



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR
CANDIDA SPP EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. CIRO ESDRAS FRANCO ARISTA

HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO DE 2020



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR
CANDIDA SPP EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. CIRO ESDRAS FRANCO ARISTA

DR. JOSE JESUS CONTRERAS SOTO

DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL E
INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE SONORA

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN, CALIDAD Y CAPACITACION DEL
HOSPITAL INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER DEL
ESTADO DE SONORA

DR. GABRIEL HURTADO VALENZUELA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DR. EDGAR ALONSO MONROY ZÚÑIGA
DIRECTOR DE TESIS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
HIPÓTESIS	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
MARCO METODOLÓGICO	10
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIÓN	25
BIBLIOGRAFÍA	26

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo en todo momento.

A mi esposa e hija por su amor y paciencia.

A mis maestros y compañeros, equipo formidable sin igual.

RESUMEN

Introducción: La incidencia de infección neonatal por especies de *Candida* se encuentra en aumento a nivel mundial por los avances en el manejo y tratamiento de pacientes hospitalizados en unidades de atención neonatal. que permiten aumentar la sobrevida en pacientes con edades gestacionales cada vez más tempranas.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo que favorecen la infección por *Candidaspp* en los pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido entre enero de 2013 a diciembre de 2018

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de una serie de casos de pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología con cultivos positivos a *Candidaspp*. Los datos fueron registrados en una hoja de datos de Excel, siendo posteriormente analizados en el paquete estadístico SPSS versión 25.0, empleando estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Resultados: Los principales factores de riesgo encontrados en nuestra población fueron el uso de nutrición parenteral (100%), uso de accesos vasculares centrales (100%), ventilación mecánica (69%), prematurez (66%), uso de antibióticos de amplio espectro (60%) y bajo peso al nacer (42%). La prevalencia fue de 0.4 casos por cada 1,000 ingresos y mortalidad del 1.1 por cada 1,000 ingresos.

Conclusiones: Los factores de riesgo principales involucran en su mayoría factores modificables, relacionados con las infecciones nosocomiales para disminución de la morbimortalidad asociada a las infecciones por *Candida*.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of neonatal infection by *Candida* species is increasing worldwide due to advances in the management and treatment of hospitalized patients in neonatal care units, which allow increased survival in patients with increasingly early gestational ages.

Objective: To identify the risk factors that favor *Candida spp* infection in patients hospitalized in the neonatology service of the Children's Hospital of the State of Sonora in the period from January 2013 to December 2018

Methodology: A retrospective, descriptive and observational study of a series of cases of patients hospitalized in the neonatology department with positive cultures to *Candida spp*. The data were recorded in an Excel data sheet, being subsequently analyzed in the statistical package SPSS version 25.0, using descriptive statistics with frequencies and percentages for qualitative variables.

Results: The main risk factors found in our population were the use of parenteral nutrition (100%), use of central vascular accesses (100%), mechanical ventilation (69%), prematurity (66%), use of broad antibiotics spectrum (60%) and low birth weight (42%). The prevalence was 0.4 cases per 1,000 admissions and mortality rate was 1.1 cases per 1,000 admissions.

Conclusions: The main risk factors mostly involve modifiable factors, related to nosocomial infections to decrease the morbidity and mortality associated with *Candida* infections.

INTRODUCCIÓN

Múltiples especies de *Candida* son comensales y colonizan la piel y las superficies mucosas de los humanos. Los pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos son más proclives a desarrollar infecciones por *Candida*, tanto superficiales como aquellas que ponen en peligro la vida. *C. albicans* es la causa predominante de infecciones fúngicas invasivas y representa un serio problema de salud pública que en los últimos años ha incrementado su impacto clínico y económico debido a las altas tasas de mortalidad y al consecuente aumento en los costos y tiempos de estancia hospitalaria.

Dentro de múltiples estudios epidemiológicos, se observa que *C. albicans* es la especie que se aísla con mayor frecuencia en los casos de infecciones invasivas, sin embargo la incidencia de especies no *albicans* se encuentra en incremento. Este cambio en el comportamiento epidemiológico puede estar asociado con enfermedades que condicionen diversos grados de inmunosupresión, prematuridad y exposición a antibióticos de amplio espectro.

MARCO TEÓRICO

La candidiasis neonatal representa un serio problema de salud en las unidades de cuidados intensivos neonatales debido a que se asocia de manera significativa a una elevada morbilidad y mortalidad. La incidencia de infecciones invasivas por *Candida* ha mostrado un incremento debido primordialmente a que los avances en el manejo del paciente prematuro con muy bajo peso al nacer han incrementado las tasas de supervivencia.³

Las infecciones invasivas se presentan en dos grupos de pacientes: el prematuro con muy bajo peso al nacer (<1000 g) y el paciente con patología gastrointestinal compleja (gastrosquisis, enterocolitis necrosante). Hasta un 90% de los casos tienen como etiología a *C. albicans* y *C. parapsilosis* en centros que no utilizan esquemas antifúngicos profilácticos. En contraparte, en las instituciones en las que se utiliza profilaxis, las infecciones se deben en su mayoría a cepas no *albicans*.¹⁶ Aunque existe variación entre la incidencia reportada entre diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales, uno de los estudios más extensos llevado a cabo en 128 hospitales en Estados Unidos de 1995 a 2004, mostró que en pacientes menores de 1000 g la tasa fue de 7.5%, de 1001 a 1500 g, 1.3%, de 1501 a 2500 g, 0.3% y en pacientes de más de 2501 g, tan solo de 0.2%. Se observa un incremento en la incidencia a menor edad gestacional desde un 3% a las 28 semanas hasta un 24% a las 23 semanas de gestación.⁴

Los datos epidemiológicos sobre candidemia en países de Latinoamérica son escasos sin embargo en un estudio prospectivo realizado en 23 hospitales, donde el 29% de los aislamientos se produjeron en neonatos, con una mediana de edad a la presentación de la candidemia de 16 días. Se aisló principalmente *C. albicans* (44%), *C. parapsilosis* (27%), *C. tropicalis* (15%) y *C. guilliermondii* (5%).⁵

En México, el Instituto Nacional de Perinatología, analizó de 2002 a 2006, las infecciones micóticas invasivas en neonatos encontrando predominio de *C. albicans* (40 %), seguida de *C. parapsilosis* (22 %) y las especies no albicans fueron responsables de 60% de las infecciones.⁶

En el estudio de vigilancia internacional de *Candida* y *Aspergillus* de 2003 se incluyeron 336 cepas de varios países de América Latina, de las cuales 36.5 % correspondió a *Candida albicans*, seguida de *Candida parapsilosis* (26.4 %).⁷

Desde el punto de vista de neonatología es importante destacar que la colonización por *Candida* también puede ser adquirida de manera horizontal por medio de la atención sanitaria. En un estudio en el que se buscaron datos de colonización en unidades de cuidados intensivos neonatales, las especies de *Candida* fueron aisladas en las manos del 30% de los trabajadores al cuidado de los pacientes, destacando que las cepas aisladas fueron en su mayoría de *C. parapsilosis* (19%) en contraste con los resultados que arrojaban que la cepa prevalente en pacientes se trataba de *C. albicans* (14%). Se encontró así mismo que en una jornada laboral de 12 horas se realizaban un promedio de 30 intervenciones que requerían la manipulación directa del paciente, esto debido a que por lo general dichos pacientes presentaban un estado de gravedad que ameritaba dicho manejo, incrementando de esta manera el riesgo de colonización.^{8,9}

Se podría pensar que debido a que se trata de un hongo, las levaduras de *Candida* podrían colonizar el entorno abiótico del paciente, constituyendo este un factor para la colonización del paciente, sin embargo estudios han demostrado que no ha sido posible aislar cepas viables

de incubadoras, lavamanos, llaves de suministro de agua, bombas de infusión, ventiladores, leche materna ordeñada o de cunas de calor radiante.¹⁰

A nivel gastrointestinal la microflora juega un rol importante en la colonización e infección debido a que se ha comprobado que la adherencia de *Candida* a la mucosa oral de los neonatos pretérmino se encuentra aumentada. Esto se explica porque una flora normal inhibe el crecimiento de *Candida* al existir una competencia por sitios de adherencia o por nutrientes. En conjunto con un sistema inmune funcional, la presencia de flora gastrointestinal intacta es imprescindible para evitar el proceso de colonización.^{11 12}

A pesar de que la colonización gastrointestinal y cutánea son más comunes y además preceden a la colonización del tracto respiratorio, la presencia de cepas viables en la vía aérea constituye mayor riesgo de desarrollar un proceso infeccioso. Se ha encontrado que la colonización endotraqueal en población pediátrica, aumenta hasta seis veces el riesgo de desarrollar candidemia.¹⁰

Si los factores de riesgo se analizan por cepa, encontramos que los accesos venosos centrales, nacimiento por parto, uso de antibióticos de amplio espectro son factores de riesgo para infección por *C. albicans*, mientras que el uso de antagonistas H₂, uso de antibióticos de amplio espectro, accesos venosos centrales, nutrición parenteral total son factores de riesgo para infección por *C. parapsilosis*. Tratándose de *C. glabrata*, su presencia se asoció con enfermedad gastrointestinal, exposición a fluconazol o antibióticos, hospitalización prolongada e infección por otras cepas de hongos. Para *C. tropicalis* se encontró que lesiones de la mucosa gastrointestinal, uso de antibióticos, neutropenia y nutrición parenteral aumentaron el riesgo de sepsis por esta cepa.⁸⁹

Dentro de los antibióticos más asociados al desarrollo de infección por *Candida*, encontramos que las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los carbapenémicos se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollo de candidemia. Otros medicamentos que aumentan el riesgo de infección fúngica son los antagonistas H₂ y los corticoesteroides en la etapa postnatal.^{13 14}

Cuando se trata de infecciones invasivas en neonatos, el espectro de manifestaciones se comporta de manera semejante al de la sepsis bacteriana pudiendo cursar con fiebre intermitente hasta choque séptico y disfunción orgánica múltiple. Manifestaciones adicionales pueden presentarse como resultado de la diseminación hematógena a sitios como sistema nervioso central, pulmones y riñones, aunque en pacientes con candidemia dentro de las manifestaciones podemos encontrar trombocitopenia, apneas, bradicardia, aumento en los requerimientos de oxígeno, letargo e hipotonía, hipotensión, hiperglicemia, leucocitosis mayor a 20,000, neutropenia, distensión abdominal y hematoquecia. Sin embargo, para cuando la infección invasiva es notoria clínicamente, los microorganismos se han diseminado por vía hematógena, urinaria o por líquido cefalorraquídeo hacia otros fluidos, tejidos y órganos.^{19 20}

Las especies de *Candida* pueden causar endocarditis, endoftalmitis, dermatitis, peritonitis, osteomielitis, artritis séptica y abscesos a nivel de sistema nervioso central, hígado, riñones, piel, intestinos y peritoneo. Revisiones de casos de infecciones invasivas en neonatos reportan afectación con predominio en huesos y articulaciones, seguido del ojo, pulmón, corazón y peritoneo aunque en publicaciones más recientes se ha observado que existe una tendencia a la disminución de la afectación de órgano blanco pues han mejorado las técnicas diagnósticas en

comparación a las primeras revisiones la mayoría de los diagnósticos se hacían de manera tardía o en autopsias¹⁵.

El cultivo de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y líquido peritoneal o cualquier otro líquido corporal estéril es el mejor método para el diagnóstico de infecciones invasivas por *Candida*. Los cultivos en medios estándar se utilizan con la finalidad de aislar el microorganismo para su posterior identificación a nivel de especie. Existen medios selectivos, como CHROMagarCandida, que posibilita la detección de la presencia de varias especies de *Candida* en la muestra.

La visualización directa de las levaduras y las pseudohifas por medio de tinciones específicas para hongos, es suficiente para elaborar el diagnóstico de la candidiasis.³

La reacción de polimerasa en cadena permite la detección de RNA ribosomal y en pacientes con muy bajo peso al nacer ha mostrado avances promisorios sin embargo aún requiere mayor estudio.⁷

Se cuenta así mismo con marcadores inmunológicos, bioquímicos y moleculares que están siendo evaluados para el diagnóstico y seguimiento de la respuesta al tratamiento entre los cuales se encuentra el β -glucano y mananosa de la pared celular, anticuerpos antiCandida, D-arabinitol, y la quitinasintasa fúngica, sin embargo su uso en neonatos no ha sido avalado.²⁰

Las infecciones invasivas requieren de un tratamiento sistémico cuya elección depende del tipo de infección y la especie responsable de la misma. El fluconazol es un fármaco eficaz cuando se administra por vía intravenosa en el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos. Los pacientes que sufren una candidemia durante la profilaxis con fluconazol en casos de resistencia a fluconazoles necesario el manejo con anfotericina B o una equinocandina (anidulafungina, caspofungina o micafungina).¹⁴

En las situaciones clínicas en las que *C. glabrata* o *C. krusei* podrían estar implicadas en la etiología de la infección (p. ej., tratamiento/profilaxis previa con fluconazol o una situación endémica), se recomienda un tratamiento inicial con caspofungina o una formulación de anfotericina B, que se sustituirá por fluconazol (menor toxicidad que anfotericina B, menor coste y disponibilidad oral en comparación con la caspofungina) en función de la identificación final de la especie implicada y los resultados de las pruebas de sensibilidad. En todos los casos se debe tratar de eliminar el foco de la infección, por lo que se deberían retirar los catéteres vasculares, drenar los abscesos y eliminar cualquier material implantado portador de una posible contaminación. Al igual que sucede en la mayoría de los procesos infecciosos, la prevención es preferible al tratamiento de una infección establecida por *Candida*. Como se determinó en el apartado de factores de riesgo es preciso evitar los antimicrobianos de amplio espectro en la medida de lo posible, manipular con técnicas adecuadas los accesos venosos y cumplir de forma rigurosa la normativa de control de infecciones nosocomiales. Se ha comprobado que la disminución de la colonización asociada a la profilaxis con fluconazol es eficaz cuando se emplea en grupos específicos de alto riesgo. Sin embargo, los esquemas de profilaxis conllevan el riesgo de la proliferación de cepas resistentes, aunque en los grupos de alto riesgo el beneficio es mayor a este riesgo.²¹

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo que influyen en la colonización por *Candidaspp* de pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora?

HIPÓTESIS

La epidemiología de la candidiasis sistémica en los servicios de neonatología a nivel mundial ha presentado cambios debido a los avances tecnológicos que han permitido aumentar la sobrevivencia del recién nacido, sobre todo en neonatos prematuros, por lo que se vuelve necesario conocer la conducta de las cepas de *Candidaspp* prevalentes en nuestro hospital y su impacto en el manejo y pronóstico de dichos pacientes. Se estima que habrá una prevalencia inversamente proporcional a la edad gestacional de los pacientes con cultivos positivos, que prevalecerán las especies de *Candidaalbicans* ya que en nuestro hospital no se utilizan esquemas profilácticos y que como principales factores de riesgo tendremos la prematuridad, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, uso de catéter venoso central, intubación, y la larga estancia hospitalaria.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo que favorecen la infección por *Candidaspp* en los pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar factores de riesgo para la colonización de pacientes
2. Determinar la tasa de prevalencia de pacientes con cultivos positivos a *Candidaspp*
3. Determinar la tasa de mortalidad en pacientes con infección por *Candidaspp*

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por especies de *Candidaspp* son la cuarta causa más común de infección nosocomial, solo por detrás de las infecciones causadas por bacterias gramnegativas y grampositivas y así mismo son la primera causa entre las infecciones fúngicas en pacientes hospitalizados¹. Particularmente se han identificado grupos de riesgo tales como los recién nacidos con peso menor a 1000 g en los que hasta un 8% desarrollará candidemia en los que la mortalidad asciende hasta un 30%².

La importancia de las infecciones nosocomiales por *Candida* no solo radica en su elevada mortalidad en grupos de riesgo, sino que es importante causa de morbilidad pues en los recién nacidos que sobreviven a dicha infección son frecuentes las secuelas a nivel neurológico, entre las que se incluyen parálisis cerebral, ceguera, hipoacusia, déficit cognitivo y leucomalacia periventricular³.

La candidemia neonatal frecuentemente complica la evolución clínica de recién nacidos pretérmino, primordialmente aquellos con patología agregada por lo que existe una tendencia al uso de fluconazol como profilaxis para la infección sistémica por *Candida*, sin embargo, es importante considerar que su uso se justifica con base en los guías internacionales actuales en

las cuales el criterio principal es la incidencia propia de la unidad en donde se encuentre hospitalizado el paciente.

JUSTIFICACIÓN

Dada la importante morbilidad y mortalidad de las infecciones nosocomiales por especies de *Cándida* en la población neonatal, es importante identificar su comportamiento epidemiológico en la unidad de cuidados intensivos neonatales de este hospital, permitiendo conocer los factores que contribuyen a su desarrollo contrastando lo descrito en estudios internacionales para aplicación de medidas preventivas y/o terapéuticas en nuestra unidad.

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo y observacional de una serie de casos de pacientes con cultivos positivos a *Candidaspp* en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2018

Sujeto de estudio: Pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología con diagnóstico confirmado por cultivo de candidiasis sistémica con o sin repercusión sistémica

Lugar de estudio: Archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora

Criterios de inclusión

- Pacientes a quienes durante su estancia en el servicio de neonatología en el periodo de estudio se les aisló *Candidaspp* en algún líquido corporal o muestra de tejido estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, médula ósea o muestra de biopsia)
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes que completaron su estancia hospitalaria en la unidad

Criterios de exclusión

- Pacientes en quienes se aisló *CandidaSpp* en muestras o sitios diferentes
- Pacientes con cultivos tomados en otros servicios
- Reporte de cultivos en donde no se especifica sitio de toma de muestra

Variables

Variable	Concepto	Medición	Tipo
Edad Gestacional	La edad gestacional se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstruación hasta el día de nacimiento	Semanas de gestación al nacimiento	Cuantitativa
Sexo	Condición orgánica que distingue a un hombre de una mujer	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Colonización	Acción por la cual los microorganismos se asientan establemente en un nuevo nicho biológico.	Presente o ausente	Cualitativa Nominal
Agente etiológico	Patógeno aislado en fluidos corporales normalmente estériles o sitio no habitual	Candidaspp	Cualitativa nominal
Sensibilidad antimicrobiana	Determinación de efectividad de un medicamento contra el agente patógeno aislado a través de un antibiograma	Presente o ausente	Cualitativa Nominal
Antibióticos de amplio espectro	Antibiótico que actúa tanto contra bacterias grampositivas como gramnegativas	Presente o ausente	Cualitativa Nominal
Catéter venoso central	Acceso vascular que desemboca a nivel del corazón y que se utiliza para la administración de derivados hemáticos, medicamentos, nutrición parenteral y aminos vasoactivas	Presente o ausente	Cualitativa Nominal

Mortalidad	Es la proporción de personas que mueren por una enfermedad entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados.	Proporción	Cuantitativa
------------	--	------------	--------------

Instrumento de investigación

- Cédula de recolección de datos

Descripción

- Cédula que contiene las variables relacionadas con la investigación

Validación

- No requiere

Aplicación

- A cargo del investigador

Análisis de datos

- Se empleó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Los datos fueron capturados en el paquete estadístico SPSS versión 25.0

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

La partida presupuestal respecto a equipamiento, servicios y bienes fue cubierta por el investigador principal. Se hace desglose presupuestal de la investigación.

Desglose presupuestal			
	Valor unitario	Unidades	Total
Equipamiento, servicio y bienes			
Laptop Toshiba Satellite	\$8000.00	1	\$10000.00
Impresora Canon	\$1700.00	1	\$1700.00
Hojas blancas	\$0.10	1500	\$50.00
Copias fotostáticas	\$1.00	100	\$100.00
Bolígrafos	\$10.00	10	\$100.00
Corrector	\$30.00	2	\$60.00
Carpetas	\$3.00	5	\$15.00
Total			12,025.00

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación del Hospital infantil e Integral de la mujer del Estado de Sonora. El proyecto se ajustó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a la Declaración de Helsinki adoptada en junio de 1964, apegada a las normativas y demás relativas a estudios sobre seres humanos.

Los autores se comprometen a mantener el anonimato de los pacientes, así como de los médicos tratantes.

Calendario de actividades

	Julio-Dic 2018	Enero – Abril 2019	Mayo 2019
Elaboración de protocolo	x		
Registro de protocolo y autorización del comité de ética	x		
Aplicación de protocolo		x	
Recolección de datos		x	
Análisis Resultados			x

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron un total de 8064 ingresos al servicio de neonatología, de los cuales se encontró en los registros del departamento de microbiología un total de 64 pacientes con cultivos positivos para especie de *Candida*, de los cuales se excluyeron 31 expedientes pues se encontraban incompletos. Se encontró una prevalencia de 0.4 casos por cada 1,000 ingresos.

De estos 33 casos 24 pacientes egresaron por mejoría (72.7%) y 9 (27.2%) por defunción. Se encontró una tasa de mortalidad de 1.1 por cada 1,000 ingresos.

Motivo de egreso		
	Número de casos (n=33)	%
Mejoría	24	72.7
Defunción	9	27.2

Cuadro 1

Del total de pacientes, 21 correspondieron al sexo masculino (63.6%) y 12 al femenino (36.3%) generando una relación hombre:mujer de 1.7:1

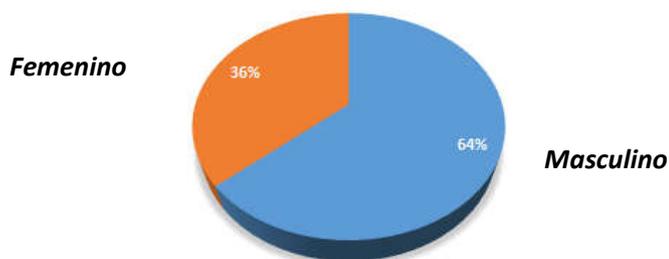


Figura 1

De los 33 casos reportados se encontró que 22 pacientes (66.6%) eran prematuros. Según su clasificación se encontraron 16 muy prematuros (72%), 3 prematuros moderados (14%) y 3 prematuros tardíos (14%).

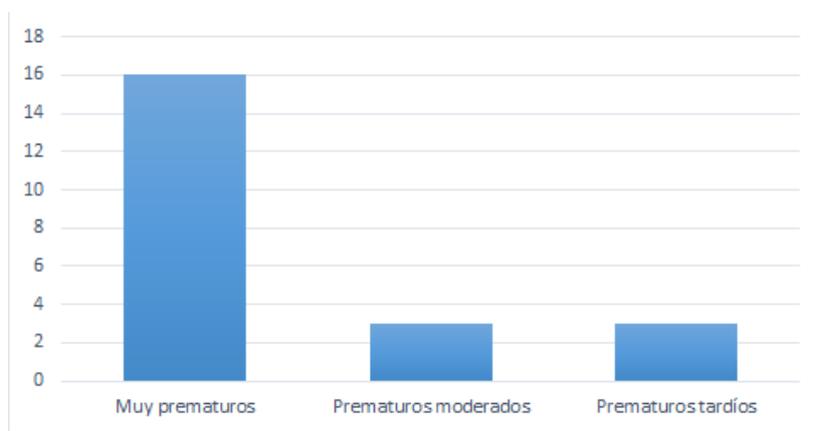


Figura 2

Grado de prematurez

Se encuentran diez pacientes de término (30.3%) y un paciente posttérmino (3%). La media en la edad gestacional fue de 33 ± 4 semanas.

En cuanto al peso encontramos que 14 pacientes (42.4%) presentaron muy bajo peso al nacer, 8 pacientes (24.2%) presentaron bajo peso al nacer y 11 pacientes (33.3%) presentaron peso adecuado al nacimiento.

La totalidad de los pacientes en nuestra muestra requirió de apoyo nutricional vía parenteral. En cuanto a la duración de la nutrición por esta vía en 3 (9%) de ellos fue por menos de siete días y 30 (90.9%) durante más de siete días.

La asistencia mecánica ventilatoria fue requerida en 23 pacientes (69.6%) y 10 pacientes (30.3%) no la requirieron. El periodo por el cual dicho apoyo ventilatorio se utilizó fue mayor a siete días en 17 pacientes y menos de siete días en 6 pacientes.

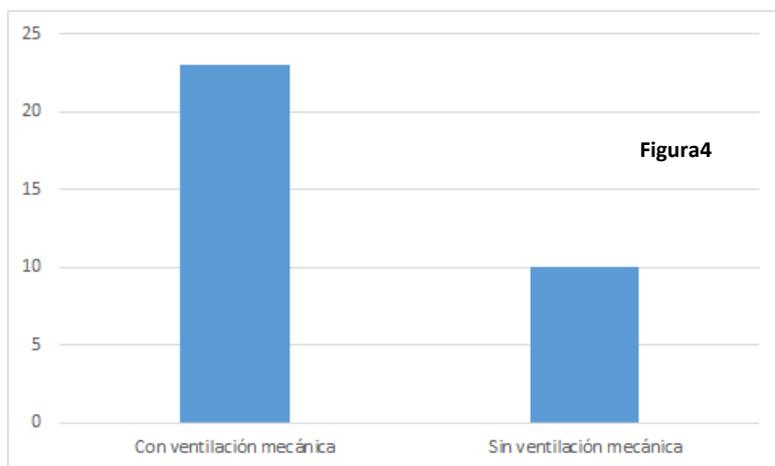


Figura 3

De los 33 casos con cultivo positivo para *Candidaspp* reportados, durante su estancia ocho pacientes (24.2%) habían recibido previamente un solo esquema antibiótico, 20 de ellos (60.6%) con dos esquemas antibióticos, y 5 casos (15.1%) recibieron manejo con tres esquemas antibióticos.

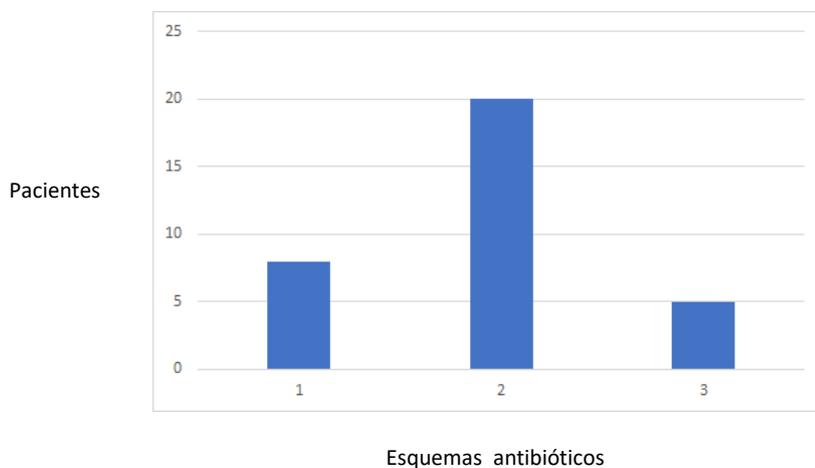


Figura 4

En cuanto a accesos vasculares a lo largo de su estancia hospitalaria 26 casos cursaron con manejo a través de catéter umbilical venoso, 19 pacientes con catéter umbilical arterial y 31 pacientes se manejaron con acceso vascular venoso central.

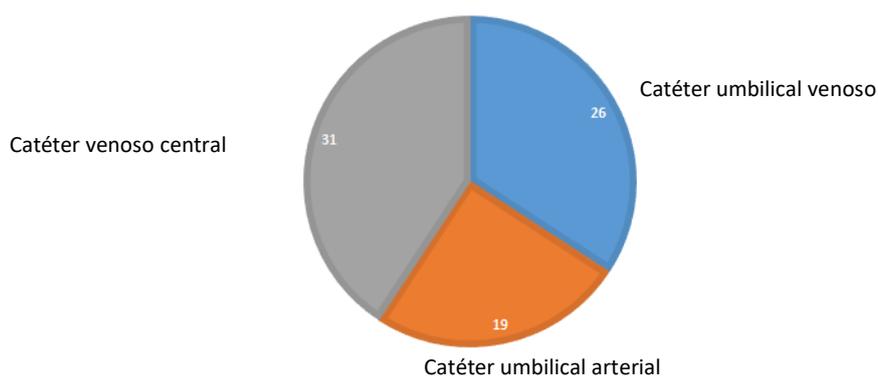


Figura 5

Del total de cultivos reportados encontramos que la identificación bacteriológica de *Cándida* Spp. fue por medio de hemocultivo central en 19 pacientes (57.5%), hemocultivo periférico en 10 pacientes (30.3%) y urocultivo en 4 pacientes (12.1%).

Las especies de *Candida* aisladas se muestran en la siguiente figura, conforme a su medio de obtención.

Especie	Hemocultivo central	Hemocultivo periférico	Urocultivo	Total (%)
<i>C. albicans</i>	10	5	2	17 (51.5)
<i>C. famata</i>	3	2	2	7 (21.2)
<i>C. parapsilosis</i>	3	2	0	5 (15.2)
<i>C. glabrata</i>	2	0	0	2 (6)
<i>C. tropicalis</i>	1	1	0	2 (6)

Cuadro 2

El tiempo de hospitalización al momento de la toma de la muestra fue igual o mayor a 5 semanas en 13 casos (39.4%), 4 semanas en 12 casos (36.4%), 3 semanas en 5 casos (15.1%) y de 2 semanas en 3 casos (9%)

Tiempo de estancia	Frecuencia (%)
≥ 5 semanas	13 (39.4)
4 semanas	12 (36.4)
3 semanas	5 (15.1)
2 semanas	3 (9%)

Cuadro 3

Tiempo de estancia al momento de toma de cultivo

En cuanto a las características de los pacientes fallecidos se encontró que uno (11.1%) presentó patología quirúrgica (malformación anorrectal), tres pacientes (33.3%) cursaron con una sepsis tardía (44.4%), cuatro pacientes (44.4%) presentaron neumonía nosocomial y uno (11.1%) cursó con enterocolitis necrotizante.

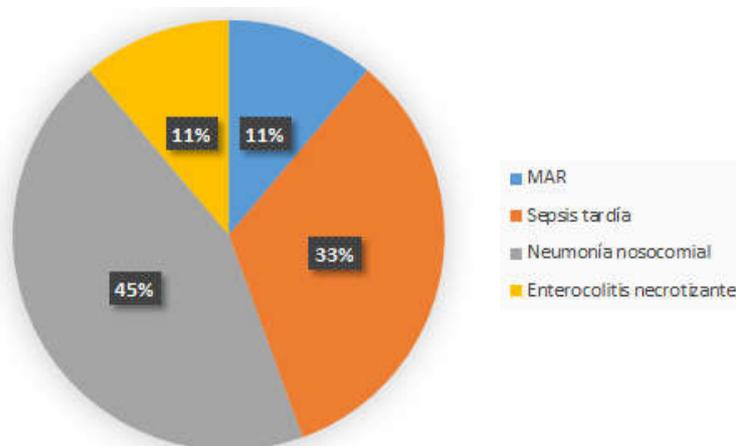


Figura 6

DISCUSIÓN

La presente investigación evidencia el comportamiento epidemiológico de las especies de *Candida* aisladas de pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología de un hospital pediátrico por un periodo de 5 años. Las infecciones neonatales por especies de *Candida* han pasado de ser de relevancia epidemiológica debido a que recientes estudios las sitúan como la segunda causa de infección nosocomial en neonatos de muy bajo peso al nacer²².

La candidemia es un problema que predomina en neonatos en condición crítica, en nuestra unidad con una prevalencia de 0.4%, lo cual es menor a lo descrito en estudios europeos en los cuales se refiere una incidencia de entre 1.1 y 1.3%, sin embargo más acorde con la estadística en países de América en los cuales se describe una incidencia entre el 0.4 y 1.6%, aunque es importante destacar que dicha incidencia se eleva significativamente en países asiáticos, reportándose incidencias de hasta 7%, lo que nos refleja que hay un impacto significativo en las prácticas sanitarias propias de cada región geográfica así como las características de los manejos y aquellas inherentes a los propios pacientes, tales como mayor presencia de factores de riesgo^{23, 24}.

En lo que concierne a la prevalencia de las distintas cepas de *Candida*, se aislaron 5 especies (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*). Con un predominio de especies *albicans* con un 51.5%. Generalmente las especies *albicans* predominan en reportes de Europa y así como en Norteamérica y Sudamérica, con predominio de las especies no *albicans* en regiones de Asia sin embargo hay estudios realizados en centros nacionales que

corroboran un cambio en el predominio que antes existía de las cepas albicans, debido entre otras causas al uso de antifúngicos como profilaxis. Dentro de las especies no albicans es de destacar que en nuestra unidad predomina *C. famata* con un 21.2% contrario al predominio descrito en la literatura de *C. parapsilosis*. Se ha descrito por Caballero y Cols en 2014 colonización por *C. famata* en unidades de cuidados intensivos neonatales en barandales, cintas métricas y manos del personal aunque con una baja prevalencia en comparación con especies albicans y manteniendo menor presencia así mismo que otras especies no albicans. Se describe baja mortalidad (10%), asociándose como el resto de especies de candida a uso de antibióticos de amplio espectro.

Conforme a lo descrito en estudios realizados previamente, no encontramos resistencias a fluconazol ni a anfotericina B, antifúngicos que se consideran de primera línea para la profilaxis y tratamiento de candidemias en pacientes neonatales para los cuales se realizan estudios de sensibilidad en nuestro hospital.

En lo concerniente a los factores de riesgo presentes en nuestra unidad encontramos que un 66% de los pacientes eran prematuros, de los cuales 16 (72%) correspondieron a pacientes con edades gestacionales comprendidas entre las 28 y 31.6 semanas de gestación, siendo este grupo el de menor edad gestacional. No encontramos prematuros extremos (< 28 semanas de gestación) en nuestra población, debido a la elevada morbimortalidad de este tipo de pacientes en el servicio lo que impide estancias prolongadas en donde se pueda corroborar colonización y/o infección con repercusión sistémica. A nivel nacional Reyna y cols. reportan edades gestacionales medias de 30 semanas de gestación en neonatos con colonización y/o infección

sistémica por *Candida*. En nuestra unidad obtuvimos una edad gestacional media de 33 semanas, levemente mayor a lo descrito.

Otro factor importante cuya predisposición a las fungemias está bien descrita es el peso al nacimiento. Conforme a lo esperado y a lo descrito en la literatura mundial, encontramos en nuestra población un peso medio de 1851 gramos, encontrando a 14 pacientes (42%) con muy bajo peso al nacer, destacando que no contamos en nuestra muestra con prematuros extremos.

La nutrición parenteral fue requerida en el 100% de los pacientes para su manejo. El 90% se mantuvo con este régimen de alimentación por más de una semana previo al aislamiento de especies de *Candida*. Al momento no hay estudios de colonización en personal del servicio de neonatología, sin embargo es importante considerar que la administración de nutrición parenteral requiere la manipulación directa de una vía central cada 24 horas por lo que realizar estudios de colonización en personal nos permitiría realizar una diferenciación entre la influencia que tiene el procedimiento de conexión y administración de dicha nutrición y la que ejerce la preparación misma sobre la microbiota de las líneas centrales requeridas para su aplicación al manejo del paciente.

De acuerdo a Kuhn y cols, la principal cepa asociada a la nutrición parenteral es *C. parapsilosis* sin embargo en nuestra población encontramos que de los pacientes que se encontraban con nutrición parenteral al momento de la toma de muestra para cultivo, *C. albicans* fue la cepa aislada más frecuentemente.²⁶

Dadas las condiciones de prematuridad de la mayor parte de los pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología, la intubación orotraqueal con soporte ventilatorio mecánico se vuelve indispensable para el manejo de estos pacientes, encontrando en nuestra población este factor de riesgo para infecciones por *Candida* en un 69% del total de la muestra. En este tipo de pacientes encontramos mayor presencia de *C.albicans* aunque en la literatura no hay una descripción de una asociación de la ventilación mecánica con esta cepa en particular. Es importante señalar que dada la condición crítica del paciente hospitalizado en una terapia intensiva es necesaria de manera ocasional su movilización produciendo una exposición a eventos adversos a nivel de vía aérea tales como extubaciones accidentales, lo que obliga a una nueva intubación, con el consecuente aumento en el riesgo de infecciones nosocomiales bacterianas así como desde luego fúngicas.

Se ha documentado que la vía aérea es colonizada por especies de *Candida* tan solo dos días después de haberse realizado intubación orotraqueal, ocurriendo esto por medio de diseminación hematológica o microaspiración de colonias de origen orofaríngeo y gástrico.²⁷

Destaca que de las causas de defunción de cuatro pacientes se encuentran precisamente neumonías de origen nosocomial, aunque sí bien no hubo en ese momento participación de cepas de *Candida* identificadas en el proceso neumónico.

Se identifica así mismo una elevada tasa de uso de antibióticos de amplio espectro en pacientes colonizados y/o con infección sistémica por *Candida* siendo en nuestra muestra de 75%, aun si bien el resto de los pacientes también recibieron solamente esquemas a base de

ampicilina y amikacina, es innegable que los esquemas antibióticos de amplio espectro crean las condiciones a nivel de la microbiota que son favorables para la colonización por especies de *Candida*, Reyna y cols reportan en el Instituto Nacional de Perinatología que hasta el 87% de sus pacientes colonizados por *Candida* tienen antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro. En nuestra muestra se observó uso de cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos y glucopéptidos principalmente.

El 100% de la muestra precisó de uso de acceso venoso central, ya sea por vía subclavia, yugular percutánea y/o umbilical. Las indicaciones principales para su colocación fueron la administración de nutrición parenteral, de esquemas de antimicrobianos y uso de aminas vasoactivas ante inestabilidad hemodinámica secundaria a sepsis.

El tiempo prolongado de hospitalización fue factor importante considerando que el 39% de los pacientes requirió 5 semanas o más de estancia para mostrar cultivos con desarrollo de *Candida*. La literatura indica que se requieren tan solo dos días de estancia en una unidad de cuidados intensivos para llevarse a cabo la colonización de pacientes por especies de *Candida* sin embargo el punto de corte en donde se observa aumento de la mortalidad es a partir de los 14 días de estancia, mostrando hasta un 93% de mortalidad en estos pacientes.²⁸

CONCLUSIÓN

Con la mejora de las técnicas de manejo y tratamiento de los pacientes recién nacidos prematuros ha aumentado la sobrevivencia de los mismos, lo que ha prolongado sus estancias hospitalarias y por ende, aumentado el tiempo en que estos requieren de procedimientos invasivos que se vuelven en sí mismos un factor de riesgo para colonización por *Candida* en pacientes con comorbilidades.

Encontramos una prevalencia de *Candida* spp acorde a la literatura para países latinoamericanos con una tasa de mortalidad moderada. Los principales factores de riesgo encontrados en nuestra población fueron la prematuridad, bajo peso al nacer, uso de nutrición parenteral, intubación orotraqueal, uso de antibióticos de amplio espectro, estancia hospitalaria mayor a 14 días y uso de accesos vasculares centrales. No se encontró relación con malformaciones congénitas o cirugía abdominal.

La mayor parte de las causas predisponentes para colonización por *Candida* encontradas en nuestro estudio son de carácter modificable, por lo que se recalca la importancia de la aplicación de medidas enfocadas a la prevención de infecciones nosocomiales entre el personal médico y de enfermería que laboran en el servicio de neonatología, tales como lavado de manos que influye directamente en la diseminación de infecciones vía catéteres centrales y/o nutriciones parenterales así como también en el procedimiento de intubación orotraqueal. Se requiere así mismo mayor control sobre el uso de antibióticos para evitar su uso indiscriminado, favoreciendo de esta manera alteraciones en la microbiota que facilitan la colonización de pacientes por especies de *Candida*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan SP, Liu Z, et al. Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory based surveillance study. *ClinMicrobiol Infect.* 2015;21:946–53
2. D. Testoni, M. Hayashi, M. Cohen-Wolkowicz et al., Late-onset bloodstream infections in hospitalized term infants, *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014, vol. 33, no. 9, pp. 920–923
3. Kelly M, Benjamin D, Smith P. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants, *Clinics in perinatology*, 2015 vol. 42, no. 1, pp. 17–105
4. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, et al. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006;117:1680–7.
5. Santolaya ME, Queiroz-Tellez F, Nucci M. Epidemiology of candidemia in children from Latin America: A key step required to improve disease outcome. En: Libro de resúmenes XXIX Congreso Chileno de Infectología; 2012
6. Reyna FJ, Fragoso DA, Ortiz IF, Soriano BD, Bermúdez G, Plazola CN. Epidemiología hospitalaria de candidiasis en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de 5 años. *EnfInfMicrobiol.* 2007;27(4):110-3.
7. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2003). *J ClinMicrobiol.* 2006;44(5):1782-7.

8. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119–24.
9. Cohen B, Saiman L, Cimiotti J, et al. Factors associated with hand hygiene practices in two neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:494–9.
10. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638–80
11. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole resistant *Candida* species. *Pediatrics* 2008;121:703–10.
12. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. 1998; *Pediatr Infect Dis J*;17:504–8
13. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:543–7
14. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:717–22
15. Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ, et al. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634–40.
16. Huang YC, Li CC, Lin TY, et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:819–22.

17. Saxen H, Virtanen M, Carlson P, et al. Neonatal *Candida parapsilosis* outbreak with a high case fatality rate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:776–81
18. Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, et al. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:733–7
19. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319–24
20. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010;126:e865–73
21. Kuhn, D. M., George, T., Chandra, J., Mukherjee, P. K. & Ghannoum, M. A. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. 2002; *Antimicrob Agents Chemother* 46, 1773–1780
22. Kim S.-K., El Bissati K., and Mamoun C. B. Amino acids mediate colony and cell differentiation in the fungal pathogen *Candida parapsilosis*, 2006 *Microbiology*, vol. 152, no. 10, pp. 2885–2894
23. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24, 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309–17.
24. J. A. Robinson, H. D. Pham, B. T. Bloom, and R. R. Wittler, Risk factors for persistent candidemia infection in a neonatal intensive care unit and its effect on mortality and length of hospitalization, 2012 *Journal of Perinatology*, vol. 32, no. 8, pp. 621–625

25. Rodriguez D, Almirante B, Park B. J. et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain, 2006. *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 25, no. 3, pp. 224–229
26. Caballero A, Aguirre C, González G, Cortés D, Miranda M. Colonización por *Candida* en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2014 vol. 52, núm. 2, pp. S16-S23
27. Vidigal, P. G. & Svidzinski, T. I. E. Yeasts in the urinary and respiratory tracts: is it a fungal infection or not? 2009; *J Bras Patol Med Lab* 45, 55–64.
28. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E. Neonatal Intensive Care Unit Candidemia: Epidemiology, Risk Factors, Outcome, and Critical Review of Published Case Series. *Mycopathologia* 2012; 173:219–228

Datos del alumno	
Autor	Dr. Ciro Esdras Franco Arista
Teléfono	662 276 6021
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Escuela	Facultad de Medicina
Número de cuenta	517217803
Datos de director de tesis	Dr. Edgar Alonso Monroy Zúñiga
Datos de la tesis	
Título	Factores de riesgo asociados a infección por <i>Candida spp</i> en el servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora
Palabras clave	Factores de riesgo, Candida, neonatología, hospital, infantil
Número de páginas	29