



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA

“FACTORES ASOCIADOS A LA CANDIDIASIS SISTEMICA EN LA
UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL PEDIATRICO
IZTAPALAPA”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR
DR. CARLOS MONTAÑO MARTINEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

DIRECTOR DE TESIS
DR JAIME GRANIEL GUERRERO

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

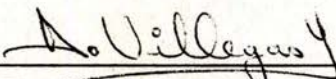
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

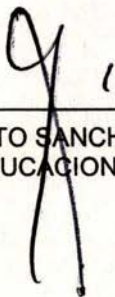
"FACTORES ASOCIADOS A LA CANDIDIASIS SISTEMICA EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL PEDIATRICO IZTAPALAPA"

DR. CARLOS MONTAÑO MARTINEZ

Vo.Bo.




DR. MOISES VILLEGAS IVEY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. ROBERTO SANCHEZ RAMIREZ
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION



DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

Autorizo a la Direccion General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electronico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Carlos Montano Martinez
FECHA: 24/SEP/04
FIRMA: 

"FACTORES ASOCIADOS A LA CANDIDIASIS SISTEMICA EN LA UNIDAD
DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL PEDIATRICO IZTAPALAPA"

DR. CARLOS MONTAÑO MARTINEZ

Vo. Bo.



DR. JAIME GRANIEL GUERRERO
DIRECTOR DE TESIS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL PEDIATRICO IZTAPALAPA



DRA. CAROLINA SALINAS OVIEDO
ASESOR METODOLOGICO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL MATERNO INFANTIL CUAUTEPEC

INDICE

	PAGINA
RESUMEN	
I. INTRODUCCION.....	1
II. MATERIAL Y METODOS.....	6
III. RESULTADOS.....	7
IV. DISCUSION.....	8
V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	10
ANEXOS	

**"FACTORES ASOCIADOS A LA CANDIDIASIS SISTEMICA EN LA
UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL PEDIATRICO
IZTAPALAPA"**

RESUMEN.

La candidiasis es una infección causada por varias especies del género *Candida*; la infección se disemina a partir de focos endógenos y superficiales, la mayoría de las veces producto de una infección nosocomial. Los mecanismos de la patogenia de adquisición de *Candida* guardan relación con la inmadurez del sistema inmunitario del neonato, especialmente en el prematuro. El objetivo de este estudio consiste en identificar los factores asociados a la adquisición de candidiasis sistémica en la UCIN del Hospital Pediátrico Iztapalapa durante el periodo de enero a diciembre de 2003.

Se revisaron los expedientes de pacientes ingresados a la unidad de neonatología del Hospital Pediátrico Iztapalapa durante el periodo de 1 de enero a 31 de diciembre de 2003, identificando a aquellos que padecieron sepsis por *Candida* sp durante su estancia, calculando tasas, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión de los factores que se asociaron a la adquisición de candidemia.

De 157 pacientes, se encontraron 3 casos de candidiasis sistémica, con una incidencia del 2%. Dos de los casos reportados correspondieron al sexo masculino, con incidencia del 67%, mientras que solo un caso fue de sexo femenino incidencia del 33%. Dos casos se encontraban entre 1500 y 2000 grs. Se reporto un caso con peso mayor a 2000grs. De los factores asociados a candidiasis sistémica se encontró en mayor porcentaje la utilización de catéter vascular central (100%) y sonda vesical (100%), la prematurez y el uso de antibióticos de amplio espectro solo se encontró en el 67% de los casos. La NPT solo se utilizo en 33% de los pacientes. No se realizaron cirugías abdominales en ninguno de los casos reportados.

La incidencia encontrada es tan solo del 2%, con una letalidad del 33%, el factor asociado presente en mayor número de casos fue el uso de catéter vascular central y de sonda urinaria. Es importante identificar los factores asociados a la adquisición de candidiasis sistémica en pacientes neonatales para tener presente la sospecha de infección micótica e iniciar terapia antimicótica oportuna.

Palabras clave. Sepsis, candidiasis, neonato, prematurez, factores asociados.

I. INTRODUCCION

El problema medico acerca de las infecciones causadas por hongos ha aumentado en los últimos años, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Y se le ha asociado a los pacientes prematuros de muy bajo peso hasta en un 3%, siendo menos comunes en el neonato a término¹. Dentro de las especies de hongos que mas frecuentemente causan infección se encuentra la *Candida sp.*^{2,3,6}

La candidiasis es una infección causada por varias especies de levadura del género *Candida*, la cual suele hallarse como saprofito en boca, vagina y heces, de personas sanas; y en ciertas circunstancias suele adquirir patogenicidad²; se han aislado diversos tipos de *Candida* en los pacientes recién nacidos, destacando por su importancia *Candida albicans*, hasta en un 60% de los casos^{1,3,4}, aunque existen mas de 100 especies de *Candida*, solo algunos se han identificado como patógenos para los humanos:

- *Candida glabrata* (15-20%)
- *Candida parapsilosis* (10-20%)
- *Candida tropicalis* (6-12%)
- *Candida krusei* (1-3%)
- *Candida kefyr* (<5%)

1

2,3,6

2

1,3,4

- *Candida guilliermondi* (<5%)
- *Candida lusitanae* (<5%)
- *Candida dubliniensis*, en pacientes con VIH positivo (>95%)

La infección se disemina a partir de focos endógenos y superficiales, principalmente por vía bucal, aunque puede causar invasión directa o hematógena, y aunque algunas de estas infecciones se adquieren de forma temprana, la mayoría de las veces se deben a infección nosocomial^{6,7}.

En Estados Unidos, la candidiasis sistémica ocupa el cuarto lugar de agentes aislados en las unidades de cuidados intensivos neonatales. En el resto del mundo ocupa sitios similares, superando por mucho a *Cryptococos sp*, que antes se consideraba la principal causa de infecciones causadas por hongos en los pacientes inmunocomprometidos.

Los mecanismos de la patogenia de adquisición de *Candida* no están del todo claros, aunque se ha propuesto que guardan relación con la inmadurez del sistema inmunitario del neonato, especialmente en el prematuro⁵. Desde 1957 se han descrito sustancias tales como la IgG que inhiben in vitro el crecimiento de *Candida sp*, dicha inmunoglobulina se encuentra reducida en los neonatos, sobre todo en los prematuros y llega a valores comparables a los del adulto hasta la edad de seis a ocho meses⁴. Se ha demostrado, además, la presencia de títulos altos de IgG contra

^{6,7}

⁵

⁴

Candida en la sangre de cordón umbilical del neonato maduro, no así en el prematuro de menor edad gestacional⁹. Aunque los leucocitos neonatales, cualquiera que sea la edad gestacional exhiben una fagocitosis contra *Candida* similar a los del adulto, la habilidad para destruir el hongo fagocitado se encuentra reducida durante el periodo neonatal^{10,11}.

Como se puede apreciar la mayoría de los factores de riesgo están asociados a inmunodepresión¹², considerando la inmadurez del sistema inmunitario durante la etapa neonatal, en especial el paciente prematuro, se comprende porque este es un factor de riesgo para adquisición de candidiasis sistémica¹³.

A continuación se presentan los mecanismos hasta ahora involucrados en la inmunidad contra las especies de *Candida*:

Mecanismos de defensa	Alteración
Barrera mucocutánea intacta	Heridas Sol IV Quemaduras Ulceras orales
Sistema fagocítico	Granulocitopenia
Polimorfonucleares	Enfermedad granulomatosa crónica
Monocitos	Deficiencia de mieloperoxidasa
Complemento	Hipocomplementemia
Inmunoglobulinas	Hipogammaglobulinemia
Inmunidad celular	Diabetes mellitus Ciclosporina A Corticosteroides HIV
Flora bacteriana protectora	Uso de antibióticos de amplio espectro.

9

10,11

12

13

Los factores de riesgo descritos, incluyen:

- Transplante de medula ósea.
- Transplante de órganos sólidos.
- Alimentación parenteral.
- Uso de sonda urinaria.
- Neoplasias.
- Reciente quimio o radioterapia.
- Corticosteroides
- Antibióticos de amplio espectro.
- Quemaduras.
- Hospitalización prolongada.
- Politraumatizado.
- Infección bacteriana reciente.
- Cirugía del tracto gastrointestinal.
- Cateterismo vascular.
- Prematurez.
- Hemodialisis

Tomando especial importancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales: Prematurez y bajo peso al nacer, alimentación parenteral, uso de antibióticos de amplio espectro, cateterismo vascular central, intubación prolongada, uso de corticosteroides y hospitalización prolongada^{1,4,8,9}.

1,4,8,9

Dependiendo del tipo de localización serán los síntomas que se presenten, aunque en su fase hematogena puede cursar asintomático o bien con datos francos de septicemia. Pudiendo llegar hasta el desequilibrio electrolítico, choque y muerte. La sepsis por *Candida* puede producir meningitis, artritis, endoftalmitis, endocarditis o uropatía obstructiva. La mayoría de las veces se manifiesta como fiebre de larga evolución que no responde a la terapia antimicrobiana de amplio espectro sin otras manifestaciones, aunque algunas de ellas pueden incluir hipotensión, taquicardia, taquipnea y lesiones macronodulares en piel, hasta en un 10% de los casos^{6,7,8}. Las manifestaciones clínicas de la candidiasis diseminada son indistinguibles de la infección sistémica ocasionada por bacterias, aunque con mucha frecuencia aparecen varios focos infecciosos simultáneos en meninges, riñón, hígado, ojos, endocardio, áreas articulares, intestino o pulmón. Además se ha descrito neumonía congénita como única presentación concomitante^{14,15}.

El diagnóstico definitivo de la candidiasis sistémica se basa en el aislamiento del hongo en la sangre o sitios estériles, o mediante el examen histológico de los tejidos afectados. El aislamiento de *Candida* de heces, esputo, orina resulta difícil de interpretar, ya que el hongo puede encontrarse en estos sitios en ausencia de enfermedad¹⁶.

6,7,8

14,15

16

II. Material y Métodos.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se identificaron todos los expedientes clínicos de los recién nacidos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa del 1 de enero al 31 de diciembre de 2003, en los que se aisló *Candida sp* en hemocultivo, y con manifestaciones de infección sistémica, excluyendo a todos los pacientes que no cuenten con expediente clínico en el Hospital Pediátrico Iztapalapa y pacientes con diagnóstico de candidiasis sistémica antes de ingresar a la UCIN. No se requirió de selección de muestra ya que se aplicó censo a toda la población con las características mencionadas. Se utilizó estadística descriptiva, calculando medidas de resumen: índices, tasas y porcentajes y medidas de tendencia central y dispersión.

III. Resultados.

Se revisaron un total de 154 expedientes de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2003, de los cuales 27 pacientes tuvieron diagnóstico de sepsis neonatal, con una incidencia de 18%; 24 de ellos con gérmenes diferentes a *Candida* sp, con una incidencia del 16% y solo tres desarrollaron *Candida* sp en hemocultivo con una incidencia del 2% (Figura 1 y 2). Dos de los casos reportados correspondieron al sexo masculino, con incidencia del 67%, mientras que solo un caso fue de sexo femenino con incidencia del 33% (figura 3). El rango de peso se encontró entre 1500 y 3100 gramos, con una media de 2008 gramos, mediana de 1980 gramos y una desviación estándar de 821.1. Ningún caso tenía peso menor a 1500 gramos mientras que dos casos se encontraban entre 1500 y 2000 grs. Se reporto un caso con peso mayor a 2000grs (figura 4). De los factores asociados a candidiasis sistémica reportados en la literatura se encontró en mayor porcentaje la utilización de catéter vascular central (100%) y sonda vesical (100%), la prematurez y el uso de antibióticos de amplio espectro solo se encontró en el 67% de los casos, encontrando un rango de semanas de edad gestacional entre 30.3 y 38 con media de 34 semanas y mediana de 34.5, una desviación estándar de 3.9 semanas (Cuadro 1). La nutrición parenteral solo se utilizo en 33% de los pacientes. No se realizaron cirugías abdominales en ninguno de los casos reportados (Figura 5). Solo dos pacientes tenían sepsis bacteriana previamente documentada, mientras que el otro paciente solo se documento sepsis por *Candida* sp De los tres casos encontrados se reportaron 7, 35 y 72 días de estancia intrahospitalaria. Se encontró una mortalidad del 1.2%, y una letalidad del 33%.

IV. Discusión.

De los estudios revisados en la literatura, se reporta una incidencia de candidiasis sistémica en las unidades de cuidados intensivos neonatales de 3%, con una letalidad de hasta 80%, en el presente estudio la incidencia encontrada fue de solo 2%, con una letalidad del 33%. En el estudio realizado por Baud y Lacaze se estableció a la prematurez y bajo peso al nacer como principal factor de riesgo para adquisición de candidiasis sistémica, en el presente estudio compartió el segundo lugar como factor asociado junto con el uso de ventilación mecánica y utilización de antibióticos de amplio espectro. El presente estudio encontró como principal factor asociado a la adquisición de candidiasis la utilización de catéter vascular central y utilización de sonda urinaria, con una incidencia del 67%, dato similar a lo reportado por Sáenz y Llorenz, con una incidencia de 46% quienes además incluyen la utilización de corticosteroides durante el periodo neonatal como segundo factor de riesgo mas importante con una incidencia de 22%.

Probablemente las diferencias se deban al numero de casos encontrados para este estudio y a las maniobras de invasividad que se puedan llevar a cabo en hospitales de tercer nivel, en comparación con las utilizadas en hospitales de segundo nivel; un ejemplo es que de los pacientes encontrados para nuestro estudio ninguno tuvo cirugía abdominal previa, mientras que en el estudio de Jaraba, se reportan 17% de cirugías abdominales en los pacientes ingresados a su unidad.

En el estudio no se logro identificar especies de *Candida* causantes de sepsis, mientras que en la literatura se reporta a *Candida albicans* como el causante de sepsis en un 60%, lo anterior debido a que en la unidad en estudio no se cuenta con métodos de diagnostico para establecer especies de hongos.

En cuanto a los días de estancia hospitalaria, nuestro rango fue muy amplio dado que uno de los pacientes falleció al séptimo día de estancia, mientras que los otros dos permanecieron hospitalizados por más de 30 días.

Se considera que es importante identificar los factores asociados a la adquisición de candidiasis sistémica en pacientes neonatales para tener presente la sospecha de infección micótica. Identificar los factores de riesgo mediante estudios de causalidad en las unidades de segundo nivel será motivo de futuras investigaciones que pudieran ser de tipo prospectivo y con número de muestra más amplio para decidir que tan necesario es el contar con medios específicos para cultivo de hongos y que tan adecuado es el iniciar una terapéutica profiláctica para mejorar el pronóstico de las infecciones causadas por hongos.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Hidalgo José A., Vazquez José A. Candidiasis. Instant Acces to the mind of Medicine. January 8. 2002.
2. Karl A. Andrutis, Perry J. Riggle, Carol A. Kumamoto, and Saul Tzipori. Intestinal Lesions Associated with Disseminated Candidiasis in an Experimental Animal Model. Journal of Clinical Microbiology, June 2000; 38(6): 2317-2323.
3. Jaraba CS, Jaraba CMP, et al .Estudio prospectivo de sepsis por Candida en el recién nacido. An Esp Pediatr 1998; 48(6):639
4. Kozinn Pj, TashdjianCL, et al, Cutaneus candidiasis in early infancy. Pediatrics 1957; 20:827
5. Baud O, Boithias, C, Lacaze, et al. Maternofetal diseminated candidiasis and high grade prematurity. Arch Pediatr 1997; 4 (4):331.
6. Saenz Llorens X, Castrejon W. María, et al. Sepsis Neonatal. Ed Mc Graw-Hill Interamericana. México DF. 2002. 1ra ed. Pp 103-107.
7. Cloherty JP. Manual de cuidados neonatales. 3ª ed., España: Masson, 1999: 832.
8. González Saldaña Napoleón, et al. Infectología Clínica pediátrica. Ed Trillas. 1998: 556.
9. Shigetoshi Mizutani, Masahiro Endo, Toshiaki Ino-ue, Masahiro Kurasawa, et al. CD4T-Cell-Mediated Resistance to Systemic Murine Candidiasis Induced by a Membrane Fraction of *Candida albicans*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 2000; 44(10): 2653-2658.

10. Margarita Burmester, Christine Pierce, Andy Petros. Disseminated candidiasis after steroid treatment for early neonatal hypotension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Nov 2001; 85:225.
11. Cristiana Fè d'Ostiani, Giuseppe Del Sero, Angela Bacci et al. Dendritic Cells Discriminate between Yeasts and Hyphae of the Fungus *Candida albicans*: Implications for Initiation of T Helper Cell Immunity In Vitro and In Vivo .*The Journal of Experimental Medicine*, May 2000; 191(10):1661-1674.
12. Sena J. Lee, Gloria González-Aseguinolaza, and Michel C. Nussenzweig. Disseminated Candidiasis and Hepatic Malarial Infection in Mannose-Binding-Lectin-A-Deficient Mice. *Molecular and Cellular Biology*. December 2002; 22(23): 8199-8203.
13. Carla Bromuro, Antonella Torosantucci, Paola Chiani, Stefania Conti, Luciano Polonelli, and Antonio Cassone. Interplay between Protective and Inhibitory Antibodies Dictates the Outcome of Experimentally Disseminated Candidiasis in Recipients of a *Candida albicans* Vaccine. *Infection and Immunity*, October 2002; 70(10): 5462-5470
14. Siew Fah Yeo and Brian Wong. Current Status of Nonculture Methods for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2002; 15(3): 465-484.
15. Giulia Morace, Livio Pagano, Maurizio Sanguinetti, Brunella Posteraro, Luca Mele, et al. PCR-Restriction Enzyme Analysis for Detection of *Candida* DNA in Blood from Febrile Patients with Hematological Malignancies. *Journal of Clinical Microbiology*, June 1999; 37(6): 1871-1875.

16. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000 Apr; 30(4): 662-78

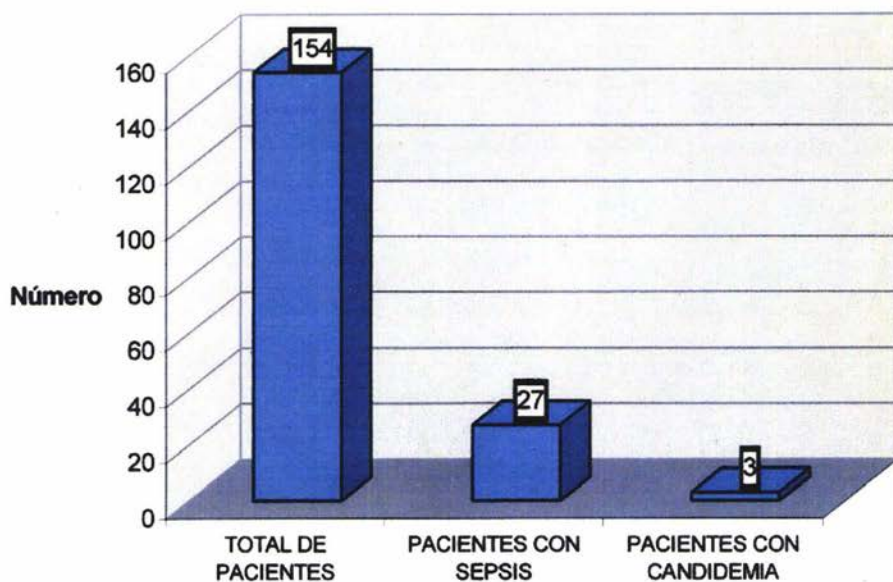
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ANEXOS.

Cuadro 1. Características de la población en estudio

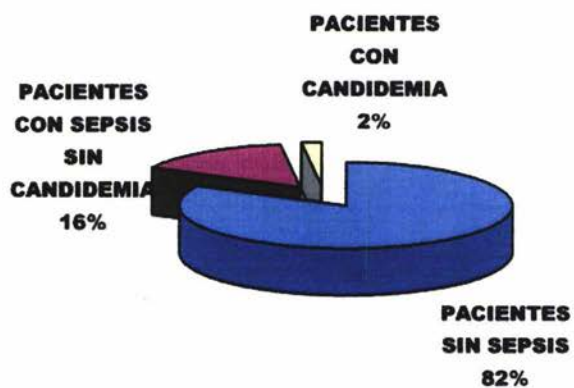
PACIENTE	PESO (gramos)	SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL	DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA
1	1500	30.3	72
2	1980	34.5	35
3	3100	38	7
MEDIA	2008	34	16
MEDIANA	1980	34.5	35
MODA	NO	NO	NO
DESVIACION ESTANDAR	821.1	3.9	32.6
RANGO	1500 a 3100	30.3 a 38	7 a 72

Figura 1. TOTAL DE PACIENTES EN LA UCIN DEL HP IZTAPALAPA DURANTE 2003



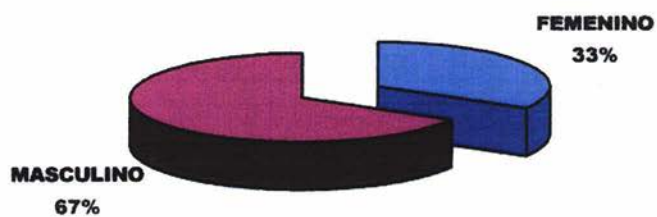
Fuente: Expedientes clínicos Hospital Pediátrico Iztapalpa 2003

Figura 2. PORCENTAJE DE PACIENTES CON SEPSIS



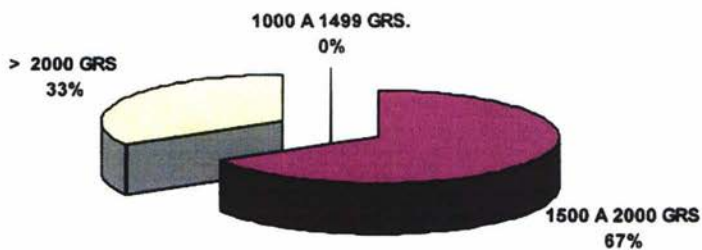
Fuente: Expedientes clínicos Hospital Pediátrico Iztapalpa 2003

Figura 3. PORCENTAJE DE PACIENTES CON CANDIDEMIA POR SEXO



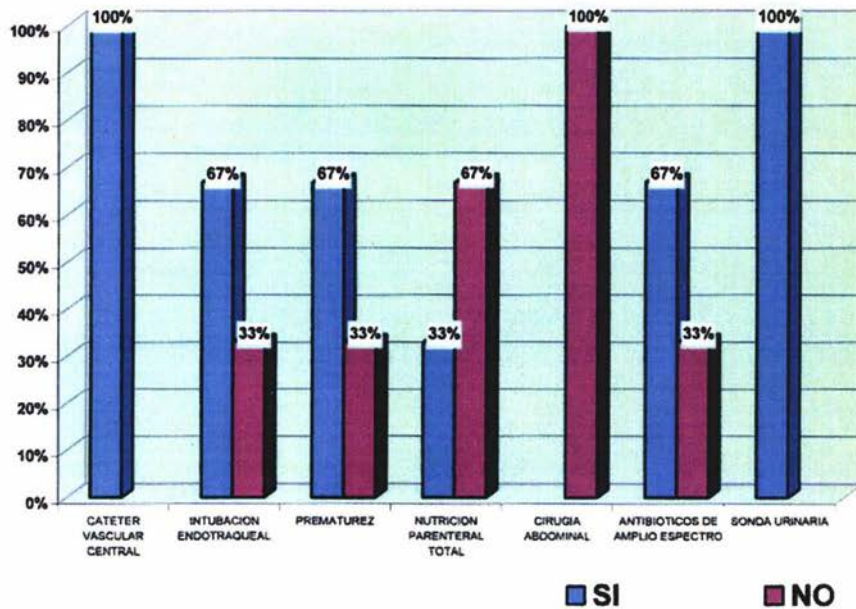
Fuente: Expedientes clínicos Hospital Pediátrico Iztapalapa
2003

FIGURA 4. PORCENTAJE DE PESO AL NACER



Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Neonatología del HP Iztapalapa 2003.

FIGURA 5. FACTORES ASOCIADOS A LA CANDIDIASIS SITEMICA EN PACIENTES DEL A UCIN DEL HP. IZTAPALAPA



Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Neonatología del Hp Iztapalapa 2003.