



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**Epidemiología de la infección fúngica invasiva por especies de  
*Cándida no albicans* comparado con *Cándida albicans*.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. REGINA GONZÁLEZ MAGAÑA**



TUTOR: DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL  
ASESORES METODOLÓGICOS:  
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FÍSICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**Epidemiología de la infección fúngica invasiva por especies de  
Cándida no albicans comparado con Cándida albicans.**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO  
Q. FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESOR METODOLOGICO

## INDICE

### MARCO TEÓRICO

#### ANTECEDENTES

HISTORIA	3
EPIDEMIOLOGÍA	3
FISIOPATOLOGÍA	4
ETIOLOGÍA	5
VÍA DE TRANSMISIÓN	5
PRESENTACIÓN	6
DIAGNÓSTICO	6
TRATAMIENTO PROFILÁCTICO	8
TRATAMIENTO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIÓN	22
BIBLIOGRAFÍA	23

## I. MARCO TEÓRICO:

### ANTECEDENTES:

#### HISTORIA

Desde los tiempos de Hipócrates se describió el “algodoncillo” oral; sin embargo, no fue hasta el siglo XIX que se describió el organismo causal (1). Entre los años 1839 y 1844, tres investigadores diferentes reportaron a un hongo como la cuasa principal de “algodoncillo” en niños: Fredrik Berg en Estocolmo, David Gruby en Paris y John Bennett en Edinburgo (1) . En 1853, Charles Phillippe Robin publicó una descripción y varios dibujos sobre las características de este hongo el cual llamó *Oidium albicans* (1). Durante los siguientes años, se describieron diferentes manifestaciones en sitios distintos a la cavidad oral, incluyendo vagina, lecho ungueal, esófago, entre otros. En 1877, Max Reess y Paul Grawitz se dieron cuenta del carácter morfológico de la *Candida*, la cual forma células parecidas a levaduras, hifas, pseudohifas y células filamentosas. Esta característica es importante para la virulencia de este microorganismo. A través de los años se le ha cambiado de nombre en múltiples ocasiones, entre los más importantes fue en 1890 Wilhelm Zopf lo nombró *Monilia albicans* y en 1923 Christine Berkhout *Candida albicans* (1). No fue hasta 1952 cuando se inició la descripción de diferentes tipos de *Candida spp.* en base a su morfología, crecimiento filamentosos y crecimiento en medios anaerobio y aerobio

como *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* (1).

## EPIDEMIOLOGÍA

La *Candida spp.* es el agente causal más frecuente de infecciones fúngicas en recién nacidos y es el tercer microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (2). Causa infecciones potencialmente mortales ya que puede afectar prácticamente a todos los tejidos incluyendo al cerebro, corazón, pulmones, bazo, articulaciones, torrente sanguíneo, y retina (3). Su alta incidencia es importante por la morbi-mortalidad asociada ya que hasta dos tercios de los sobrevivientes de fungemia asociada a *Candida spp.* sufren secuelas a largo plazo (4) (5). Benjamin Daniel, et al. realizaron un estudio prospectivo en donde siguieron 4579 recién nacidos de peso <1000 gr dentro del Neonatal Research Network para evaluar el desarrollo neurológico posterior a candidiasis neonatal y se describió que éstos pacientes obtenían un score de Bayley para el desarrollo <70, tenían mayor riesgo de parálisis cerebral moderada o severa, y mayor riesgo de sordera ( $p < 0.001$ ) (6).

## FISIOPATOLOGÍA

*Candida spp.* forma parte de la microbiota del tejido epitelial de la piel, mucosas, aparato digestivo y aparato genitourinario; sin embargo, puede llegar a causar infecciones sistémicas en individuos con factores de riesgo (1) (2). Se han agrupado los factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva en recién nacidos en tres alteraciones básicas (7). La primera es una alteración en la microbiota normal la cual puede causar una carga fúngica elevada. Esto obedece al uso de antibióticos de amplio espectro especialmente cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenémicos, al uso indiscriminado de antifúngicos, al uso de bloqueadores de receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, y a la admisión a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con alta incidencia de fungemia (2) (7) (8) (9) (10) (11). El segundo factor de riesgo es un compromiso en la integridad de la barrera mucocutánea ya sea por el uso de catéter venoso central,

ventilación mecánica incluyendo el uso de CPAP, uso de nutrición parenteral, eventos quirúrgicos o traumatismos (2) (9) (10) (12) (13). Por último, la disfunción de la inmunidad también aumenta el riesgo de presentar Candidemia (2). En recién nacidos prematuros, especialmente aquellos menores de 28 semanas de gestación o con un peso menor a 1000 gramos, el sistema inmune aún no termina su proceso de maduración, hay menor cantidad de péptidos antimicrobianos, hay deficiencia de complemento, neutrófilos y monocitos (4, 5). Aunado a esto, el uso de esteroides y comorbilidades como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, malformaciones cardíacas, de grandes vasos y del tracto gastrointestinal exacerban esta disfunción inmunológica (5) (12) (13). Spiliopoulou A et.al encontraron que los factores de riesgo para candidemia, que se asocian a mal pronóstico son bajo peso al nacer, prematuridad, e insuficiencia renal (13). Sin embargo, la colonización previa por *Candida spp.* es un factor de riesgo clave para el desarrollo de candidemia ya que es el primer paso en la patogenia de la enfermedad y aproximadamente el 25% de los pacientes colonizados progresarán a infección (10) (11). Se ha visto que, en la primera semana de vida en recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo, >50% presentan colonización por *Cándida* comparado con 5-10% de recién nacidos con adecuado peso al nacer (11).

## ETIOLOGÍA

Más del 90% de las candidiasis invasivas en niños son causadas por cinco especies: *Cándida albicans*, *Cándida parapsilosis*, *Cándida tropicalis*, *Cándida glabrata*, y *Cándida krusei* (3). La más prevalente es *C. albicans*; sin embargo, la frecuencia de candidiasis diseminada secundaria a *C. papsilosis* ha aumentado en los últimos años en Latino América (14,15). *C. papsilosis*, tiene gran afinidad por dispositivos intravasculares, materiales protésicos, y crece con facilidad en la nutrición parenteral, factores de riesgo comunes en recién nacidos en la UCI.

## VÍA DE TRANSMISIÓN

La colonización por *Cándida spp.* en recién nacidos puede ocurrir de manera vertical por la vía de nacimiento o por vía horizontal en un medio intrahospitalario(4).

*Cándida spp.* suele colonizar a aproximadamente 60% de los neonatos con un peso bajo para la edad gestacional, de los cuales el 20% progresan a una infección fúngica invasiva (7). Se ha descrito que la transmisión de *Cándida parapsilosis* es más frecuente a través del ambiente o de los trabajadores de salud (5). La infecciones por *Cándida spp.* transmitidas por vía vertical o congénita son poco frecuentes, aunque es importante recalcar que su presentación es muy diferente a la infección adquirida. Generalmente, estos casos presentan dermatosis eritematosa o vesiculopustular durante los primeros ocho días de vida, con un buen pronóstico en recién nacidos a término que reciben tratamiento de manera oportuna mientras que en prematuros y en pacientes en los que se retrasa el tratamiento antifúngico puede causar sepsis e incluso la muerte (5) (11).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica más común de infección fúngica invasiva (IFI) en recién nacidos es un cuadro de sepsis prácticamente indistinguible a una sepsis de etiología bacteriana (5). Sin embargo, se puede sospechar etiología fúngica con la presencia de los factores de riesgo ya mencionados y la trombocitopenia (5). La trombocitopenia característica de la candidemia, a diferencia de la trombocitopenia asociada a sepsis por Gram-negativos, tiene un inicio más temprano y se asocia con niveles de plaquetas más bajos desde el inicio del cuadro (11). Estos pacientes también pueden presentar hiperglicemia. De hecho, se ha encontrado que este parámetro se puede usar como predictor diagnóstico de candidemia invasiva ya que entre mayor sea la glicemia sérica, mayor es la probabilidad de presentar un cuadro de IFI (1). Se puede encontrar un aumento en los requerimientos de oxígeno incluyendo un aumento en los parámetros de ventilación en pacientes que cuentan con intubación orotraqueal (11). Otros síntomas menos específicos son hipotonía, letargia, síntomas gastrointestinales (hematoquezia), hipotensión, leucocitosis, neutropenia y acidosis metabólica (11). *Cándida spp.* puede afectar a múltiples órganos y causar diversos cuadros clínicos de gravedad variable incluyendo IFI, infecciones de vías urinarias, endoftalmitis, peritonitis, endocarditis, meningitis, neumonía, candidiasis cutánea, osteomielitis, artritis séptica, entre otros (11). El

involucro de los riñones puede llevar a formación de fungomas, calcificaciones renales, uropatía obstructiva, abscesos renales, y falla renal (9). La afectación del sistema nervioso central causa meningoencefalitis asociada a abscesos, ventriculitis, vasculitis, inflamación del epéndimo, calcificaciones, hidrocefalia obstructiva y formación de trombos (9). Se ha descrito que hasta el 50% de los casos de meningitis por *Cándida* ocurren sin presentar Candidemia (11). Endocarditis secundaria a *Cándida* y la presencia de trombos vasculares infectados son complicaciones graves de Candidemia y se asocian a un aumento en la mortalidad en estos casos (11).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de Candidemia tradicionalmente se realiza el aislamiento en hemocultivo. Sin embargo, existen varios puntos en contra del uso de los hemocultivos como método diagnóstico. Debido a que, como ya se mencionó, *Candida spp.* es parte de la microbiota, los cultivos positivos son poco sensibles para la enfermedad (2). La sensibilidad de hemocultivos para diagnosticar candidiasis invasiva es de aproximadamente 50% (3) (6) (9) (16). Además, el tiempo de espera para el crecimiento del cultivo puede retrasar el inicio del tratamiento oportuno lo cual puede llevar a mayores complicaciones y mortalidad (3) (16). El tiempo promedio de detección de *Cándida spp.* es de aproximadamente 36 horas, y hasta 42 horas en pacientes en tratamiento con antifúngico (5). La meningitis por *Cándida spp.* generalmente produce hemocultivos negativos si no hay una Candidemia asociada por lo que además es importante realizar una punción lumbar si se tiene alta sospecha de afectación del sistema nervioso central(6). El último problema con los hemocultivos es que se desconoce el volumen óptimo para la positivización de los hemocultivos en recién nacidos. La recomendación más aceptada es utilizar un volumen de 0.5-1 ml de sangre ya que es evidente que entre menor cantidad de sangre se utilice, el riesgo de un falso negativo aumenta, especialmente en pacientes con sepsis causada por menos de 4 unidades formadoras de colonia por mililitro (17). Las guías de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases sugieren hemocultivos de tres sitios diferentes

con un volumen total de 2-4 ml en pacientes menores de 2 kg para maximizar la detección (5). Sin embargo, en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con pacientes con múltiples comorbilidades incluyendo peso extremadamente bajo al nacer, este volumen de sangre no siempre se puede obtener. Los urocultivos positivos para *Cándida spp.* deben ser tratados como infección fúngica invasiva por el riesgo de involucro del sistema nervioso central en neonatos con peso extremadamente bajo (5). Existen varios métodos diagnósticos alternos que se pueden considerar. La detección de B-D-glucan, el cual es un componente de la pared celular fúngica, puede identificar candidiasis invasiva antes que el hemocultivo. Una limitante para su uso es que también se encuentra en la pared celular de *Aspegillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci* y otras especies de hongos por lo que es poco específico (3). El ensayo por fluorescencia directa se une a estructuras que contienen celulosa o quitina con resultados en 1-2 horas, por lo que es un buen estudio inicial para guiar la decisión de iniciar tratamiento empírico (11). La detección por PCR tiene mayor sensibilidad que el hemocultivo, puede detectar infecciones que no se encuentren en el torrente sanguíneo, y su detección es más rápida ya que los resultados se pueden obtener en 4-6 horas, acortando el tiempo para el inicio de terapia antifúngica (5) (9) (11).

## TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

El uso de profilaxis antifúngica actualmente es controversial. Entre los tratamientos se encuentra la nistatina, un antifúngico no absorbible que se ha descrito disminuye la incidencia de candidiasis invasiva al disminuir la colonización por *Candida spp.* (9) (10). Ganesan K. et al. compararon los resultados en el Liverpool Women's Hospital NHS Foundation Trust en donde se implementó el uso de Nistatina como profilaxis en recién nacidos <33 semanas de gestación. En su estudio retrospectivo no aleatorizado describió el desenlace de 1459 recién nacidos, 724 no recibieron profilaxis mientras que 735 sí recibieron profilaxis a base de nistatina. Se encontró una disminución en la mortalidad de 17.8% sin profilaxis a 11.8% con profilaxis ( $p<0.0001$ ) y una disminución en la colonización por *Cándida spp.* de 35.5% en el grupo sin profilaxis a 18% en el grupo con profilaxis ( $p<0.0001$ ). Sin embargo, la

mortalidad en pacientes con infección por *Cándida spp.* no presentó diferencia significativa por lo que se concluye que la profilaxis con nistatina disminuye la incidencia de infección, pero no disminuye la mortalidad (10). En un estudio de casos y controles realizado por Manzoni Paolo et al. en donde se estudiaron factores de riesgo para Candidemia invasiva en recién nacidos con colonización por *Cándida spp.* se encontró que el uso de profilaxis con fluconazol disminuyó la mortalidad de 17% a 5.8% en 628 pacientes ( $p < 0.01$ ) Sin embargo, en un estudio multicéntrico aleatorizado sobre el uso de fluconazol como profilaxis en recién nacidos pretérmino se encontró que el fluconazol es efectivo en prevenir la colonización por *Cándida* pero no previene la infección ya que se tiene la colonización (18). Otra opción dentro del arsenal de medidas profilácticas es el uso de lactobacilos y la lactoferrina los cuales alteran la microbiota en el tracto gastrointestinal previniendo el sobrecrecimiento de *Cándida spp.* (9). En un análisis retrospectivo realizado por Greenberg Rachel G. et al. se comparó el desenlace en 136 recién nacidos con uso de profilaxis antifúngica y sin profilaxis y se encontró que no había diferencia en la mortalidad en ambos grupos, pero en los pacientes con uso de profilaxis se encontró un mejor desarrollo neurológico en los sobrevivientes (16). Existen actualmente diferentes guías que norman el uso de profilaxis antifúngica. La European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases sugiere tres estrategias para disminuir la incidencia de candidemia en recién nacidos prematuros: el uso de antifúngicos no absorbibles como la Nistatina o Miconazol, la administración de Lactobacios y Lactoferrina para prevenir el sobrecrecimiento de la microflora, y profilaxis con Fluconazol (19). Mientras tanto, la Infectious Diseases Society of America recomienda el uso de Fluconazol de 3-6 mg/kg dos veces a la semana por seis semanas en recién nacidos <1000 gramos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales con una prevalencia de más del 10% de candidiasis invasiva (3) (20).

## TRATAMIENTO

Cuando se tiene la sospecha de una infección invasiva por *Cándida spp.* se debe iniciar terapia antifúngica empírica lo antes posible, de preferencia después de la toma de hemocultivos, ya que se ha visto que el tratamiento oportuno disminuye la

mortalidad y la afección del neurodesarrollo (11). Una vez que se confirma el diagnóstico de candidiasis invasiva, el tratamiento de elección es la Anfotericina B deoxicolato, la cual es bien tolerada en recién nacidos y no se asocia con nefrotoxicidad (3). También se recomienda el uso de Fluconazol como agente de primera línea en candidemia debido a su buena penetración al sistema nervioso central y al sistema genitourinario(9). Se recomienda el retiro de catéter venoso central a la brevedad posterior al diagnóstico (9). Liken Hillary B. et al. recomiendan continuar con tratamiento antifúngico por 14 días para candidemia, 21 días para meningitis y afectación del sistema nervioso central, y 4-6 semanas en caso de endocarditis, abscesos, artritis séptica y osteomielitis (11). Las guías de la Infectious Diseases Society of America recomienda que la duración del tratamiento de candidemia no complicada dure dos semanas posterior a la negativización de los cultivos (19). A pesar de adecuada dosificación de Fluconazol, algunas especies de *Cándida* como *C. krusei*, *C. glabrata* son resistentes a este triazol, y recientemente también *C. albicans* y *C. parapsilosis* (9). En cuanto a las equinocandinas, se ha visto resistencia de *C. parapsilosis* a este grupo de fármacos (9).

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que *Cándida albicans* es la especie de *Cándida* más frecuente en recién nacidos, la incidencia de *Cándida parapsilosis*, *Cándida tropicalis*, *Cándida glabrata* y *Cándida krusei* ha aumentado en los últimos años (3). Aunado a esto, la aparición de cepas resistentes a los antifúngicos más utilizados, ya se ha asociado a profilaxis o no, ha hecho que la tipificación de los organismos causantes de la candidemia sea cada vez más importante. Sin embargo, esperar al crecimiento de los microorganismos en el hemocultivo aumenta la morbimortalidad por lo que al tener la sospecha diagnóstica de Candidemia, se debe iniciar de manera temprana la terapia antifúngica empírica dirigida (11).

#### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las diferencias epidemiológicas entre los pacientes con candidemia por *Cándida albicans* comparado con los pacientes con candidemia por *Cándida no*

*albicans* en pacientes menores de 3 meses de vida en el Instituto Nacional de Pediatría?

## JUSTIFICACIÓN

Al poder identificar las diferencias epidemiológicas entre *Cándida albicans* y *Cándida no albicans* se puede tener una sospecha diagnóstica más certera de la cepa causal, para así iniciar un manejo antifúngico específico incluyendo retiro de los factores que promuevan la candidemia y un tratamiento empírico dirigido disminuyendo el riesgo de falta de respuesta a tratamiento por resistencia a antifúngicos.

## OBJETIVOS

- Objetivo general:
  - Identificar las diferencias epidemiológicas entre *Cándida albicans* y *Cándida no albicans* en pacientes menores de 3 meses en el Instituto Nacional de Pediatría.
  
- Objetivos específicos:
  - Describir las diferentes especies causantes de candidemia en pacientes menores de 3 meses de vida en el Instituto Nacional de Pediatría.
  - Identificar si hubo un cambio en la incidencia de diferentes especies de *Cándida spp.* causantes de infección fúngica invasiva entre el año 2004 y 2018.
  - Establecer si existe diferencia entre la edad al diagnóstico de *Cándida albicans* y *Cándida no albicans*.
  - Determinar la relación entre la edad gestacional al nacimiento y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.

- Definir la relación entre el peso al nacimiento y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.
- Identificar la relación entre el uso de antibióticos de amplio espectro y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.
- Identificar la relación entre el uso de inhibidores de bombas de protones y bloqueadores de H2 y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.
- Establecer la relación entre el uso de esteroides y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.
- Determinar la relación entre el uso de catéter venoso central y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.
- Definir la relación entre el uso de ventilación mecánica y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.
- Identificar la relación entre el uso de nutrición parenteral y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.
- Establecer la relación entre el uso de profilaxis antifúngica y la presencia de candidemia por *Cándida albicans* versus candidemia por *Cándida no albicans*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para lograr los objetivos planteados, se realizará una búsqueda de expedientes con el diagnóstico de candidemia en pacientes de 1-90 días de vida desde el 1ro de enero 2004 hasta el 31 diciembre 2018.

## TIPO DE ESTUDIO

Se propone un estudio de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo.

## UNIVERSO DE ESTUDIO

### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado por hemocultivo de infección por *Cándida spp.*
- Pacientes de 1-90 días de vida

### Criterios de exclusión

- Casos con infección fúngica invasiva por otras levaduras

La selección de los sujetos que participarán en la investigación se realizará en el archivo clínico y en el registro del servicio de Infectología.

## VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Medición de la Variable</b>
<i>Edad</i>	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Días
<i>Género</i>	Estará acorde a los genitales del paciente.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
<i>Edad gestacional al nacimiento</i>	Edad del recién nacido al momento del nacimiento, ya sea por fecha de última menstruación, o por Capurro, usando el método más confiable.	Intervalo	1= <37 SDG: Pretérmino 2= >37.1 SDG: Término
<i>Peso para la edad gestacional</i>	Peso del recién nacido comparado con la media establecida para su	Intervalo	Peso bajo para edad gestacional: p<10

	población de referencia, género, y edad gestacional		Peso adecuado para edad gestacional: p10-90 Peso alto para edad gestacional: p>90
<i>Uso de antibióticos de amplio espectro</i>	El uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenémicos previo al cuadro infeccioso fúngico	Nominal	1= Si 2= No
<i>Uso de bloqueadores H2 o inhibidores de bomba de protones</i>	El uso de fármacos como Ranitidina u Omeprazol previo al cuadro infeccioso fúngico	Nominal	1= Si 2= No
<i>Uso de esteroides</i>	El uso de esteroides sistémicos previo al cuadro infeccioso	Nominal	1= Si 2= No
<i>Uso de catéter venoso central</i>	Inserción de catéter en el espacio intravascular central con el fin de administrar soluciones, medicamentos, nutrición parenteral.	Nominal	1= Si 2 = No
<i>Uso de ventilación mecánica incluyendo CPAP</i>	Procedimiento transitorio para sostener la respiración del paciente utilizando una máquina que suministra oxígeno y soporte ventilatorio.	Nominal	1= Si 2= No
<i>Uso de nutrición parenteral</i>	Suministro de nutrientes por vía intravenosa cuando su condición de salud limitan el uso de la vía enteral.	Nominal	1= Si 2= No

<i>Profilaxis antifúngica</i>	Uso de medicamentos antifúngicos como medida para prevenir infección fúngica.	Nominal	1= Si 2= No
<i>Tipificación de especie de Cándida</i>	Clasificación de la especie de <i>Cándida</i> responsable de la infección	Nominal	1= <i>Cándida albicans</i> 2= <i>Cándida no albicans</i> ( incluyendo <i>Cándida parapsilosis</i> , <i>Cándida tropicalis</i> , <i>Cándida glabrata</i> , <i>Cándida krusei</i> )

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de fungemia secundaria a candidemia que se encuentren entre 1ro de enero 2004 hasta el 31 diciembre 2018.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos con las variables previamente mencionadas en Microsoft Excel. Para realizar análisis estadístico, se exportará la base de datos a SPSS versión 21 en donde se utilizará la prueba de Chi-cuadrada de Pearson para comparar variables categóricas y para comparar las medias de variables en escala se utilizará la prueba T y la prueba de Levene.

### RESULTADOS

Se encontraron 77 casos entre los años 2004-2018 que contaban con el diagnóstico de “candidemia” reportado en archivo clínico y en los registros del servicio de Infectología. De estos casos registrados, 41 expedientes fueron depurados de archivo clínico por tratarse de defunciones de más de 10 años de antigüedad. Dos expedientes, registrados con el diagnóstico de “candidemia”, se referían a infección local por *Cándida spp* por lo que se excluyeron de la revisión. Se revisaron 34 casos

de candidemia en menores de 90 días de vida, de los cuales 19 fueron pacientes femeninos y 15 pacientes masculinos.

De los 34 casos reportados, se encontró crecimiento de *Cándida albicans* en 19 casos y en los otros 15 casos se reportaron 12 casos de *Cándida parapsilosis*, 1 caso de *Cándida tropicalis*, 1 caso de *Cándida guillermondi*, y 1 caso en donde hubo crecimiento simultaneo de *Cándida parapsilosis* y *Cándida guillermondi*. (TABLA 1)

Para valorar si existe diferencia en la incidencia de las diferentes especies de *Cándida spp.* a lo largo de los años, se dividieron los 14 años reportados en 2 grupos: 2004-2010 y 2011-2018. En el grupo de 2004-2010 se encontraron en total 21 casos de candidemia con 12 casos causados por *C. albicans* (57.1%) y 9 casos por *C. no albicans* (42.9%). En el periodo de tiempo del 2011-2018 se encontraron en total 13 casos, con 7 aislamientos de *C. albicans* (53.8%) y 6 aislamientos de *C. no albicans* (46.2%) ( $p=0.851$ ). (TABLA 2)

En cuanto a los servicios tratantes de los pacientes con infección fúngica invasiva, se encontraron 14 casos en Neonatología, 9 casos en Infectología, 8 casos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, 2 casos en Cirugía, y 1 caso en Gastroenterología. En cuanto a aislamiento de *Cándida albicans*, se encontraron 6 casos en Neonatología, 5 casos de Infectología, 5 casos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, 2 casos en Cirugía, y 1 caso en Gastroenterología. *Cándida no albicans* se encontró en 8 casos en Neonatología, 4 casos en Infectología, 3 casos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. (TABLA 3)

El rango de edad al diagnóstico de la muestra es de 8 días a 90 días, con un promedio de 43.7 días de vida extrauterina, mediana de 36.5 días de vida extrauterina. Dentro del grupo de pacientes con aislamiento de *C. albicans* se realizó el diagnóstico en pacientes de 8 a 90 días de vida, con un promedio de 49.1 días de vida y una mediana de 36 días mientras que en los pacientes con aislamiento de *C. no albicans* se encontró un rango de edad de 10 a 83 días de vida con un promedio de 36.8 días de vida y una mediana de 37 días. Con la prueba de Levene para igualdad de varianzas se encontró  $p= 0.17$  y con la prueba T para igualdad de medias  $p=0.150$ .

La edad gestacional mínima en la muestra fue de 27 semanas de gestación mientras que la máxima fue de 42 semanas de gestación, con un promedio de 35.4 semanas de gestación. De los 34 casos reportados, 20 fueron parto pretérmino mientras que 14 fueron a término. De los pacientes con aislamiento de *C. albicans*, 11 fueron pretérmino y 8 fueron a término mientras que de los pacientes con aislamiento de *C. no albicans*, 9 fueron pretérmino y 6 a término ( $p=0.901$ ). (TABLA 4)

Veinticuatro pacientes tuvieron peso adecuado para la edad gestacional, mientras que 10 pacientes tuvieron peso bajo para la edad gestacional. Previo al diagnóstico de candidemia, 31 pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro, 13 recibieron inhibidores de bomba de protones o bloqueadores de receptor H2, 11 pacientes recibieron esteroides, 2 pacientes recibieron antifúngicos profilácticos, a 27 pacientes se les colocó catéter venoso central, a 24 pacientes nutrición parenteral, y 22 pacientes requirieron ventilación mecánica.

Posteriormente se comparó al grupo de pacientes en quienes se aisló *Cándida albicans* y a quienes se aisló *Cándida no albicans* de acuerdo con los diferentes factores de riesgo. (TABLA 5) De acuerdo con el género, se aisló *C. albicans* en 8 pacientes masculino y a 11 pacientes femenino contra 7 pacientes masculino y 8 femenino en el grupo de *C. no albicans* ( $p= 0.790$ ). Se aisló *C. albicans* en 8 pacientes nacidos a término y a 11 pacientes nacidos pretérmino comparado con 6 pacientes a término y 9 pacientes pretérmino en quienes se aisló *C. no albicans* ( $p= 0.901$ ). En 4 pacientes de adecuado peso para edad gestacional y en 5 pacientes con bajo peso para edad gestacional hubo crecimiento de *C. albicans* mientras que hubo crecimiento de *C. no albicans* en 10 pacientes con adecuado peso para edad gestacional y 5 pacientes con peso bajo para la edad gestacional ( $p=0.656$ ). El uso de antibioticoterapia de amplio espectro previo al diagnóstico de candidemia se documentó en 17 pacientes con aislamiento de *C. albicans* y en 14 pacientes con aislamiento de *C. no albicans* ( $p=0.694$ ). El uso de Inhibidores de Bomba de Protones o Bloqueadores de Receptores H2 previo al cuadro de candidemia se reportó en 8 pacientes con crecimiento de *C. albicans* y en 5 pacientes con crecimiento de *C. no albicans* ( $p=0.601$ ). En 7 pacientes con aislamiento de *C. albicans* y en 4 pacientes con aislamiento de *C. no albicans* se documentó el

antecedente de uso de esteroides ( $p=0.464$ ). Dieciséis pacientes con crecimiento reportado de *C. albicans* y 11 con *C. no albicans* tuvieron antecedente de colocación de catéter venoso central ( $p=0.436$ ). Trece pacientes con reporte de *C. albicans* y 11 pacientes con *C. no albicans* se les administró nutrición parenteral ( $p=0.755$ ). Requirieron ventilación mecánica 11 pacientes con aislamiento de *C. albicans* y 11 pacientes con aislamiento de *C. no albicans* ( $p=0.755$ ). Se documentó uso de profilaxis antifúngica en 1 paciente en el que se documentó crecimiento de *C. albicans* y en 1 paciente con *C. no albicans* ( $p=0.863$ ).

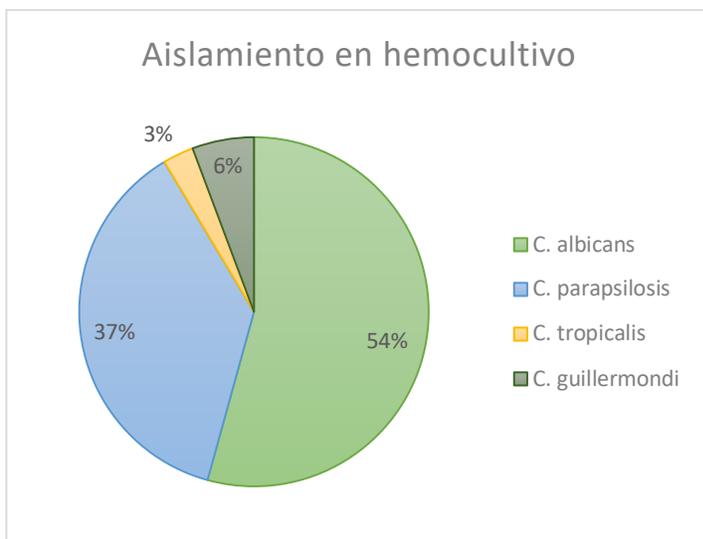


TABLA 1

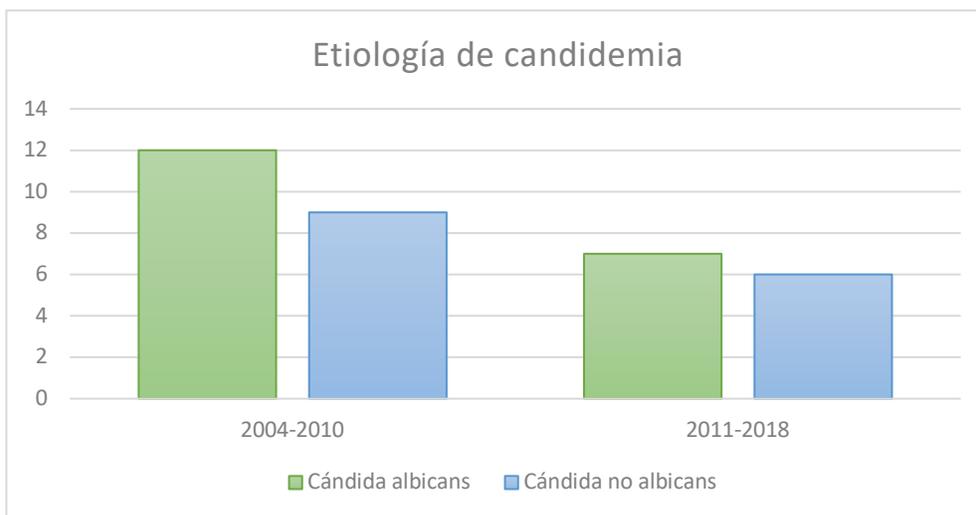
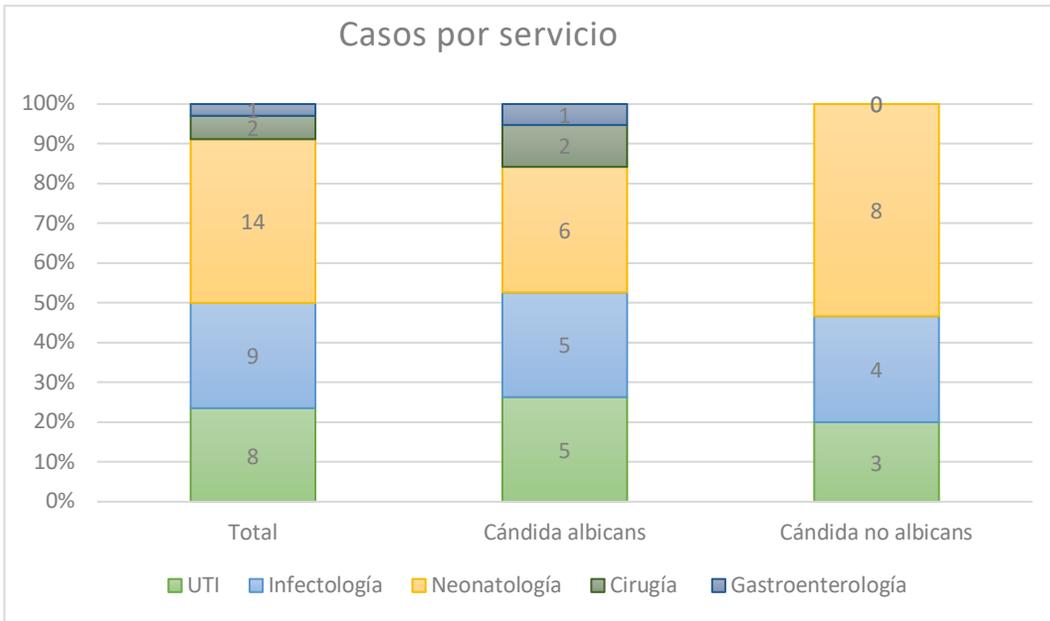
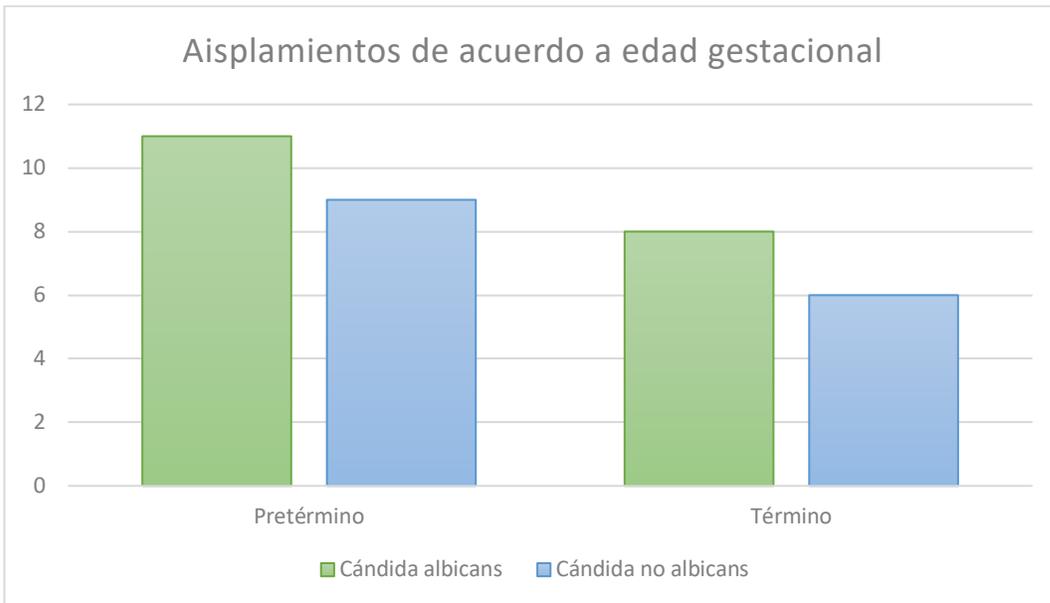


TABLA 2



**TABLA 3**



**TABLA 4**

Variable	Cándida <i>albicans, n (%)</i>	Cándida no <i>albicans, n (%)</i>	Total	Valor de P
<b>Género</b>				
Masculino	8 (53%)	7 (46%)	15	0.790
Femenino	11 (57%)	8 (42%)	19	
<b>Edad gestacional</b>				
Término	8 (57%)	6 (42%)	14	0.901
Pretérmino	11 (55%)	9 (45%)	20	
<b>Peso para edad gestacional</b>				
Adecuado	14 (58%)	10 (41%)	24	0.656
Bajo	5 (50%)	5 (50%)	10	
<b>Uso de antibióticos de amplio espectro</b>				
Si	17 (54%)	14 (45%)	31	0.694
No	2 (66%)	1 (33%)	3	
<b>Uso de inhibidores de bomba de protones o bloqueador de receptores H2</b>				
Si	8 (62%)	5 (38%)	13	0.601
No	11 (52%)	10 (47%)	21	
<b>Uso de esteroides</b>				
Si	7 (63%)	4 (36%)	11	0.464
No	12 (52%)	11 (47%)	23	
<b>Presencia de catéter venoso central</b>				
Si	16 (60%)	11 (40%)	27	0.436
No	3 (42%)	4 (57%)	7	
<b>Uso de ventilación mecánica</b>				
Si	11 (50%)	11 (50%)	22	0.350
No	8 (66%)	4 (33%)	12	
<b>Uso de nutrición parenteral</b>				
Si	13 (54%)	11 (45%)	24	0.755
No	6 (60%)	4 (40%)	10	
<b>Uso de antifúngicos profilácticos</b>				
Si	1 (50%)	1 (50%)	2	0.863
No	18 (56%)	14 (43%)	32	

## DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo y observacional se revisaron 34 casos de infección sistémica por *Cándida spp.*, de los cuales 54% tuvieron un aislamiento de *Cándida albicans*. Al igual que en la literatura, encontramos que, después de *C. albicans*, la segunda especie más frecuentemente aislada es *C. parapsilosis* en candidemia neonatal (2,3,4,5,6,8,9,10,15,16,19,21,22,24). Otras especies encontradas fueron *C. guilliermondi* y *C. tropicalis* en un 6% y 3% respectivamente. Sin embargo, a diferencia de otras revisiones, no se aisló en ningún paciente *C. glabrata*.

En varios artículos se ha descrito un aumento en la incidencia de *C. parapsilosis* a lo largo de los años. En esta revisión de 14 años, se vio una disminución en la incidencia de candidemia, de 21 casos del 2004-2010 a 13 casos del 2011-2018. Sin embargo no se encuentra un cambio significativo en la incidencia de candidemia por *C. no albicans* en relación con *C. albicans* (2, 14,15).

En cuanto a la edad de presentación del cuadro de infección fúngica invasiva, encontramos que la mediana de edad de presentación de candidemia fue de 36.5 días de vida, similar a lo reportado en la literatura en donde se reporta una presentación entre la segunda y sexta semanas de vida (4). Al examinar la diferencia en la edad de presentación entre los pacientes con aislamiento de *C. albicans* y *C. no albicans*, no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa, con un promedio de 49.1 días vs. 36.8 días y una mediana de 36 días vs. 37 días.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para infección por *C. albicans* comparado con *C. no albicans* aislando los diferentes factores de riesgo descritos para candidemia neonatal. Se ha descrito que el principal factor de riesgo para candidemia neonatal es la prematurez (3,21). No se encontró que la edad gestacional al momento del nacimiento fuera un factor de riesgo para la candidemia causada por una especie específica de *Cándida spp.* En pacientes a término, 57% cursando con candidemia secundaria a *Cándida albicans* mientras que en pacientes pretérmino, 55% cursaron con candidemia secundaria a *Cándida no albicans*. Spiliopoulou A et. al, evaluaron especies específicas de *Cándida spp.* de acuerdo con factores de riesgo específicos en donde encontraron que pacientes con peso bajo para la edad gestacional se asocia con mayor

frecuencia a *C. albicans*. Sin embargo, no encontraron diferencia entre otros factores de riesgo como presencia de prematurez, catéter venoso central, nutrición parenteral, antecedente de antibióticos de amplio espectro o esteroides (13). En esta revisión, no se encontró que el peso para la edad gestacional al momento del nacimiento fuera un factor de riesgo para infección por *C. albicans* ( $p=0.656$ ) a pesar de que en pacientes con peso adecuado para la edad gestacional, 58% cursaron con candidemia por *Cándida albicans*. Otros autores han descrito que la candidemia por *C. parapsilosis* se asocia con mayor frecuencia a la presencia de medidas invasivas como catéter venoso central, ventilación mecánica y nutrición parenteral (2,8). Sin embargo, en esta revisión no se encontró una tendencia significativa a infección *C. parapsilosis* en pacientes con estos factores de riesgo. Tampoco se encontró diferencia significativa entre especies de *Cándida spp.* en pacientes con antecedente de uso de antimicrobianos de amplio espectro, uso de esteroides, uso de inhibidores de bomba de protones y bloqueadores de receptor H2, y antifúngicos profilácticos.

Esta revisión está limitada por una muestra pequeña debido a la baja incidencia de la infección y la ausencia de más de la mitad de los expedientes clínicos físicos.

En conclusión, el presente estudio es relevante ya que describe la epidemiología reciente de la infección sistémica por *Cándida spp.* en pacientes menores de 90 días de vida en el Instituto Nacional de Pediatría. Describe los factores de riesgo más frecuentemente citados para la candidemia neonatal y descarta, con estos datos, que exista una relación entre las diferentes especies de *Cándida spp.* y estos factores de riesgo.

## Referencias :

1. Barnett James A. A history of research on yeasts 12: medical yeasts part I, *Candida albicans*. *Yeast* 2008;25:385-417
2. Del Palacio Amalia, Villar Julia, Ahambra Almudena. Epidemiología de la candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2009;26(1):2-7
3. Pappas Peter G., Kauffman Carol A., Andres David R., Clancy Cornelius J., Marr Kieren A., Ostrosky-Zeichner Luis, Reboli Annette C., Schuster Mindy G., Vazquez Jose A., Walsh Thomas J., Zaoutis Theoklis E., Sobel Jack D. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62(4):1-50
4. Michalski Christina, Kan Bernard, Lavoie Pascal M. Antifungal Immunological Defenses in Newborns. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:281
5. Calley Joanne L., Warris Adilia. Recognition and diagnosis of invasive fungal infections in neonates. *Journal of Infection* (2017) 74, S108-S113.
6. Benjamin Daniel K., Stoll Barbara J., Fanaroff Avory A., McDonald Scott Al, Oh William, Higgins Rosemary D., Duara Shahnaz, Poole Kenneth, Lupton Abbot, Goldberg Ronald. Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics* 2006;117;84
7. Manzoni Paolo, Farina Daniele, Leonessa MariaLisa, Antonielli d'Óulx Elisa, Galletto Paolo, Mostert Michael, Miniero Roberto, Gomirato Giovanna. Risk Factors for Progression to Invasive Fungal Infection in Preterm Neonates with Fungal Colonization. *Pediatrics* 2006;118;2359
8. Blyth Christopher C, Chen Sharon C.A., Slavin Monica A, Serena Carol, Nguyen Quoc, Marriott Deborah, Ellis David, Meyer Wieland, Sorrell Tania C. Not Just Little Adults: Candidemia Epidemiology, Molecular Characterization, and Antifungal Susceptibility in Neonatal and Pediatric Patients. *Pediatrics*. 2009; 123; 1360.
9. Zimmerman Kanecia O. Smith P. Brian. Current Epidemiology and Management of Invasive Candidiasis in Infants. *Current Fungal Infection Reports*. 2014; 8:1-11.
10. Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall C.W. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009;94:F275-278
11. Liken Hillary B., Kaufman David A. *Candida*. Neonatal Infections. Springer 2018.
12. Benjamin Daniel K., Stoll Barbara J., Gantz Marie G., Walsh Michele C., Sanchez Pablo J., Das Abhik, Shankaran Seetha, Higgins Rosemary D., Auten Kathy J., Miller Nancy A., Walsh Thomas J., Lupton Abbot R., Carlo Waldemar A., Kennedy Kathleen A., Finer Neil N., Duara Shahnaz, Schibler Kurt, Chapman Rachel L., Van Meurs Krisa P., Frantz Ivan D., Phelps Dale L., Poindexter Brenda B., Bell Edward F., O'Shea T. Michael, Watterberg Kristi L., Goldberg Ronald N. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics* 2010;126: e865-e873

13. Spiliopoulou A., Dimitriou G., Jelastopulu E., Giannakopoulos I., Anastassiou E.D., Christofidou Myrto. Risk Factors, Outcome, and Critical Review of Published Case Series. *Mycopathologia* 2012; 173:219-228
14. Treviño-Rangel Rogelo de la J., González-González José Gerardo, Garza-González Elvira , González Gloria M. Candida parapsilosis, una amenaza desafiante. *Medicina Universitaria* 2012;14(56):157-165
15. Bliss Joseph, Angela Y. Wong, Grace Bhak, Sonia S. Laforce-Nesbitt, Sarah Taylor, Sylvia Tan, Barbara J. Stoll, Rosemary D. Higgins, Seetha Shankaran, Daniel K. Benjamin. *Candida* Virulence Properties and Adverse Clinical Outcomes in Neonatal Candidiasis. *The Journal of Pediatrics* 2012; 161: 441-7.
16. Greenberg Rachel G., Benjamin Daniel K., Gantz Marie G., Cotten C. Michael, Stoll Barbara J., Walsh Micele C., Sánchez Pablo J., Sankaran Seetha, Das Abhik, Higgins Rosemary D., Miller Nancy A., Auten Kathy J., Walsh Thomas J., Laptook Abbot R., Carlo Waldemar A., Kennedy Kathleen A., Finer Neil N., Daura Shahnaz, Schiler Kurt, Ehrenkranz Richard A., Van Meurs Krisa P., Frantz Ivan D., Phelps Dale L., Poindexter Brenda B., Bell Edward F., O'Shea T. Michael, Watterberg Kristi L, Goldberg Ronald N., Smith P. Brian. Empiric Antifungal Therapy and Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants with Invasive Candidiasis. *The Journal of Pediatrics* 2012;161:264-9
17. Schelonka Robert, Chail Michele K., Yoder Bradley A., Hensley Donna, Brocket Royce M., Ascher David P. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *Journal of Pediatrics* 1996;129:275-8
18. Manzoni Paolo, Stolfi Ilaria, Pugni Lorenza, Decembrino Lidia, Magnani Cristina, Vetrano Gennaro, Tridapalli Elisabetta, Corona Giuseppa, Giovannozzi Chiara, Farina Daniele, Arisio Riccardo, Merletti Franco, Maule Milena, Mosca Fabio, Pedicino Roberto, Stronati Maruo, Mostert Michael, Gomirato Giovanna. A Multicenter , Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:24
19. Howell A, Isaacs D, Halliday R, The Australian Study Group for Neonatal Infections. Oral Nystatin Prophylaxis and Neonatal Fungal Infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;93: F429-433
20. Tragiannidis Athanasios, Tsoulas Christos, Groll Andreas H. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines. *Mycoses:Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases*. 2015 Jan; 58(1):10-21
21. McCarty, Todd P., Peter G. Pappas. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin N Am*. 2016; 30: 103-124.
22. Chapman, Rachel L., Roger G. Faix. Invasive Neonatal Candidiasis: An Overview. *Seminars in Perinatology*. 2003; 27 (5): 352-356
23. Kullberg, Bart Jan. Maiken C. Arendrup. Invasive Candidiasis. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 1445-56.
24. Geraci DM, Virga A, Vecchio D, Graziano G, Saporito L, Insinga V, Maida CM, Mammaia C, Giuffre M. The burden of Candida species colonization in

NICU patients: a colonization surveillance study. *Signa Vitae* 2017; 13 (2) 71-75.