de hospitalización reciente. De los pacientes que adquirieron la infección nosocomial, las condiciones predisponentes a la infección fueron como primera causa los procedimientos invasivos como; catéter venoso central (78.5%), catéter urinario (61.8%), alimentación enteral (56.5%), ventilación mecánica (53.4%) y nutrición parenteral (36.6%); así mismo, el uso previo de antibióticos fue significativamente mayor (>90%) en los que adquirieron la infección nosocomial comparados con los que la obtuvieron fuera del nosocomio, con una media de dos semanas de uso.<sup>19</sup>

Walsh y Nuci entre otros, han mencionado que uno de los factores más importantes pa desarrollar la candidemia y/o perpetuarla es el uso de CVC, recomendando en sus estudios que el retiro del mismo disminuyó los días de candidemia, con disminución de la sintomatología y aunado al tratamiento antifúngico previnieron las complicaciones, como diseminación de la infección.<sup>20,21</sup>

Actualmente no hay estudios suficientes en niños que demuestren cual es la terapia más adecuada, ni el tiempo de duración del tratamiento, sin embargo en la actualidad la mayoría de los reportes coinciden en que la anfotericina B sigue siendo el tratamiento de elección, ya que es el más estudiado en niños, mientras que en adultos los azoles están mejor estudiados, e incluso en algunos reportes son más frecuentemente utilizados para el tratamiento de la candidemia.<sup>6,22</sup>



A diferencia de la última década, uno de los más recientes estudios en niños con cáncer y candidemia publicado por Radiola V. et al en el 2004, han mostrado que el pronóstico ha mejorado, siendo favorable hasta en un 77% a diferencia de los adultos donde el pronóstico sigue siendo pobre.<sup>23</sup>

La anfotericina B desoxicolato, fue de los primeros antifúngicos aprobados para su uso desde el año 1958, considerándose el "gold estándar" para la terapia de infecciones fúngicas invasivas, por su acción fungicida, su dosis única diaria y su efecto post antifúngico largo, sin embargo es concentración - dependiente de la droga en el sitio de infección y cuenta con efectos colaterales tanto durante la infusión como por la misma droga como alteraciones metabólicas y falla renal.<sup>24</sup>

Tres fórmulas asociadas a lípidos de anfotericina B se han aprobado teniendo como ventaja mejor liberación a órganos retículoendoteliales como pulmones, hígado y bazo y reducción de la toxicidad, especialmente la relacionada con la infusión y la nefrotoxicidad. Estas fórmulas aprobadas por la FDA (The US Food and Drug Administration) son anfotericina B complejo lipídico (diciembre 1995), anfotericina B de dispersión coloidal (Diciembre 1996) y anfotericina B liposomal (Agosto 1997). Estas fórmulas se han considerado para pacientes pediátricos con falla renal o que han tenido intolerancia o algún efecto secundario a la anfotericina convencional.<sup>24,25,26,27</sup>

Otros antifúngicos como los azoles de primera generación (fluconazol e itraconazol) y los de segunda (voriconazol, posaconazol y ravuconazol) se han utilizado tanto para profilaxis como tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, sin embargo, itraconazol se une altamente a proteínas y su absorción depende de su presentación oral, además de tener uso clínico importante para otro tipo de micosis como *Aspergillus*, *B dermatitidis*, *H. capsulatum* y *P. brasiliensis* entre otros y no específicamente para infecciones por *Candida* spp. El fluconazol sigue siendo el tiazol más utilizado para infecciones por *Candida* sensibles a esta

droga, además de considerarse el tratamiento de elección como profilaxis de pacientes transplantados y previo al mismo así como en pacientes con neutropenia profunda o prolongada.<sup>24,25,26</sup> De los triazoles de segunda generación s que se han probado en adultos, el voriconazol es el mejor estudiado más en niños, sin embargo, no se recomienda aún como una terapéutica de elección para candidemia ni candidosis profunda; puede representar una alternativa en aquellos casos que exista una intolerancia grave a los compuestos de anfotericina B, o bien toxicidad de la misma.

Las equinocandinas, (caspofungina, micafungina y anidulafungina) son nuevos funguicidas estudiados para el tratamiento de micosis invasivas, especialmente por *Aspergillus*, sin embargo caspofungina es la que mas se ha estudiado en niños y se ha considerado como fármaco de elección para candidosis profunda con intolerancia a las drogas convencionales o toxicidad de las mismas, su vida media es de 9 a 10 horas, es bien tolerada y aparentemente no ha provocado nefrotoxicidad y mielotoxicidad.<sup>24,27,29,30</sup> Así mismo la caspofungina es una droga que se ha comparado con la actividad in vitro contra la susceptibilidad de los azoles y azoles resistentes, así como alternativa de anfotericina B para la candidosis esofágica o con evidencia clínica o por laboratorio con susceptibilidad deficiente a fluconazol.<sup>31,32</sup>

**Tabla 1**

Análisis y comparación de la literatura (Pub Med)

Autor	Gradiente científico	Año	Diseño del estudio	Características de la población	Muestreo biológico	Prueba Estadística	Resultados	Conclusiones
Oude Lashof AM, et al. <sup>33</sup>	A1	2004	Ensayo clínico	Adultos con cáncer. 252	Cultivo microbiológico orofaríngeo	Análisis de varianza.	Cura clínica en 74% con fluconazol y 62% con itraconazol y la microbiológica de 80% y 68% respectivamente.	El fluconazol es mejor que el itraconazol en candidosis orofaríngeas de pacientes con cáncer.
Laverdier M, et al. <sup>34</sup>	A1	2000	Ensayo clínico	Pacientes con leucemia y post TAMO. 266.	Cultivos microbiológicos	Análisis de varianza.	<i>Candida albicans</i> fue reducida de 30 a 10% con fluconazol. La especie no <i>albicans</i> incrementaron de 7 a 21% al fin de la profilaxis.	Fluconazol disminuyó la colonización fúngica y la IFI en pacientes neutropénicos con cáncer.
Trenschel R, et al. <sup>35</sup>	A1	2000	Ensayo clínico	Pacientes con CA Hematológico bajo TAMO alogénico. 134.	Cultivo aerobio anaerobio y fúngico de heces	Exacta de Fisher. X2.	Las bacterias anaeróbicas fue dos veces más alta con metronidazol, ciprofloxacino y fluconazol comparado con ciprofloxacino y fluconazol. El grupo A desarrolló 6 IFI, el grupo B 8 IFI.	En pacientes bajo TAMO alogénico, el metronidazol se asocia a mayor colonización fúngica e incremento de la IFI.
Nucci M, et al. <sup>36</sup>	A1	2000	Ensayo clínico	Niños y adultos con CA Hematológico que recibieron TAMO autólogo. 210.	Cultivo oro- y nasofaríngeo, perirectal y de orina.	Exacta de Fisher. X2.	La infección fúngica ocurrió más en el grupo placebo vs itraconazol 15% vs 6% con una p=0.03. El itraconazol disminuyó la frecuencia de IFI y la necesidad empírica de AnB.	Itraconazol disminuye la colonización e IFI en pacientes con NT severa y disminuye el uso de AnB.
Young GA, et al. <sup>37</sup>	A1	1999	Ensayo clínico	Adultos con LA sin colonización o IF documentadas. 164.	Cultivo orofaríngeo.	Exacta de Fisher y t-student.	La profilaxis con fluconazol fue exitosa en 68% vs 47% con nistatina. Los efectos colaterales, dolor abdominal y vómito se presentaron en 29% y 32% respectivamente.	Fluconazol oral es más efectivo que nistatina para prevenir las infecciones por <i>Candida</i> .
Schaison G, et al. <sup>38</sup>	A1	1990	Ensayo clínico	Niños. 46.	Hemocultivo y urocultivos bacterianos y para hongos.	Exacta de Fisher.	Del grupo A teicoplanina, fluconazol, ceftriaxona y amikacina fueron efectivos en 72%. Del grupo B ceftriaxona, teicoplanina y anfotericina fueron efectivos en 83%.	En ambos grupos la teicoplanina disminuyó infecciones por Gram positivos, el uso de fluconazol previno infecciones por <i>C. albicans</i> .
Seygi Gözdasoglu, MD et al. <sup>39</sup>	B	1997	Cohorte	Niños. 52.	Cultivo microbiológico.	--	Durante la IR la colonización fúngica ocurrió en 69.2%, todos recibieron AB por 1 semana. Todos recibieron profilaxis.	El uso limitado de AB y la profilaxis antifúngica disminuye el rango de IF cuando se inicia en caso de fiebre o sospecha de colonización en pacientes en IR aumentando la sobrevida.
Walsh TJ, et al. <sup>40</sup>	A2	1997	Ensayo clínico Fase 2.	Niños con CA y NT>1000/ml.6	Biopsia hepática, esplénica y cultivo	Distribución de probabilidad continua. Curvas multi-exponenciales	La concentración media de Cr fue 0.8-0.12mg/dl durante el tratamiento y disminuyó a 0.72-0.12mg/dl en 1 mes. Las [I] medias en plasma y AUC fueron de 24 hrs, aumentando entre la 1ª y 7ª dosis y permaneciendo entre la 7ª y 42ª dosis.	5 de los pacientes tratados con AnBCL respondieron clínicamente y por tomografía a las lesiones hepato-esplénicas. Las lesiones continuaron resolviéndose después de terminar el tratamiento.
Radiola V, et al. <sup>41</sup>	D	2004	Transversal	Niños. 17	Cultivo microbiológico	--	12 años de seguimiento con una incidencia de 0.4%, NT en 76%. Todos tenían una VVC, el 77% de las candidemias fueron por <i>C. albicans</i> . 77% evolucionaron satisfactoriamente.	La candidemia es poco frecuente pero grave en niños oncológicos. El pronóstico es mejor en niños que en adultos. La septicemia por <i>Candida</i> ocurre por diseminación visceral. La mortalidad es elevada.

**Tabla 1**

Análisis y comparación de la literatura (Pub Med)								
Autor	Gradiente científico	Año	Diseño del estudio	Características de la población	Muestreo biológico	Prueba estadística	Resultados	Conclusiones
Besnard M, et al. <sup>41</sup>	B	1993	Cohorte	Niños. 14	Cultivo	--	Supervivencia de 78%. Todos tuvieron mas de 4 factores de riesgo con aplasia de MO >25 días. Los signos clínicos fueron fiebre >40° C.	El pronóstico generalmente es favorable, en esta serie de pacientes se sumó la ausencia de radiación y el tratamiento temprano antifúngico.
Year H, et al. <sup>43</sup>	D2	2004	Reporte de 1 caso	1 paciente con Sarcoma de Ewing y candidemia mixta.	Hemocultivo, frotis de sangre periférica.	--	Desarrolló choque séptico por Staphilococcus spp con lesiones cutáneas por Sx Lyell secundario a cotrimoxazol, con FOM, iniciándose tratamiento empírico con AnB liposomal falleciendo 24 horas después.	Se aislaron dos tipos de <i>Candida C.tropicalis</i> y <i>C.krusei</i> confirmados por CROMO agar candida. Con un valor predictivo del 100%, revelando un caso de candidemia mixta, un caso raro en la literatura.
Kovacicova G, et al. <sup>44</sup>	D1	2001	Serie de casos	Niños. 3	Estudios microbiológicos y de sensibilidad antifúngica.	--	Se detectaron tres tipos de CAN, <i>C.guilliermondii</i> , <i>C.lusitaniae</i> , y <i>C.parapsilosis</i> con MICs de 2-4mcg/ml. Dos tratados con AnB. Todos continuaron tratamiento con fluconazol IV. Todos sobrevivieron.	A pesar de que AnB es raramente resistente, muchos pacientes con <i>C.lusitaniae</i> , <i>C.guilliermondii</i> y <i>C.parapsilosis</i> no responden a la terapia convencional con AnB.

AB: Antibiótico; AnB: Anfotericina B; AnBCL: Anfotericina B Coloidal; AUC: Área Bajo la Curva; Cr: Creatinina; CA: Cáncer; IFI: Infección Fúngica Invasiva; IR: Inducción a la Remisión; LA: Leucemia Aguda; MICs: Concentración Mínima Inhibitoria; MO: Médula Ósea; TAMO: Transplante de Médula Ósea; VVC: Via Venosa Central.



Tabla N° 2

## Análisis y comparación de la literatura (Ensayos Clínicos-Cochrane)

Autor	Gradiente científico	Año	Título	Diseño estudio	Población	Muestreo biológico	Prueba estadística	Resultados	Conclusiones
Worthington HV, Eden OB, Clarkson JE. <sup>4</sup>	A I	2005	Intervenciones para la prevención de la candidiasis oral en pacientes que reciben tratamiento oncológico.	Ensayo Clínico	Niños y adultos. 4226	Con o sin candidiasis oral	Análisis de varianza	Los fármacos de absorción total (fluconazol, ketoconazol e itraconazol) y parcial (miconazol y clotrimazol) son efectivos para prevenir la candidiasis oral en pacientes que recibieron tratamiento para el cáncer. Ningun ensayo documentó alivio del dolor, disfagia, estancia hospitalaria y calidad de vida del paciente.	Para tratar o prevenir la candidiasis oral, se deben prescribir fármacos de absorción total en tracto gastrointestinal. No hay pruebas que los fármacos sin absorción sean efectivos.
Johansen HK, Gotzsche PC. <sup>46</sup>	A I	2005	Formulaciones liposolubles de Anfotericina B contra Anfotericina B en pacientes con cáncer y neutropenia.	Ensayo Clínico	Niños y adultos. 1149	Cultivo micológico	Análisis de varianza.	El uso de AnBisome estuvo asociada a menos casos de infección micótica invasiva y menos nefrotoxicidad en comparación a AnB convencional. Con AnBDC Vs AnB convencional no hubo diferencias entre el efecto clínico o en efectos adversos, solo menor nefrotoxicidad. Sin embargo el costo de la AnBisome prohíbe el uso sistemático.	AnBisome es mejor droga que la AnB convencional, pero su costo prohíbe su uso sistemático. No está claro si la AnB convencional administrada en condiciones óptimas, pueda tener mas ventajas que la AnB lipídica
Johansen HK, Gotzsche PC. <sup>47</sup>	A I	2005	Anfotericina B Vs fluconazol para controlar infecciones micóticas en pacientes con cáncer neutropénico.	Ensayo Clínico	Niños y adultos. 3760.	Cultivo micológico	Análisis de varianza	No hubo diferencias significativas entre fluconazol y anfotericina B, pero los intervalos de confianza fueron amplios. Sólo se informó disminución de muerte de 24 a 19 en el grupo de anfotericina. Tampoco hubo diferencias significativas de colonización entre fluconazol y anfotericina B	La AnB intravenosa debe preferirse para el tratamiento o empírico antimicótico en pacientes neutropénicos con cáncer, por ser el único agente del cual hay pruebas convincentes sobre mortalidad.
Clarkson JE, Worthington HV, Heden OB. <sup>48</sup>	A I	2005	Intervenciones para el tratamiento de la candidiasis oral en pacientes con cáncer	Ensayo clínico	Niños y adultos. 418.	Cultivo micológico	Análisis de varianza	Sólo se encontraron dos fármacos eficaces para erradicar la candidiasis oral ketoconazol y clotrimazol. No se encontraron diferencias cuando se compararon los diferentes fármacos absorbidos; y cuando se compararon los fármacos absorbidos con aquellos que no se absorben.	La decisión de prevenir o tratar la candidiasis oral en pacientes que reciben tratamiento para cáncer es médica, pues hay pruebas débiles y poco fiables sobre el fármaco a utilizar.
Gotzsche PC, Johansen HK. <sup>49</sup>	A I	2005	Administración sistemática Vs selectiva de antimicóticos para el control de las micosis en pacientes oncológicos.	Ensayo clínico	Niños y adultos. 4094.	Cultivo micológico.	Análisis de varianza	La incidencia de infección micótica invasiva disminuyó significativamente con la administración de anfotericina B, fluconazol e itraconazol, pero no con miconazol o ketoconazol. La anfotericina B intravenosa puede reducir la mortalidad. Los ensayos con fluconazol, ketoconazol, miconazol e itraconazol no logran encontrar un efecto sobre la mortalidad.	La anfotericina B intravenosa es el único agente antimicótico para el que existen pruebas que sugieren que podría reducir la mortalidad, por lo que debe preferirse para el tratamiento de pacientes oncológicos con neutropenia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La presencia de las infecciones por *Candida* en los pacientes con cáncer, son *un problema grave que puede inducir complicaciones serias e inclusive la muerte al no ser diagnosticadas y tratadas a tiempo*. Por el momento no se puede hablar de experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría en el *tratamiento de estos pacientes, pues a la fecha no se ha escrito la respuesta al mismo*.

Este estudio se solicitó a partir del año 2000 ya que a partir de esta *fecha el servicio de Infectología en conjunto con el servicio de Bacteriología de este Instituto, se han dado a la tarea de cultivar y sembrar en medios de agar especiales hasta identificar que especie de Candida se aísla, y dar un mejor tratamiento a nuestros pacientes, así mismo se han solicitado estudios como ultrasonidos y tomografías en caso de candidemia persistente, con la finalidad de detectar a tiempo una candidemia profunda*.

### **Pregunta de Investigación:**

¿Cuál es la evolución y desenlace de las candidemias en niños con cáncer del Instituto Nacional del Pediatría?

## **JUSTIFICACION**

Los factores de riesgo, morbilidad y mortalidad, así como el incremento en la *incidencia de Candida spp, están bien establecidos; sin embargo, son muy pocos los estudios que hablan del comportamiento de la enfermedad, tanto clínico como de laboratorio, las especies de cándida aisladas en los pacientes pediátricos con candidemia*.

Dado que la población mas propensa a este tipo de infección son los pacientes *con cáncer y que anualmente los costos de estos tratamientos son elevados, es necesario conocer mejor la enfermedad*.



Conocer el comportamiento de la enfermedad y su respuesta al tratamiento, serán de beneficio sobre todo para los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, pues tendrán mayores argumentos para instalar un tratamiento u otro dependiendo de la especie de *Candida* identificada.

## **OBJETIVOS**

### **O GENERAL**

Conocer y evaluar el comportamiento clínico de la infección por *Candida* en los *pacientes con cáncer*.

### **O ESPECIFICOS**

Identificar la especie de *Candida* mas frecuente en los *pacientes con cáncer*.

Conocer el desenlace de la Candidemia en *niños con cáncer*.

## **MATERIAL Y METODOS:**

### ***TIPO DE ESTUDIO***

Retrospectivo, observacional, descriptivo.

### ***VARIABLES***

#### ***Variables dependientes***

Infección por *Candida*. Variable cualitativa, nominal, dicotómica:

*Si/No*

Especie de *Candida*. Variable cualitativa, nominal, politómica:

*Candida albicans*

*Candida tropicalis*

*Candida glabrata*

*Candida parapsilosis*

*Candida krusei*

*Candida guilliermondi*

*Candida lusitaniae*

Órganos y sistemas afectados. Variable cualitativa, nominal, politómica:

Sistema Nervioso Central

Corazón

Pulmón

Hígado

Bazo

Riñón

Piel y tejidos blandos

#### ***Variables independientes***

Factores de riesgo asociados. Variable cualitativa, nominal, politómica:

Cateter Venoso Central

Alimentación Parenteral

Cirugía reciente <30días  
Tratamiento inmunosupresor  
Uso de antibiótico previo  
Neutropenia  
Paciente transplantado

Fiebre. Variable cuantitativa, continua:

Grados centígrados

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Variable cualitativa, nominal, dicotómica: Si/No.

Sepsis. Variable cualitativa, nominal, dicotómica: Si/No.

Choque. Variable cualitativa, nominal, dicotómica: Si/No.

Número de cultivos positivos. Variable cuantitativa, discreta:

Número de cultivos.

### ***Variables del paciente***

Género. Variable cualitativa, nominal, dicotómica:

Femenino/Masculino

Edad. Variable cuantitativa, continua:

Meses

### **Material**

Población objetivo:

Pacientes pediátricos con cáncer e infección por *Candida*

Población elegible:

Que hayan asistido al Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 1 de Enero del 2000 al 31 de Julio del 2005.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### ***Criterios de Inclusión***

Pacientes con Cáncer del Instituto Nacional de Pediatría.

Que tengan como diagnóstico Candidemia, corroborada por el Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Pediatría, del 1 Enero del 2000 a Julio del 2005.

Que cuenten con los datos correspondientes para el estudio.

### ***Criterios de exclusión:***

Pacientes que no cuenten con expediente clínico disponible.

*Pacientes con candidemia que hayan fallecido antes de iniciar tratamiento.*

## **METODO**

Se tomaron los datos de los aislamientos de *Candida* por hemocultivo, a través del Laboratorio de Bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría. El lapso se eligió en razón de que a partir de esta fecha (Enero del 2000) se contó con la identificación por especie de *Candida* ocurridas en estos pacientes, por lo que los datos parten del 1 Enero del 2000 y hasta Julio del 2005.

- a) Se revisó cada uno de los expedientes de los pacientes con hemocultivo positivo para *Candida* y se incluyeron aquellos que tuvieron cáncer, registrando las variables de interés.
- b) La información de interés, se anotó en la hoja de recolección de datos (ver al final).
- c) Los datos encontrados se vaciaron en hoja de cálculo.
- d) Finalmente se realizó el análisis y se obtendrán los resultados y conclusiones del estudio. Se redactó el informe final.

### **Aspectos Éticos:**

Debido a que dicho estudio es retrospectivo y observacional, no requirió valoración por el comité de ética, sin embargo el investigador principal se comprometió a salvaguardar la confidencialidad y anonimato de cada uno de los sujetos incluidos en el estudio.

### **Análisis Estadístico:**

Se realizó análisis univariado para cada una de las variables individualmente, considerando medidas de resumen y tendencia central para las variables cuantitativas: promedio, mediana, moda, desviación estándar. Para las variables cualitativas, proporciones.

Se realizó análisis bivariado para las asociaciones:  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, Para las variables cuantitativas prueba de t, o ANOVA de una vía.

## RESULTADOS

Ingresaron al estudio 36 pacientes con edades de 3 a 197 meses con una media de 93.3 meses, con candidemia documentada de Enero del 2000 a Julio del 2005, predominando el género masculino 21(58.3%) del femenino 15(41.7%), 17(47.2%) con cáncer hematológico y 19(52.7%) con tumor sólido no habiendo diferencia significativa con el tipo de enfermedad y la candidemia. (Tabla 1)

21 *C.albicans*, fueron aisladas, 5 *C. tropicalis*, 4 *C. parapsilosis*, 2 *C.albicans* + *C.tropicalis*, 1 *C.parapsilosis* + *C.tropicalis* y solo 1 con *C.rugosa*. No hubo relación con el tipo de cáncer. (Tabla 2-3)

En cuanto a los factores de riesgo se observó que en los pacientes sin neutropenia, *C.albicans* fue mas frecuente que las especies no *albicans* 83.3% Vs 16.7%, a diferencia de los pacientes con neutropenia, pues a mayor grado de neutropenia, mayor predisposición a candidemia por especies no *albicans*, 54.2% Vs 45.8%, con  $p= 0.040$ . (Tabla 4-5)

De los 36 pacientes 33 tenían catéter venoso central (CVC), no hubo diferencia estadística significativa sin embargo las especies no *albicans* aumentaron de 33.3% a 42% en los pacientes con CVC. (Tabla 6)

En cuanto a la alimentación parenteral, se detectó en 6 pacientes, de los cuales en el 100% se documento *C.albicans*, siendo estadísticamente significativa con  $p= 0.030$ . (Tabla 7-8)

El antecedente de cirugía en los últimos 30 días previos al diagnóstico se encontraron 12 pacientes donde las especies de *C.albicans* se documentaron en 7(56.3%) contra 5(41.7%) de especies no *albicans*, no habiendo diferencia significativa. (Tabla 9)

El uso de esteroides se documentó en 10 pacientes donde las especies no *albicans* 6(60%) fueron mas frecuentes. (Tabla 10)



16 de los 31 que estaban bajo tratamiento de quimioterapia se encontraban en el nadir del tratamiento (entre el día 7 y 14), siendo igual el porcentaje de especies de *C.albicans* y *noalbicans* 50% vs50%. (Tabla 11)

El antecedente de uso de antibióticos previo al diagnóstico se documentó en 33 pacientes donde las especies de *C.albicans* fue mas frecuente 19(57.6%) vs 14(42.4%) aunque tampoco tuvo diferencia significativa.(Tabla 12)

En lo que respecta a la presentación clínica, 14 desarrollaron Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica con el mismo número de especies de *C.albicans* y *no albicans* 50% vs 50%, datos de Sepsis se encontraron en 9 pacientes donde la especie *no albicans* fué mas frecuente 55.6% vs 44.4%, a diferencia de los pacientes con datos de Choque al momento del diagnóstico donde se observó mayor frecuencia de especies *albicans* 6(75%) vs 2(25%), aunque no hubo diferencia significativa. (Tabla 13-14-15)

De los 36 pacientes solo 1 no presentó variaciones en la temperatura; 33 (91.7%) presentaron fiebre, 1(2.8%) hipotermia y 1(2.8%) fiebre e hipotermia con duración de 1 a 15 días, encontrando un aumento de la temperatura de 0.5°C en los pacientes con especies *no albicans*, comparados con los que desarrollaron candidemia por *C.albicans*. (Tabla 16.)

El foco clínico inicial se encontró en 6 pacientes, 2 con mucositis de los que desarrollaron infección posterior por *C.albicans*, y 4 con foco abdominal, 3(75%) con documentación posterior por *C.albicans*, y 1(25%) con especie *no albicans*. (Tabla 17)

De los 36 pacientes 17(47.2%) se relacionó la candidemia con CVC siendo *C.albicans* mas frecuente 58.8% vs 41.2%; la fungemia se documentó en 15(41.7%) siendo tambien *C.albicans* mas frecuente que las especies *no albicans* 53.3% vs 46.7%, la mucositis y esofagitis se relacionó en 100% con *C.albicans* en 2 pacientes. (Tabla 18)

Hubo 6 pacientes con bacteriemia asociada, 3 previas al diagnóstico de Candidemia y 3 simultáneas; de las previas 2(66.7%) se relacionaron con *C.albicans* y 1 con especie no *albicans*, en las bacteriemias simultáneas las 3(100%) se relacionó con *C.albicans*. Así mismo se documentó en 6 pacientes urosepsis, 4 por *C.albicans* y 2 por *E.coli* y un paciente con ventriculitis por *Acinetobacter baumannii*. (Tabla 19-20)

De los 36 pacientes solo a 11 se le realizó ecocardiograma, sin embargo no se documentó endocarditis en ninguno de estos pacientes, el ultrasonido abdominal se realizó a 6 pacientes de los cuales sólo 1 resultó positivo con diagnóstico de Candidosis hepato-espleno-renal, la cual fue corroborada por tomografía abdominal, a otros 4 pacientes se les realizó tomografía abdominal sin embargo no se documentó infección profunda, la valoración oftálmica sólo se realizó a 3 pacientes, ninguno tuvo evidencia de la enfermedad a este nivel. (Tabla 21-22-23)

En cuanto a estudios de laboratorio, la hemoglobina al momento del diagnóstico varió de 10.3 a 10.8 en pacientes con especies no *albicans* vs *albicans*; los leucocitos con una media de 2987 en los pacientes con especies no *albicans* y 4947 de los que tuvieron especies de *C.albicans*, la media de los neutrofilos totales en los pacientes con especies no *albicans* fue de 2085 vs 2787 con especies *albicans*., mientras que las plaquetas en pacientes con especies no *albicans* tuvieron una media de 105066 vs 117804, no habiendo una diferencia significativa, sin embargo lo que se observó es que a menor número de leucocitos, y neutropenia mayor el riesgo de infecciones por especies de *Candida no albicans*(Tabla 24)

De los 33 pacientes que tenían CVC, se les retiró a 23 con un tiempo de esterilización de 1 a 14 días, no hubo relación con el tipo de *Candida* y el tiempo de esterilización del hemocultivo.

En cuanto al tratamiento 14 pacientes recibieron tratamiento empírico inicial 4 con fluconazol y 10 con Anfotericina B, de los tratados con Fluconazol solo 1 terminó con mismo esquema, 1 falleció al inicio del tratamiento por muerte

cerebral y a los otros 2 se les cambió el tratamiento a Anfotericina B. Del grupo de Anfotericina B 9 tuvieron éxito al tratamiento, de estos a 2 se les cambió a Fluconazol por ser especies sensibles, solo 1 fue resistente a Anfotericina B y se cambió a Fluconazol.

El tratamiento microbiológico inicial se dio a 18 pacientes, 13 con Anfotericina B, con éxito en 11 pacientes (84.6%), 1(7.7%) se cambió a Fluconazol por Insuficiencia Renal y uno falleció por su enfermedad de base. De los 18pacientes, 4 recibieron tratamiento con Fluconazol con un éxito en 3(75%), uno falleció al segundo día de tratamiento. Solo 1 paciente recibió tratamiento con Voriconazol, con éxito durante el tiempo de tratamiento sin embargo al sexto día se cambió a Anfotericina B por des abasto de medicamento con evolución exitosa.

Cuatro pacientes no recibieron tratamiento antifúngico, dos por considerarse colonización y no infección, y dos porque el diagnóstico fue posmortem.

De los pacientes que recibieron tratamiento con Anfotericina 30% presentó aumento de la creatinina, 30% aumento del BUN y 25% del potasio, no hubo Síndrome Relacionado con Infusión, 26% recuperaron la función renal. Solo 2 pacientes con uso de Fluconazol presentaron ictericia, uno se recuperó al término del tratamiento.

Al fin del estudio 24 pacientes (66.6%) se dieron de alta y 12 (33.3%)fallecieron; de los cuales solo 4 (11%)se asociaron a la infección fúngica, 3 pacientes tenían *C.albicans* y 1 *Candida no albicans*.

## CONCLUSIONES

La candidiasis en niños con cáncer, a pesar de que no es una entidad frecuente, sigue siendo un problema de salud grave en estos pacientes; ya que el mismo tratamiento para su enfermedad contribuye incrementando los factores de riesgo para contraer la infección, como son el uso de catéter venoso central, el tipo de tratamiento inmunosupresor y la neutropenia secundaria al mismo, siendo ésta uno de los factores más importantes que han contribuido con mayor frecuencia a la aparición de especies no *albicans*, a diferencia de los pacientes sin neutropenia, posquirúrgicos o con alimentación parenteral donde *Candida albicans* sigue siendo la infección fúngica mas frecuente.

La mortalidad de estos pacientes a diferencia de lo reportado en la literatura del 30% en nuestro estudio se encontró en 11%; sin embargo, esto se debió al diagnóstico y tratamiento tempranos siendo la Anfotericina B el tratamiento de elección como inicio de tratamiento con excelentes resultados.

Es por ello que debe sospecharse y diagnosticar de forma oportuna a los niños con cáncer que cuenten con factores de riesgo para contraer infección fúngica con neutropenia y fiebre sin documentación bacteriológica con la finalidad de establecer un tratamiento oportuno y contribuir a la suspensión de su tratamiento de base y disminuir la mortalidad de estos pacientes.

**CANDIDEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CANCER:  
COMPORTAMIENTO CLINICO Y DE LABORATORIO, EVOLUCION Y  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

Expediente:       No. Paciente:

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad mese    Género:  1.Masc. 2.Fem.

Tipo de Cáncer:

1LAL, 2LAM, 3LGC, 4Linfoma Hodgkin, 5 LnoH, 6Wilms, 7RMS, 8 Osteosarcoma, 9Ewin, 10TNP, 11T. Intracraneanos, 12 Retinoblastoma, 13 Germinomas, 14Hepatoblastoma 15. Tumor senos endodermicos 16. Neuroblastoma 17.Papiloma de plexos coroides 18.Ectomesenquimoma 19. Glioma de tallo

**FACTORES ASOCIADOS:**

FACTOR 1: Catéter Venoso Central: 1.Si 2.No

Tipo de catéter  1Puerto implantado, 2 Otro

Tiempo de estancia en días:

FACTOR 2: Alimentación parenteral:  1 Si, 2 No Tiempo estancia días:

FACTOR 3: Cirugía en los últimos 30 días:  1 Si, 2 No Tipo:

FACTOR 4: Uso de esteroide:  1.Si 2.No Tiempo días:

Paciente transplantado:  1Si,2No

FACTOR 5: Neutrófilos totales

FACTOR 6: Tuvo Quimioterapia: 1.Si 2.No

Tiempo transcurrido entre el Dx. y última quimioterapia días:

FACTOR 7: Tuvo antibióticos previos: 1Si 2.No

No. Esquemas antibióticos previos al diagnóstico.

Duración días:

**SINTOMAS ENCONTRADOS:**

SRIS	<input type="checkbox"/>	1.Si 2.No
SEPSIS	<input type="checkbox"/>	1.Si 2.No
CHOQUE	<input type="checkbox"/>	1.Si 2.No

Foco:  1. Si 2.No. Sitio:  1.Orofaringeo, 2.Piel o Tejidos blandos, 3.Vía urinaria, 4.Cateter urinario, 5.Cat. Central. 6.Pulmón, 7.Esofágico, 8 Gastrointestinal.

Biometría hemática:

Fecha							
Hb							
Leucocitos							
NT							
Plaquetas(mil)							

Tipo de *Candida* aislada:  1.*albicans* 2.*parapsilosis* 3.*tropicalis* 4.*Krusei*  
5.*guilliermondi* 6.*glabrata* 7.*lusitaniae* 8.Otra

Otros cultivos (órganos y/o tejidos)  1.orina 2.orofaríngeo 3.LBA  
4.Heces 5.Piel. 3.Esofágico

Bacteriemia asociada:  1.si 2-no Tipo de bacteria:

GABINETE

Ecocardiograma:  1.si 2.no  1.Positivo 2.Negativo

Ultrasonido:  1.si 2.no  1.Positivo 2.Negativo

TAC:  1.si 2.no  1.Positiva 2.Negativa

USG\*abdominal \*\*torácica \*\*\*SNC

TAC\*abdominal \*\*torácica \*\*\*SNC

Biopsia de piel o tejidos:  1.si 2.no  1.Positiva  
2.Negativa

Valoración oftalmológica: 1.si 2.no 1.Positiva  
2.Negativa

TRATAMIENTO EMPÍRICO: 1.Si 2.No

TRATAMIENTO EMPÍRICO NOMBRE:

TRATAMIENTO EMPÍRICO EVOLUCION:

1.Éxito 2.Éxito régimen modificado 3.Fracaso

TRATAMIENTO EMPÍRICO DIAS:

TRATAMIENTO BACTERIOLOGICO: 1.Si 2.No

TRATAMIENTO BACTERIOLOGICO NOMBRE:

TRATAMIENTO BACTERIOLOGICO EVOLUCION:

1.Éxito 2.Éxito régimen modificado 3.Fracaso



TRATAMIENTO BACTERIOLÓGICO DIAS:

CAMBIO DE TRATAMIENTO: 1.Si 2.No

CAMBIO DE TRATAMIENTO TIPO:

MOTIVO DEL CAMBIO:

CVC RETIRO: 1.Si 2. No. DIAS DESPUÉS:

ESTERILIZACIÓN HEMOCULTIVO DIAS:

ESTERILIZACIÓN OTROS DIAS:

DESENLACE: 1.Alta 2.Muerte

CAUSA MUERTE:

EFFECTOS COLATERALES ANFOTERICINA:

Aumento de Creatinina  1.Si 2.No

Aumento de BUN

Hipokalemia

Síndrome Relacionado con Infusión:

Recuperación función renal

FLUCONAZOL

Hepatotoxicidad por clínica:

Recuperación clínica:

VORICONAZOL

Efectos colaterales

Recuperación

## **ANEXO**

### **Definiciones operacionales**

**Cáncer:** Se define como una rápida generación de células anormales que crecen mas allá de sus límites normales y pueden invadir zonas adyacentes del organismo y diseminarse a otros órganos que dan lugar a un proceso llamado metástasis.

**Morbilidad:** Número proporcional de personas que enferman en una población y *tiempo determinados*.

**Mortalidad:** Número proporcional de muertes en una población y *tiempo determinados*.

**Neutropenia:** Deficiencia anormal de las células neutrófilas en la sangre.<sup>50</sup>

**Candidemia:** Presencia de especies de *Candida* en la sangre obtenidas a través de cultivos de este tejido.

**Infección:** Fenómeno causado por microorganismos que en un momento dado invaden tejidos que normalmente son estériles

**Sepsis:** Infección sistémica, cuyo diagnóstico se hace mediante cultivos sanguíneos positivos o con la identificación de un foco primario. Respuesta Inflamatoria Sistémica asociada a proceso infeccioso

**Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica:** Respuesta sistémica a una infección manifestada por dos o mas de los siguientes criterios: temperatura superior a 38° C o menor a 36° C, frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de más de 20 respiraciones por minuto o una presión de CO2 menor de 32 mmHg, así como leucocitos periféricos sanguíneos mayores de 12 000 por mm<sup>3</sup> o menor de 4 000 o más de 10% de las formas en banda.

**Choque séptico:** Asociación de sepsis con hipotensión a pesar de una adecuada reposición de líquidos por vía intravenosa y que de alguna manera tenía una relación directa con la alteración de la perfusión tisular en donde existía acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental; los pacientes que reciben fármacos inotrópicos o vasopresores pueden no estar con hipotensión en el momento en que se miden las alteraciones de la perfusión y sin embargo están, por definición, en choque séptico.<sup>51</sup>

**Éxito del tratamiento:** Pacientes que se curan con un solo antimicótico.

**Éxito del tratamiento con régimen modificado:** Pacientes que se curan con cambio de antimicótico por tener cepas de *Candida* resistentes al antimicótico de inicio, detectados por cultivo.

**Fracaso al tratamiento:** Pacientes que fallezcan por la candidemia a pesar de tener *tratamiento antimicótico*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sandro Vento. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: *aetiology, prevention, and treatment*. *The Lancet Oncology* 2003;4,10.
2. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: *an international autopsy survey*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:99-109.
3. Santolaya ME. Febrile neutropenia in the child with cancer. *Rev Med Chil*. 2001;129(12):1449-54.
4. Serap Gencer et al. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *The Journal of Infection*. 2003;47,1.
5. Bodey G, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
6. Ostrosky L., MD. Rex John H. Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 002;16: 821-835.
7. Trick W. E, Fridkin S. K, Edwards J. R. Secular Trend of Hospital-Acquired Candidemia among Intensive Care Unit Patients in the United States during 1989-1999. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 627-630.
8. Theoklis E. Zaoutis MD. Risk Factors for Disseminated Candidiasis in Children with Candidemia. 2004; 23, 7.
9. Marchetti O, Bille J. Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular Trends, 1991-200. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 311-320.

10. Nucci M. and Anaissie E. Revisiting the Source of Candidemia: Skin or Gut? *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 1959-1967
11. Sobel J.D. and Rex Jhon H. Invasive Candidiasis: Turning Risk into a Practical Prevention Policy?. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 187-190.
12. Noyola D. Fernandez M. Ophthalmologic, Visceral, and Cardiac Involvement in Neonates with Candidemia. *Clinical Infectious Disease* 2001; 32: 1018-1023.
13. Brian P., William J, Daniel K. Neonatal Candidiasis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2005;19, 3 .
14. Hobson R. P. The global epidemiology of invasive *Candida* infections is the tide turning?. *The Journal of Hospital Infection*. 2003; 55, 3.
15. Mullen CA; Abd El-Baki H; Samir H; Tarrand JJ; Ralston KV. Non-albicans candida is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* May 2003; 11(5): 321-5.
16. Sunit C. Singhi MD. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2004; 5, 4.
17. Radd I, Hanna H. Management of Central Venous Catheters in Patients with Cancer and Candidemia. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 1119-1127.
18. Kao A. Brandt M.E. The Epidemiology of Candidemia in Two United States Cities: Results of a Population – Based Active Surveillance. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 29: 1164-1170.
19. A.C. Pasqualotto, W.L. Nedel, T.S. Machado, L.C. Severo. A comparative study of risk factors and outcome among outpatient-acquired and nosocomial. *Journal of Hospital Infection*. 2005; 60, 129-134.

20. Walsh Tomas J, Rex Jhon H. All Catheter-Related Candidemia Is Not the Same: Assessment of the Balance between the Risks and Benefits of Removal of Vascular Catheters. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 600-602.
21. Nucci M. and Anaissie E. Should Vascular Catheters Be Removed from All Patients with Candidemia? An Evidence – Based Review. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 591-599.
22. Pappas P. Rex John H. A Prospective Observational Study of Candidemia: Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 634-643.
23. Radiola V; Chachaty E; Raimondo G; Corradini N; Brugieres L; Valteau-Couanet D; Hartmann O. Candida infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42 (4):332-7.
24. William J. Steinbach, MD. Antifungal Agents in Children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 895-915.
25. Philippe E., Jorge G. Didier Pittet. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003; 3, 12.
26. Joseph R. Wiley, MD, Nita L. Seibel, MD, and Thomas J. Walsh, MD. Efficacy and Safety of Amphotericin B Lipid Complex in 548 Children and Adolescents With Invasive Fungal Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24, 2.
27. Ritter J. Amphotericin B and its lipid formulations. *Mycoses* 2002; 45 Suppl 3:34-8.
28. Rakes K. Mondal, MBBS, MD; Sunit C. Singhi, MBBS, MD; Arunaloke Chakrabarti, MBBS, MD; Jayashree M, MBBS, MD. Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a



- pediatric intensive care unit: A preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5,6: 561-565.
29. Pacetti SA, Gelone SP. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003; 37 (1):90-8.
30. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 19, 347(25):2020-9.
31. Kartsonis N, DiNubile MJ, Bartizal K, Hicks PS, Ryan D, Sable CA. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 31 (2):183-7.
32. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, Smietana JM, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med.* 2002; 113(4): 294-9.
33. Oude Lashof AM, et al. An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. *Eur J Cancer* 2004;40 (9):1314-9.
34. Laverdier M, et al. Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. *The Canadian Fluconazole Study.* *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46 (6):1001-8.
35. Trenschel R, et al. Fungal colonization and invasive fungal infections following allogeneic BMT using metronidazole, ciprofloxacin and fluconazole or ciprofloxacin and fluconazole as intestinal decontamination. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26 (9):993-7.

36. Nucci M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis.* 2000;30 (2):300-5.
37. Young GA, et al. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. *Eur J Cancer.* 1999;35(8):1208-13.
38. Schaison G, et al. Prevention of gram-positive and *Candida albicans* infections using teicoplanin and fluconazole: a randomized study in neutropenic children. *Br J Haematol.* 1990; 76 Suppl 2:24-6.
39. Seygi Gözdasoglu, MD, et al. Fungal Colonization and Infection in Children With Acute Leukemia and Lymphoma During Induction Therapy. *Med Pediatr Oncol.* 1999. 32(5):344-8.
40. Walsh TJ, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(9):1944-8.
41. Radiola V, et al. *Candida* infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42(4):332-7.
42. Besnard M, et al. Systemic *Candida* infection in pediatric BM autotransplantation: clinical signs, outcome and prognosis. *Bone Marrow Transplant,* 1993; 11(6):465-70.
43. Yera H, et al. Polymicrobial candidemia revealed by peripheral blood smear and chromogenic medium. *J Clin Pathol.* 2004; 57(2):196-8.

44. Kovacicova G, et al. Nosocomial fungemia due to amphotericin B-resistant *Candida* spp. In three pediatric patients after previous neurosurgery for brain tumors. *J Infect Chemother*. 2001; 7(1):45-8.
45. Worthington HV, Eden OB, Clarkson JE. Intervenciones para la prevención de la candidiasis oral en pacientes que reciben tratamiento oncológico. *Biblioteca Cochrane Plus*. 2005. (3):1-25.
46. Johansen HK, Gotzsche PC. Formulaciones liposolubles de Anfotericín B contra Anfotericín B en pacientes con cáncer y neutropenia. *Biblioteca Cochrane Plus*. 2005. (3):1-15.
47. Johansen HK, Gotzsche PC. Anfotericina B versus fluconazol para controlar infecciones micóticas en pacientes con cáncer neutropénico. *Biblioteca Cochrane Plus* 2005. (3):1-22.
48. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Intervenciones para el tratamiento de la candidiasis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. *Biblioteca Cochrane Plus* 2005. (3):1-14.
49. Gotzsche PC, Johansen HK. Administración sistemática versus selectiva de antimicóticos para el control de las micosis en pacientes oncológicos. *Biblioteca Cochrane Plus* 2005. (3):1-25.
50. Diccionario Médico. Sección de Lexicología Médica: Dr. José María Mascaró y Porcar. 3ª edición. Salvat editores, S.A. México 1993.
51. Dr. Antonio González Chávez. Cuidados intensivos en el Paciente Séptico. Editorial Prado, S.A de C.V. Volumen II, Número 2. México 2002.
52. Dr. Oscar Vazquez Tsuji. Candidemia. *Acta Pediátrica de México*. Columen 27, número 1. Enero-febrero, 2006:30-35.

## TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. GÉNERO\* Infección por Candida

GÉNERO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje de validez	de	Porcentaje acumulado
Masculino	21	58.3	58.3		58.3
Femenino	15	41.7	41.7		100
Total	36	100	100		

Tabla 2. Tipo de Candida aislada \*Neutrófilos totales, Grado de Neutropenia.

TIPO DE CANDIDA	Sin neutropenia	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	TOTAL
<i>C albicans</i>	10	1	3	2	5	21
<i>C parapsilosis</i>	1	2			1	4
<i>C tropicalis</i>			1	1	3	5
<i>C gilliermondii</i>		1			1	2
<i>C prp + trp</i>	1					1
<i>C alb + trp</i>				1	1	2
<i>C rugosa</i>					1	1
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>36</b>

*C prp*= *C parapsilosis*

*C trp*= *C tropicalis*

*C alb*= *C albicans*

Tabla 3. Tipo de Cáncer\* Candida albicans

T			C no albicans	C albicans	TOTAL
TIPO DE CANCER	HEMATOLOGICO	CONTEO	7	10	17
		%	41.2%	58.8%	100%
	TUMOR SOLIDO	CONTEO	8	11	19
		%	42.1%	57.9%	100%
TOTAL		CONTEO	15	21	36
		%	41.7%	58.3%	100%

Tabla 4. Neutropenia\* Candida albicans

		C no albicans	C albicans	TOTAL
Sin neutropenia	Conteo	2	10	12
	%	16.7	83.3	100%
Con neutropenia	Conteo	13	11	24
	%	54.2%	45.8%	100%
TOTAL	Conteo	15	21	36
	%	41.7%	58.3%	100%

Tabla 5. Chi- Cuadrada

	Valor	Df	Exact Sig (2- sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi- Cuadrada	4.629	1		
Corrección continua	3.214	1		
Radio	4.984	1		
Prueba exacta de Fisher			.040	.034
Número de casos válido	36			

Tabla 6. Catéter\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN CATETER	CONTEO %	1 33.3	2 67.7%	3 100%	
CON CATETER	CONTEO %	14 42.4%	19 57.6%	33 100%	
TOTAL	CONTEO %	15 41.7%	21 58.3%	36 100%	

Tabla 7. Alimentación Parenteral\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN ALIMENTACIÓN PARENTERAL	CONTEO %	15 50.0%	15 50.0%	30 100%	
CON ALIMENTACIÓN PARENTERAL	CONTEO %		6 100%	6 100%	
TOTAL	CONTEO %	15 41.7%	21 58.3%	36 100%	

Tabla 8. Chi- Cuadrada

	Valor	Df	Exact Sig (2- sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi- Cuadrada	5.143	1		
Corrección continua	3.291	1		
Radio	7.313	1		
Prueba exacta de Fisher			0.030	.028
Número de casos válido	36			

Tabla 9. Cirugía en los últimos 30 días\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN Cirugía en los últimos 30 días	CONTEO %	10 41.7%	14 58.3%	24 100%	
CON Cirugía en los últimos 30 días	CONTEO %	5 41.7%	7 58.3%	12 100%	
TOTAL	CONTEO % CON AP	15 41.7%	21 58.3%	36 100%	

Tabla 10. Uso de esteroides previo\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN uso de esteroides previo	CONTEO %	9 34.6%	17 65.4%	26 100%	
CON uso de esteroides previo	CONTEO %	6 60.0%	4 40.0%	10 100%	
TOTAL	CONTEO %	15 41.7%	21 58.3%	36 100%	



Tabla 11. Antecedente de Quimioterapia\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN antecedente de Quimioterapia	CONTEO %		7 35.0%	13 65.0%	20 100%
CON antecedente de Quimioterapia	CONTEO %		8 50.0%	8 50.0%	16 100%
TOTAL	CONTEO %		15 41.7%	21 58.3%	36 100%

Tabla 12. Antecedente de Antibiótico\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN antecedente de Antibiótico	CONTEO %		1 33.3%	2 66.7%	3 100%
CON antecedente de Antibiótico	CONTEO %		14 42.4%	19 57.6%	33 100%
TOTAL	CONTEO %		15 41.7%	21 58.3%	36 100%

Tabla 13. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN antecedente de SRIS	CONTEO %		8 36.4%	14 63.6%	22 100%
CON antecedente de SRIS	CONTEO %		7 50.0%	7 50.0%	14 100%
TOTAL	CONTEO %		15 41.7%	21 58.3%	36 100%

SRIS = SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA

Tabla 14. Sepsis\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN Sepsis	CONTEO %		10 37.0%	17 63.0%	27 100%
CON Sepsis	CONTEO %		5 55.6%	4 44.4%	9 100%
TOTAL	CONTEO %		15 41.7%	21 58.3%	36 100%



Tabla 15. Choque\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
SIN Choque	CONTEO		10	17	27
	%		37.0%	63.0%	100%
CON Choque	CONTEO		5	4	9
	%		55.6%	44.4%	100%
TOTAL	CONTEO		15	21	36
	%		41.7%	58.3%	100%

Tabla 16. Temperatura\* Candida albicans

		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
FIEBRE	CONTEO		15	18	33
	%		45.5%	54.5%	100%
HIPOTERMIA	CONTEO			1	1
	%			100%	100%
NORMAL	CONTEO			1	1
	%			100%	100%
FIEBRE + HIPOTERMIA	CONTEO			1	1
	%			100%	100%
TOTAL	CONTEO		15	21	36
	%		41.7%	58.3%	100%

Tabla 17. Foco clínico inicial\* Candida albicans

FOCO CLINICO INICIAL		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
MUCOSITIS	CONTEO		2		2
	%		100%		100%
FOCO ABDOMINAL	CONTEO		1	3	4
	%		25.0%	75.0%	100%
TOTAL	CONTEO		3	3	6
	%		50.0%	50.0%	100%

Tabla 18. Foco Microbiológico\* Candida albicans

Foco Microbiológico			Candida no albicans	Candida albicans	TOTAL
	CATETER VENOSO CENTRAL	CONTEO %	7 41.2%	10 58.8%	17 100%
	FUNGEMIA	CONTEO %	7 46.7%	8 53.3%	15 100%
	MUCOSITIS	CONTEO %		1 100%	1 100%
	ESOFAGITIS	CONTEO %		1 100%	1 100%
	UROSEPSIS	CONTEO %	1 50.0%	1 100%	2 100%
<b>TOTAL</b>		CONTEO %	15 41.7%	21 58.3%	36 100%

Tabla 19. Bacteriemia asociada\* Candida albicans

BACTERIEMIA ASOCIADA			Candida no albicans	Candida albicans	TOTAL
NO TENIAN	CONTEO %		14 46.7%	16 53.3%	30 100%
PREVIA	CONTEO %		1 33.3%	2 66.7%	3 100%
SIMULTANEA	CONTEO %			3 100%	3 100%
<b>TOTAL</b>	CONTEO %		15 41.7%	21 58.3%	36 100%

Tabla 20. Otro foco infeccioso asociado\* Candida albicans

OTRO FOCO INFECCIOSO ASOCIADO			Candida albicans	TOTAL
Urosepsis	CONTEO %		6 100%	6 100%
Ventriculitis	CONTEO %		1 100%	1 100%
<b>TOTAL</b>	CONTEO %		7 100%	7 100%

Tabla 21. Ecocardiograma\* Candida albicans

ECOCARDIOGRAMA		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
NEGATIVOS	CONTEO		7	4	11
	%		63.6%	36.4%	100%
TOTAL	CONTEO		7	4	11
	%		63.6%	36.4%	100%

Tabla 22. Ultrasonido Abdominal\* Candida albicans

ULTRASONIDO ABDOMINAL		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
Positivo	CONTEO		1		1
	%		100%		100%
Negativo	CONTEO		3	2	5
	%		60.0%	40.0%	100%
TOTAL	CONTEO		4	2	6
	%		66.7%	33.3%	100%

Tabla 23. Tomografía Abdominal\* Candida albicans

TOMOGRAFIA ABDOMINAL		Candida albicans	no	Candida albicans	TOTAL
Positiva	CONTEO		1		1
	%		100%		100%
Negativa	CONTEO		3	1	4
	%		75.0%	25.0%	100%
TOTAL	CONTEO		4	1	5
	%		80.0%	20.0%	100%

Tabla 24. T-Student

		N	Media	Desviación Std	Error Std	Medio
HEMOGLOBINA INICIAL	Candida albicans no	15	10 347	1.7250		.4454
	Candida albicans	21	10852	2.1304		.4649
LEUCOCITOS INICIALES	Candida albicans no	15	2986.67	4068.497		1050.481
	Candida albicans	21	4947.62	4271.957		932.218
Neutrófilos TOTALES INICIALES	Candida albicans no	15	2085.07	3739.027		965.413
	Candida albicans	21	2787.71	2795.357		609.997
PLAQUETAS INICIALES	Candida albicans no	15	105066.67	129905.717		33541.512
	Candida albicans	21	117804.76	122209.699		26668.343