

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD  
POR FUNGEMIAS CAUSADAS POR *CANDIDA SP*  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL  
DE TERCER NIVEL EN EL PERIODO DE MAYO  
1999 A DICIEMBRE DEL 2004**

**TESIS**

PARA OBTENER TÍTULO DE

**PEDIATRÍA MÉDICA**

PRESENTA:

**DRA. NANCY DE JESÚS CORTÉS BERMÚDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. JOSÉ JUAN MORALES AGUIRRE**

ASESORES DE TESIS:

DR. VÍCTOR MANUEL PÉREZ ROB'

EBC. JESÚS RESÉNDIZ SÁNC'H'



MÉXIC

m348066



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.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD  
POR FUNGEMIAS CAUSADAS POR CANDIDA SP  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL  
DE TERCER NIVEL EN EL PERIODO DE MAYO  
1999 A DICIEMBRE DEL 2004**

TESIS

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM

PARA OBTENER TÍTULO DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. NANCY DE JESÚS CORTÉS BERMÚDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ JUAN MORALES AGUIRRE

ASESORES DE TESIS:

DR. VÍCTOR MANUEL PÉREZ ROBLES

EBC. JESÚS RESÉNDIZ SÁNCHEZ



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

*Y R Pérez*

NOMBRE: Nancy de Jesús Cortés Bermúdez

FECHA: 21 SEP 2005

FIRMA: [Firma]

## **DEDICATORIA**

A Dios, por darme la vida y haberme permitido alcanzar una de mis metas; por la familia que me diste y por las fuerzas que me das cada día para seguir adelante.

A mis padres por el apoyo, la confianza y el amor, que me permitió llegar hoy a donde estoy.

A Mario, mi hermano por ser un espíritu en constante superación y por la tenacidad y entereza que has demostrado ante cualquier adversidad.

A Fernando, por tu amor y apoyo, por ser un ejemplo de la búsqueda de ser un mejor ser humano cada día, y la fuerza que me impulsa cada día.

A nuestros NIÑOS Y NIÑAS, por darnos cada día un ejemplo de vida, por impulsarnos a seguir trabajando por ellos y para ellos; nuestra recompensa verlos sonreír a la vida.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	1
EPIDEMIOLOGÍA.....	1
MICROBIOLOGÍA: <i>Candida</i> sp.....	2
PATOGÉNESIS.....	4
MECANISMOS DE INVASIÓN Y COLONIZACIÓN.....	4
MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED.....	5
FACTORES PREDISONENTES.....	6
FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
OBJETIVO.....	8
OBJETIVO PRINCIPAL.....	9
OBJETIVOS PARTICULARES.....	9
HIPÓTESIS.....	9
DISEÑO.....	9
TIPO DE ESTUDIO.....	9
MATERIAL Y MÉTODO.....	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
FACTIBILIDAD.....	12
CONSIDERACIÓN ÉTICA.....	12
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	22
ANEXO 1.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

# FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD POR FUNGEMIAS CAUSADAS POR *CANDIDA* SP EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL PERIODO DE MAYO 1999 A DICIEMBRE DEL 2004

## INTRODUCCIÓN.

Durante los últimos años se ha reportado un incremento dramático en la incidencia de infecciones nosocomiales causadas por levaduras y hongos filamentosos, una proporción substancial de pacientes son colonizados por *Candida* sp durante su estancia intrahospitalaria, pero sólo unos cuantos desarrollan subsecuentemente infecciones severas. Este cambio epidemiológico esta directamente relacionado con el incremento de población susceptible a infecciones por microorganismos considerados como oportunistas.<sup>2</sup> Los signos clínicos de estas infecciones suelen presentarse de manera temprana pero son poco específicos hasta estadios tardíos de la enfermedad, por lo que representan un reto diagnóstico para el médico.<sup>3</sup>

Las infecciones nosocomiales ocasionadas por levaduras del género *Candida* sp especialmente la especie *albicans*, predominan en un 60 - 80 % de la mayoría de los reportes.<sup>1,4-8</sup>

Existe un incremento de casos ocasionados por especies diferentes a *C. albicans* que en conjunto se denominan *Candida* no *albicans*; tales como *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* entre otras.<sup>2,5-8</sup>

## MARCO TEÓRICO.

### EPIDEMIOLOGÍA.

Mas de 17 especies de *Candida* han sido identificadas como agentes etiológicos de las infecciones aisladas en hemocultivos. Aproximadamente el 95 % son causadas por 4 especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. El 5 % restante son causados por 12 a 14 especies diferentes incluyendo: *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis* y *C. rugosa* entre otras.<sup>37</sup>

Se estima que entre un 10 - 20 % de todas las infecciones nosocomiales en unidades de terapia intensiva son causadas por especies de *Candida*.<sup>9, 10</sup> La mitad de las infecciones fúngicas ocurren en terapias intensivas, siendo el sitio de aislamiento más frecuente en un 40.2 % el hemocultivo, seguido del urocultivo e infecciones en piel.<sup>11</sup>

*Candida* sp es un patógeno frecuentemente asociado a enfermedad invasiva en niños.<sup>12</sup> Este microorganismo forma parte de la flora normal corporal, sin embargo es capaz de traspasar las barreras naturales debido a varios factores, como por ejemplo: El uso de dispositivos invasivos como catéteres y tubos endotraqueales favoreciendo la colonización; la terapia antimicrobiana de amplio espectro disminuyendo la flora bacteriana protectora permitiendo el crecimiento de los hongos colonizadores y la estancia prolongada en terapias intensivas al favorecer la colonización por hongos nosocomiales.<sup>13-16</sup> Esto se ha asociado a fungemias que prolongan la estancia intrahospitalaria y a un aumento en los costos de hospitalización.

En hospitales de tercer nivel se ha observado que la especie más frecuente aislada en fungemias en niños (25 % en neonatos) es *Candida albicans*, seguida de *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*.<sup>17</sup>

En un centro oncológico, M.D. Anderson Cancer Center (Houston) se observó que el 79 % de las fungemias ocurrió fuera de las terapias intensivas<sup>18</sup>, con una disminución relativa en las infecciones causadas por *Candida albicans* y *Candida tropicales*, aumentado las ocasionadas por *C. krusei* y *C. glabrata*<sup>8</sup>; esto asociado a la protección antimicótica otorgada por fluconazol contra algunas especies sensibles y permitiendo la emergencia de aquellas especies resistentes.<sup>18</sup>

En niños en general se aísla más frecuentemente *Candida albicans* (58 %) seguida de *C. parapsilosis* (27 %)<sup>19</sup>, con una relación estadísticamente significativa por la colocación de catéter venoso central en la vena femoral, el uso de catéteres tunelizados y nutrición parenteral prolongada.

La incidencia de infecciones hematógenas por *Candida* sp ocupa el 4º lugar en E.U.A., de las especies no *albicans* la *C. glabrata* es la más frecuente en un 11-24 % de todas las candidemias.<sup>3</sup>

## **MICROBIOLOGÍA: *Candida* sp.**

*Candida* sp forma parte de la microbiota normal de la piel, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario y puede observarse en el árbol respiratorio; siendo la especie *albicans* la más abundante.

El origen latino de la palabra *Candida* significa "blanco deslumbrante", que es apropiadamente aplicado a la apariencia de las colonias de *Candida*. La forma

levaduriforme va de redonda a ovalada, de 2-6 micras de diámetro, no posee cápsula. Es una levadura dismórfica que en condiciones apropiadas puede existir como blastoconidia o como pseudohifas.

El uso de sustratos de carbohidratos varía entre las especies de *Candida* y sirve como base bioquímica para la identificación de especies, determinando las fuentes de carbono en presencia de oxígeno (asimilación) y en ausencia de éste (fermentación). La mayoría de las especies con importancia clínica no pueden utilizar el nitrato de potasio como fuente de nitrógeno.<sup>21</sup>

*Candida albicans* es por mucho la especie más frecuentemente implicada causante de enfermedad en el ser humano sobre todo en el huésped inmunocomprometido, sin embargo se ha incrementado la prevalencia de especies no albicans que incluyen: *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae*, *C. rugosa*, etc.<sup>38</sup>

Comparada con organismos que causan enfermedad en huéspedes inmunocompetentes *Candida* sp posee relativamente pocos factores de virulencia. Sin embargo para establecer un estado de enfermedad se necesita: Un deterioro en los mecanismos de defensa del huésped, un alto número de organismos a los cuales se exponga el huésped y/o una combinación de ambos.<sup>22</sup>

El factor determinante para enfermedad es el deterioro en los mecanismos de defensa del huésped sin que un solo defecto en la respuesta inmune del paciente este implicado, salvo en la enfermedad muco cutánea crónica en la que se ha observado defectos en la inmunidad celular, involucrando una producción anormal de citocinas por las células T en respuesta a antígenos de *Candida* sp.<sup>4, 20</sup>

Las lisozimas (muramidasa) causan aglutinación y destrucción de *Candida*, además de inducir inmunoglobulina A e inmunoglobulina E. Ocurre una respuesta transitoria de IgM durante la infección y anticuerpos IgG que opsonizan adecuadamente a *Candida*. Estudios de las respuestas de pacientes inmunocompetentes a *Candida* sugieren que eventualmente, todos los componentes del sistema inmune responden al microorganismo.<sup>20</sup>

El microorganismo activa la vía alterna del complemento. Los leucocitos polimorfonucleares, monocitos y eosinófilos ingieren y destruyen a *Candida*. Un componente polisacárido de *Candida* puede inducir producción de linfocitos T supresores y una linfocina que destruye a *Candida*.

La lactoferrina insaturada posee una actividad antifúngica que puede ser revertida con hierro, un elemento esencial para el crecimiento del microorganismo. Además de que la microbiota de la piel y superficies mucosas representa un sistema de defensa importante contra *Candida* sp.

Existen más de 150 especies de *Candida*, pero sólo nueve son consideradas como patógenos para el ser humano, estas son: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C.*

*krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata* (antes clasificada como *Torulopsis glabrata*). *C. dubliniensis* es una especie recién descrita, antes incluida dentro de *C. albicans*.<sup>21</sup>

## PATOGENESIS.

### MECANISMOS DE INVASIÓN Y COLONIZACIÓN.

El paso inicial es la colonización y la adherencia a la mucosa o epitelio en forma de blastoconidias, una vez que el microorganismo invade la dermis o ingresa al torrente sanguíneo, los leucocitos polimorfonucleares desempeñan un papel en la defensa ya que tienen la capacidad de dañar las pseudohifas y fagocitar y destruir las blastoconidias<sup>20, 21, 22</sup>; por lo que antes, durante o posterior a la invasión se desarrolla la forma de pseudohifas. Esta transformación puede relacionarse con el microambiente y los factores de resistencia del tejido del huésped.

Un factor derivado de las plaquetas estimula la producción de tubos germinales y fracciones de la pared celular de *Candida* aglutinan plaquetas.<sup>21, 22</sup>

La invasión de la membrana mucosa resulta de la formación de una pseudomembrana adherente. *Candida albicans* persiste siendo la especie más comúnmente asociada a formación de pseudomembranas o biocapa; esta biocapa es una comunidad microbiológica estructurada envuelta en una matriz de material exopolimérico que se une a superficies de dispositivos principalmente catéteres.<sup>38</sup> Las pseudomembranas pueden estar formadas de una o varias especies; las ventajas ecológicas de éstas para el hongo son protección del ambiente, disponibilidad de nutrientes, cooperación metabólica y adquisición de nuevas características genéticas.<sup>39</sup>

Las especies de *Candida* tienen sobre todo pseudohifas, moléculas de superficie que se asemejan a los receptores del complemento humano CR2 y CR3.<sup>20, 21, 22</sup>

La unión inicial de las células de *Candida* a los biomateriales esta mediada por factores no específicos (hidrofobicidad de la célula y fuerzas electrostáticas) y por adhesinas específicas de la superficie del hongo que reconocen ligandos en la biocapa acondicionada como proteínas séricas (fibronectina, fibrinógeno).<sup>38</sup> La unión inicial va seguida de división celular y proliferación de la pseudomembrana.

En la formación de la pseudomembrana se han observado 3 fases: Temprana (0 – 11 horas), la intermedia (12 – 30 horas) y la madura (38 – 72 horas). En la etapa madura se encuentra formada por blastoconidias, hifas y pseudohifas.<sup>39</sup> La complejidad estructural de la pseudomembrana se piensa es para el óptimo

espacio que facilite el influjo de nutrientes y la distribución de productos de desecho.

Para la formación de la pseudomembrana es fundamental la producción de señales de célula a célula; esta estrategia de comunicación intercelular contribuye al bienestar de la pseudomembrana previniendo la superpoblación innecesaria que comprometa la competitividad por nutrientes.<sup>38</sup> Las dos consecuencias del crecimiento de la pseudomembrana son la marcada mejoría en los mecanismos de resistencia del microorganismo y la protección de éste ante los mecanismos de defensa del huésped.<sup>39</sup>

Stone y col.<sup>22</sup> han demostrado que las levaduras pueden atravesar el tracto gastrointestinal, por lo que es de esperar que los pacientes que tienen cirugía abdominal y con múltiples antibióticos se encuentren en doble riesgo de diseminación; en la actualidad es bien reconocida la cirugía del tracto gastrointestinal como factor de riesgo. La diseminación visceral está relacionada con la vía hematógena, siendo la puerta de entrada las lesiones mucosas. Especialmente en el tracto gastrointestinal la lesión mucosa progresa a úlceras delimitadas con una base de tejido de granulación cubierta por un exudado fibrinoso y granulocitos mezclados con los microorganismos.

En enfermedad sistémica los riñones, el hígado, cerebro, pulmón y bazo son afectados; ocurriendo una respuesta piogénica produciendo microabscesos con parénquima normal entre éstos, así como reacciones granulomatosas de manera infrecuente. Los histiocitos, las células gigantes y las células epitelioides aparecen tempranamente lo que puede dar este tipo de reacción.<sup>20, 21, 22</sup>

En el tejido se presentan tanto formas de levaduras como hifas, el hecho de que las formas filamentosas sea un factor asociado con la virulencia en una de las principales controversias aún no resueltas.<sup>21, 2</sup> Adicionalmente *Candida* puede coagregarse y/o unirse a bacterias.<sup>38</sup>

## **MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED.**

Los neutrófilos y monocitos carecen de mieloperoxidasa o de la capacidad para formar peróxido de hidrógeno o anión superóxido y no destruyen eficazmente a *C. albicans*, esta observación sugiere que éstos constituyen un mecanismo importante responsable en la destrucción intracelular de *Candida*.

Se ha establecido la importancia de los factores humorales en la defensa inmune contra *Candida*. La inmunoglobulina G y otros componentes del suero opsonizan eficazmente a *Candida*, aunque no se requieren de anticuerpos para la destrucción de células leveduriformes parcialmente ingeridas.<sup>21</sup>

El complemento es necesario para la opsonización óptima de las blastoconidias de *Candida* e in vitro los animales con deficiencias en la activación de la vía

alternativas son más susceptibles; además C3b se fija a las blastoconidias de *Candida*. Así mismo se han evidenciado componentes del complemento depositados en la membrana basal de las lesiones cutáneas en pacientes con candidiasis muco cutánea crónica. *Candida* activa tanto la vía clásica como la alterna del complemento, sin embargo las evidencias sugieren que la vía alterna es la más importante.<sup>22</sup>

En el paciente inmunocomprometido la reacción inflamatoria puede ser mínima y dejar el absceso compuesto sólo por *Candida* y tejido necrótico.<sup>21</sup>

## FACTORES PREDISPONENTES.

Para que este micro organismo comensal se convierta en un patógeno, son necesarios la interrupción de los mecanismos de defensa normales y pueden ser de dos tipos naturales o iatrogénicos.<sup>22</sup>

Los factores predisponentes más importantes son los iatrogénicos, como la introducción de modalidades terapéuticas para el soporte vital más avanzado: probablemente los más importantes la introducción de antibióticos y catéteres permanentes.<sup>14, 19, 21, 22</sup>

Los factores que aportan una vía para la entrada de *Candida* son líquidos de hiperalimentación, catéteres de polietileno, dispositivos de monitoreo de la presión e implantación de materiales protésicos sobre todo cardíacos.<sup>13, 14, 19, 21</sup>

Los principales procedimientos que se han asociado a un mayor riesgo son: Nutrición parenteral total (43.3 %), cánulas endotraqueales (29.9 %), catéter venoso central (25.8 %), cirugía previa (14.4 %) y uso de antibióticos de amplio espectro (90 %). Se ha estimado que *Cándida albicans* es responsable del 58.1 % de las infecciones nosocomiales.<sup>11</sup>

La incidencia de candidemia ha incrementado principalmente en las unidades de cuidados intensivos más que en otras áreas hospitalarias, existiendo ciertas condiciones asociadas como leucemia aguda, leucopenia, quemaduras, enfermedad gastrointestinal y prematurez. Se han encontrado factores independientes como son el uso previo de antibióticos de amplio espectro, cateterizaciones, aislamiento de *Candida* en otros sitios fuera de hemocultivos y hemodiálisis previa.<sup>23</sup>

Una población substancial de pacientes es colonizada por especies de *Candida* sp durante su estancia intrahospitalaria sin embargo sólo unos cuantos desarrollan una infección severa. La candidosis es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos, sin embargo en las últimas dos décadas los datos muestran que una candidosis invasiva en pacientes críticamente enfermos esta incrementando con características diferentes.<sup>1</sup>

## FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD.

Se ha registrado una tasa de ataque de 47 por cada 10,000 casos con un rango de letalidad del 46.5 % en menores de 2 años y hasta de un 38 % en recién nacidos<sup>10</sup>. Con factores asociados a mortalidad como: Desnutrición (OR: 4.3), cirugía previa (OR: 3.8), el promedio de días transcurridos entre el primer hemocultivo positivo y el inicio de tratamiento.<sup>10</sup> Sin embargo se ha observado una mortalidad más baja que en adultos que en niños. (21 vs 72 %).<sup>24</sup>

De particular interés son los pacientes inmunosuprimidos ya que estos tienen un mayor riesgo para candidemia.<sup>10</sup> En pacientes con leucemia linfocítica el tratamiento con vancomicina y/o imipenem parece ser un factor independiente de riesgo.<sup>1</sup> La colonización de heces parece ser otro factor predisponente.<sup>10</sup> Los factores de riesgo en pacientes inmunocomprometidos son el uso de antibióticos de amplio espectro y catéter venoso central; encontrando los siguientes factores asociados a incremento de la mortalidad: Neutropenia, terapia corticoesteroide, falta de tratamiento antifúngico, falla en el reemplazo del catéter venoso central y en poblaciones adultas una escala de APACHE > 15.<sup>17</sup>

Almirante et al, han reportado una incidencia anual de 4.3 casos por cada 100,000 habitantes con una mortalidad del 44 %.<sup>24</sup>

En un estudio en adultos comparativo entre candidemia y bacteriemia se encontró que la candidemia es infrecuente en pacientes inmunocompetentes sin embargo se asocia con un alto rango de mortalidad cuando se presenta con mayor incidencia de falla orgánica múltiple, con afección renal desde el inicio del choque y una recuperación lenta de la falla orgánica múltiple.<sup>3</sup>

El rango de mortalidad varía del 20-57 % a pesar de los antifúngicos y asociada a choque séptico alcanza una mortalidad del 40-70 %.<sup>3</sup> En pacientes post operados se ha asociado a falla renal, falla hepática, choque post quirúrgico y síndrome de dificultad respiratoria agudo.<sup>25</sup> Los factores de mal pronóstico en pacientes con cáncer son: Neutropenia y diseminación visceral siendo ésta de peor pronóstico.<sup>26</sup>

Por otro lado Roilides et al, reportan una incidencia en pacientes neonatos 1.28 % con una mortalidad del 29 %.<sup>27</sup> En poblaciones especiales como pacientes con leucemia aguda la literatura mundial reporta una mortalidad del 31.9 %<sup>28</sup>, y en pacientes ingresados en terapias intensivas pediátricas del 28.1 %.<sup>29</sup>

Otros agentes fúngicos causantes de infección diseminada son el género *Aspergillus* sp. Las especies más frecuentes que producen enfermedad invasiva son *Aspergillus fumigatus* (90 %), *Aspergillus flavus* (10 %), *Aspergillus niger* (2 %), *Aspergillus terreus* (2 %), *Aspergillus nidulans* (2 %).<sup>21</sup>

## JUSTIFICACIÓN.

El conocimiento de la epidemiología de las infecciones nosocomiales fúngicas es una prioridad para los hospitales que atienden a pacientes críticamente enfermos sometidos a medidas invasivas, sobre todo por la dificultad para la identificación microbiológica a partir de los cultivos de productos biológicos habitualmente estériles (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, tejidos etc.).

Durante los últimos años se ha reportado un incremento dramático en la incidencia de infecciones nosocomiales causadas por levaduras y hongos filamentosos, una proporción substancial de pacientes es colonizados por *Candida* sp durante su estancia intrahospitalaria, pero sólo unos cuantos desarrollan subsecuentemente infecciones severas.<sup>1</sup> Este cambio epidemiológico esta directamente relacionado con el incremento de población susceptible a infecciones por microorganismos considerados como oportunistas.

De acuerdo a la literatura los principales factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad son: Antibióticos de amplio espectro, desnutrición, uso de catéteres intravasculares, intubación endotraqueal, neutropenia, nutrición parenteral, estancia prolongada en terapia intensiva, cirugía abdominal y leucemia. La literatura mundial sobre infecciones sistémicas por hongos es muy amplia, sin embargo resulta muy importante analizar las características de éstas en poblaciones como la nuestra, identificando de este modo nuestra población susceptible y sus factores de riesgo asociados a infección y mortalidad que nos permita tomar las medidas de prevención y de control en infecciones sistémicas por hongos.

## OBJETIVO.

Objetivo principal:

- Analizar los factores de riesgo asociados a muerte en pacientes con enfermedad invasiva por *Candida* sp.

Objetivos particulares:

- Identificar las especies de *Candida* asociadas a enfermedad invasiva.
- Analizar el estado epidemiológico de los casos con enfermedad invasiva: Edad, sexo, estado nutricional, diagnóstico al ingreso.

## **HIPÓTESIS.**

- Hipótesis alterna:  
Existe diferencia en la mortalidad entre los pacientes que presentan factores de riesgo como: Instalación de catéteres intravasculares, uso de nutrición parenteral, estancia en terapia intensiva, pacientes oncológicos, cirugía abdominal previa, neutropenia, trombocitopenia, uso de antibióticos de amplio espectro, sepsis e involucro pulmonar.
- Hipótesis nula:  
No existe diferencia en la mortalidad entre los pacientes que presentan factores de riesgo como son: instalación de catéteres, uso de nutrición parenteral, estancia en terapia intensiva, pacientes oncológicos, cirugía abdominal previa, neutropenia, trombocitopenia, uso de antibióticos de amplio espectro, sepsis e involucro pulmonar.

## **DISEÑO.**

### **TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio transversal retrospectivo de casos y controles.

### **MATERIAL Y MÉTODO.**

Población objetivo: Niños de 0 – 18 años internados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Población elegible: Todos los pacientes hospitalizados con fungemia en el periodo de mayo de 1999 a diciembre del 2004 del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Criterios de inclusión:

En este estudio se incluyeron: Pacientes con diagnóstico clínico de infección por hongos; con una evolución clínica acorde al diagnóstico antes mencionado apoyada en el aislamiento microbiológico de hongos del género *Candida* y en algunos casos de la especie específica; con aislamiento microbiológico en un sitio estéril y paciente cuyos expedientes cumplan con la información completa tanto clínica como de laboratorio requerida por el estudio en el periodo de mayo de 1999 a diciembre del 2004.

Criterios de exclusión:

En este estudio se excluyeron: Paciente en el que no se corroboró el diagnóstico de fungemia por *Candida* sp, ya fuera por la evolución clínica y/o por falta del cultivo microbiológico; paciente en el que la infección fue causada por un género diferente a de *Candida*; pacientes en los que no coincidió la fecha de los cultivos con la fecha de internamiento y paciente cuyos expedientes no cumplan con la información completa tanto clínica como de laboratorio requerida por el estudio en el periodo de mayo de 1999 a diciembre del 2004.

Definición de variables:

- Fungemia: Aislamiento de un hongo patógeno en sitios estériles como sangre, líquido cefalorraquídeo, tejidos orgánicos, orina y senos paranasales.
- Candiduria: Aislamiento del microorganismo en orina.
- Edad: Se registro la edad de los pacientes en días para la población neonatal y en meses para el resto de los pacientes:
- Género: Se consigno en femenino y masculino.
- Peso: Se consigno el peso de los pacientes al ingreso en kilogramos.
- Talla: La estatura de los pacientes al ingreso en centímetros.
- Prematurez: Se tomó como diagnóstico en el expediente y menor a 36 semanas de gestación.
- Quimioterapia: El uso de regímenes antineoplásicos 15 días previos a la infección.
- Bacteriemia: El aislamiento de un germen bacteriano 15 días previos o concomitante a la fungemia.
- Nosocomial: Aislamiento del hongo posterior a 72 hrs. del ingreso.
- Anemia: Cifra de hemoglobina menor a 10 gr./dL.
- Trombocitopenia: Cifra de plaquetas menor a 150,000.
- Infección: Sitio del aislamiento del hongo.
- Antibióticos: Uso de antibióticos de amplio espectro dentro de los 30 días previos a la infección.
- Sepsis: Diagnóstico asentado en el expediente sobre la base de la evolución clínica y laboratorial del paciente.
- Involucro pulmonar: Evidencia de afectación pulmonar asentada en el expediente, con o sin apoyo ventilatorio mecánico.
- Alteración hepática: Alteraciones en las funciones hepáticas.
- Falla orgánica múltiple (FOM): Se consigné como diagnóstico asentado en el expediente.

Se revisaron los registros microbiológicos de aislamientos en sitios estériles (hemocultivo, urocultivo, líquido cefalorraquídeo y biopsia de tejidos) para microorganismos del tipo de levaduras. La información se obtuvo de los registros del laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México en un periodo comprendido de mayo de 1999 a diciembre del 2004.

Una vez obtenida la información microbiológica se procedió a revisar los expedientes de cada paciente incluyendo los datos que se muestran en la hoja de

captura (anexo 1) con las siguientes información: Nombre, edad, fecha de ingreso, prematuridad, diagnóstico, peso, talla, antecedentes de uso de antibióticos de amplio espectro, ingreso a cuidados intensivos, colocación de catéteres venosos, intubación orotraqueal, uso de nutrición parenteral, cirugía abdominal previa, hemodiálisis, sangrado de tubo digestivo, quimioterapia previa, bacteriemia concomitante y biometría hemática (pre y durante la infección por hongos); todas estas variables como factores asociados a fungemia.

Para fines de analizar los factores de riesgo (variables) se considero los siguientes puntos: Las variables de laboratorio como son biometría (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas) se analizaron al momento de presentar la infección y 30 días previos; las condiciones clínicas analizadas son colocación de catéteres venosos, intubación endotraqueal, ingreso a unidades de terapia intensiva (UTIP), uso de nutrición parenteral (NPT), hemodiálisis, sangrado de tubo digestivo, uso de anti-H2, quimioterapia, bacteriemia; todas estas se consignaron como 1 (al momento de la infección) y 2 como antecedente en los 30 días previos).

Como factores de riesgo para mortalidad se tomaron paciente neonato, uso de catéteres, nutrición parenteral total, estancia en UTIP, diagnóstico oncológico, cirugía abdominal, intubación, neutropenia uso de antibióticos, sepsis e involucro pulmonar.

En cuanto al análisis del estado de nutrición se realizo sobre la base de los datos de edad, peso y talla consignados en el expediente al ingreso. Se realizó el diagnóstico nutricional de acuerdo a las tablas del National Center for Health Statistics (CDC) y en el caso de los neonatos en las tablas publicadas en: Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal Care. Lippincott – Raven 1998. EUA, Pág. 40,

Se incluyeron un total de 45 pacientes en los cuales se aisló *Candida sp* en algún sitio normalmente estéril, de éstos, 16 pacientes constituyeron los casos ya que presentaron defunción atribuible ( durante el periodo de infección) a *Candida sp*. Los controles fueron aquellos pacientes que presentaron infección pero que no murieron siendo un total de 29.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

La información se concentro en una base de datos especialmente diseñada en Microsoft Excel, (Office 98). Se realizó el análisis estadístico de acuerdo al programa SPSS Statistical Software versión 10.0, para las variables numéricas se realizó un análisis sobre la base de la prueba Unpaired T student, y para las nominales sobre la base del estadístico exacto de Fisher para prueba de 2 colas.

## FACTIBILIDAD.

Es factible porque cuento con accesibilidad a los expedientes, no hay necesidad de consentimiento de los pacientes ni riesgo ético ya que se trata de una revisión de expedientes.

## CONSIDERACIÓN ÉTICA.

El presente estudio se apega a los lineamientos éticos dictados por el código de Helsinki para las buenas prácticas médicas y se apega totalmente a lo estipulado por los artículos 100 al 104 de la Ley General de Salud en México.

## RESULTADOS.

De los registros microbiológicos se obtuvieron un total de 134 registros de pacientes que cursaron con cultivos positivos, de los cuales sólo fue posible analizar un total de 58 expedientes, por falta de registro de datos en los expedientes clínicos.

Se muestra la distribución de las infecciones micóticas presentadas en el periodo de 1999 al 2004 (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de casos de fungemias, 1999 al 2004.

Año	Total Casos	Tasa 1 *	Tasa 2 **	Casos Analizados	Casos por Candida
1999	7	0.10	0.12	2	2
2000	14	0.18	0.22	8	8
2001	19	0.24	0.31	11	9
2002	31	0.44	0.54	17	12
2003	27	0.38	0.53	16	12
2004	36	0.47	0.65	4	2

\* Tasa 1: Tasa por 100 egresos.

\*\* Tasa 2: Tasa por 1,000 días estancia.

Para fines de este estudio se eliminaron 8 casos del grupo que no murió ya que fueron ocasionados por *Aspergillus* sp (6), *Tricosporum ashai* (1) y *Rhodotorula rubra* (1). Del grupo que falleció se eliminaron 5 casos ocasionados por *Aspergillus* sp (3), *Criptococcus neoformans* (1) e *Histoplasma capsulatum* (1); esto para realizar el análisis de mortalidad asociada a casos ocasionados por *Candida* sp.

De Los 45 casos restantes, analizados se encontraron 16 defunciones que representaron el 35.5 % del total de pacientes.

La distribución de los casos identificó a 7 especies diferentes sin embargo en 18 casos no fue posible identificar la especie de *Candida* (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de número de casos de fungemia de acuerdo a especie aislada.

Especie	Grupo Murió	Grupo No Murió	Total % (n)
<i>Candida</i> sp.	5	13	40 % (8)
<i>Candida albicans</i>	4	12	35.5 % (16)
<i>Candida glabrata</i>	1	1	4.4 % (2)
<i>Candida tropicalis</i>	4	1	11.1 % (5)
<i>Candida krusei</i>	1	0	2.2 % (1)
<i>Candida lusitaniae</i>	1	0	2.2 % (1)
<i>Candida parapsilosis</i>	0	1	2.2 % (1)
<i>C. guilliermondi</i>	0	1	2.2 % (1)

La mortalidad de los pacientes infectados por especies de *Candida* es de 35.5 %, siendo en el grupo neonatal hasta del 50 % (tabla 3).

El análisis por grupo de edad fue: 12 neonatos (26.6 %), menores de 2 años 11 (24.4 %), mayores de 2 años 22 (48.8 %), de los 45 pacientes analizados.

Por el tipo de sitio infección y asilamiento se puede dividir en sangre 23 (51.1 %), orina 13 (28.8 %), invasivas (pulmón, abdominal) 7 (15.5 %), el resto se engloba en otras formas como artritis y sinusitis.

En cuanto a la distribución de acuerdo a diagnóstico de base se encontró lo siguiente (tabla 4).

En el grupo de defunciones: neoplasias 6 casos (31.5 %), sepsis neonatal 3 (18.7 %) insuficiencia renal 0, malformaciones congénitas del tubo digestivo 3 (18.7 %), malformaciones congénitas cardiovasculares 0, alteraciones hepáticas 1 (6.25 %) y otras 3 (18.7 %) dentro de los que se incluyen meningitis (1), diarrea con choque hipovolémico (1), desnutrición Gil (1) (gráfica 1).

Tabla 3. Mortalidad por grupo atareo y sexo.

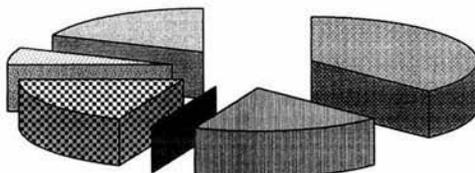
Grupo de Edad	Murió			No Murió		
	Masculino	Femenino	Total	Masculino	Femenino	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neonatos	4 (66.6 %)	2 (33.4%)	6 (37.5%)	3 (50%)	3 (50%)	6 (26.6%)
< 2 Años	3 (100 %)	0	3 (18.7%)	4 (50%)	4 (50%)	8 (27.5%)
> 2 Años	4 (57.1 %)	3 (42.9%)	7 (43.7%)	11 (73.3%)	4 (26.6%)	15 (51.7%)
<b>Total</b>	<b>11 (68.7 %)</b>	<b>5 (31.2%)</b>	<b>16 (35.5%)</b>	<b>18 (62%)</b>	<b>11 (38%)</b>	<b>29 (64.5%)</b>

Tabla 4. Diagnósticos al ingreso en cada grupo de pacientes, número de casos.

	Murió	No Murió	Total
Neoplasias	6	7	12
Malformación tubo digestivo	3	3	6
Malformación cardiovascular	0	3	3
I.R.C.T. &	0	3	3
Sepsis neonatal	3	3	6
Alteración hepática	1	3	4
Otras	3	7	10
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>29</b>	<b>45</b>

& I.R.C.T. Insuficiencia renal crónico terminal.

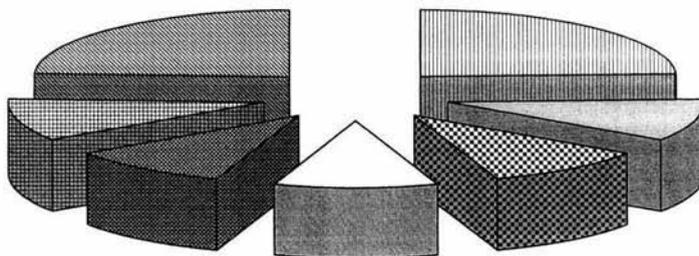
Gráfica 1. Distribución de diagnósticos al ingreso en el grupo de pacientes que falleció.



- NEOPLASIA
- MALFORMACIÓN TUBO DIGESTIVO
- MALFORMACIÓN CARDIOVASCULAR
- I.R.C.
- SEPSIS NEONATAL
- ALTERACIÓN HEPÁTICA
- OTRAS

El grupo que no murió los diagnósticos al ingreso fueron los siguientes: Neoplasias 7 casos (24.1 %), sepsis neonatal 3 (10.3 %) insuficiencia renal 3 (10.3 %) malformaciones congénitas del tubo digestivo 3 (10.3 %), malformaciones congénitas cardiovasculares 3 ( 10.3 %), alteraciones hepáticas 2 (6.89 %) y otras 7 (24.1 %) dentro de los que se incluyen VIH (1), hemofilia B (1), infección del sistema de derivación ventrículo peritoneal (1), enfermedad de Kawasaki (1), Hepatoesplenomegalia (1), trasplante de médula ósea (1), hipertensión endocraneana (1), encefalitis post vacunal (1), síndrome hemolítico úremico (1). (gráfica 2)

Gráfica 2. Distribución de diagnósticos al ingreso en el grupo de pacientes que no murió.



- ▨ NEOPLASIA
- MALFORMACIÓN TUBO DIGESTIVO
- ▩ MALFORMACIÓN CARDIOVASCULAR
- I.R.C.
- SEPSIS NEONATAL
- ▨ ALTERACIÓN HEPÁTICA
- ▨ OTRAS

Dentro del análisis se encontró que el desarrollo de las infecciones fue 40 de tipo nosocomial (88.8 %) y sólo 5 no lo fueron (11.1 %). De estas la mortalidad fue de 81.2 % en las nosocomiales y de 93.1 % en las no nosocomiales. (Tabla 5)

Tabla 5. Origen nosocomial y no nosocomial en ambos grupos.

	Nosocomial	No Nosocomial	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Murió</b>	13 (81.2 %)	3 (18.7 %)	16
<b>No murió</b>	27 (93.1 %)	2 (6.8 %)	29
<b>Total</b>	40 (88.8 %)	5 (11.1 %)	45

El estado nutricional de los pacientes no influyó en la mortalidad de los mismos; encontrándose la siguiente distribución (tabla 6), de acuerdo a cada grupo de control:

En el aspecto de desnutrición cabe señalar que en el grupo que no falleció se encontró un mayor porcentaje de pacientes en percentilas menores a la 10; el 41.3 % vs a un 31.2 % en el grupo que falleció, demostrando un mejor estado nutricional en el grupo que falleció.

Tabla 6. Estado nutricional comparativo entre los grupos de pacientes estudiados.

Percentil	Grupo que no Murió			Grupo que Murió		
	Peso / edad n (%)	Talla / edad n	Peso / talla * N	Peso / edad n (%)	Talla / edad n	Peso / talla* n
<5	6 (20.6 %)	6	6	4 (25 %)	5	3
6-10	6 (20.6 %)	5	3	1 (6.25 %)	0	0
10-95	17 (58.6 %)	18	14	11 (68.7 %)	11	7
>95	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	29 (100 %)	29	23	16 (100 %)	16	10

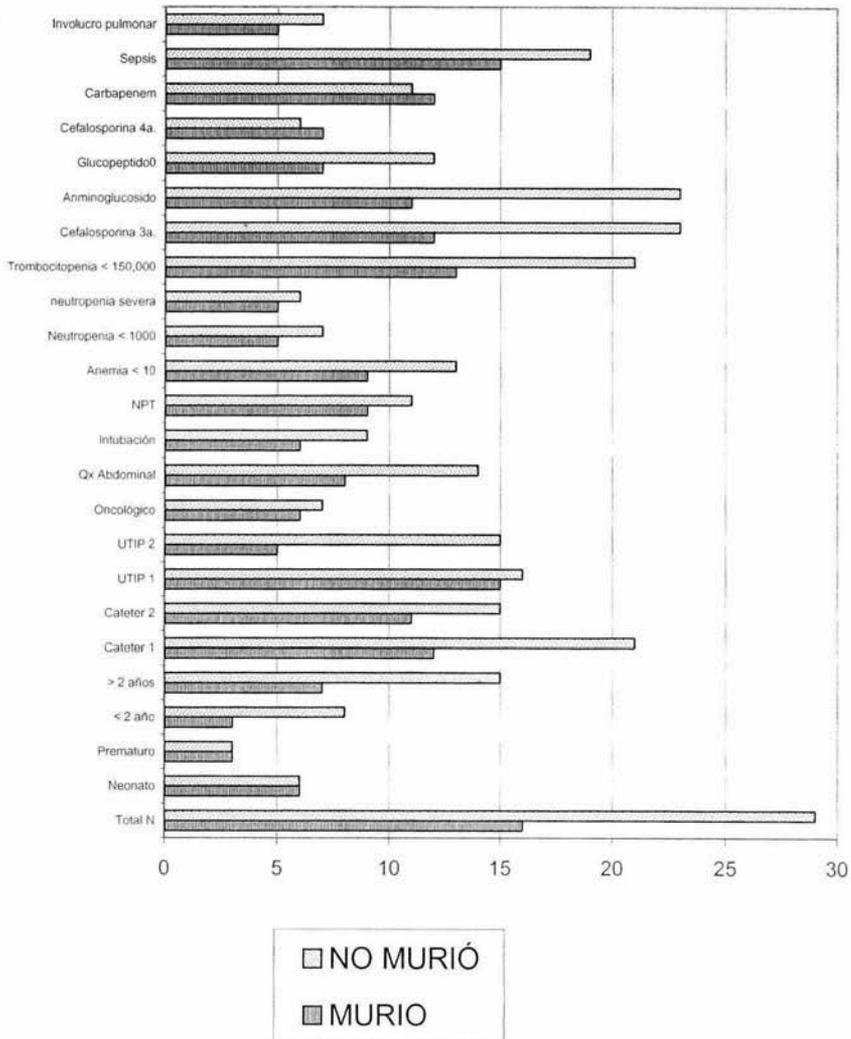
\* No se incluyeron neonatos para este parámetro.

En cuanto a los factores de mortalidad (tabla 7) encontramos los siguientes hallazgos, para comparar ambos grupos.

Tabla 7. Factores asociados a mortalidad.

Variable	Grupo que Murió		Grupo no Murió		TOTAL
	n	%	n	%	n
Población	16	35.3 %	29	64.4 %	45 (100%)
Neonatos	6	37.5 %	6	20.6 %	12
Prematuros	3	18.7 %	3	10.3 %	6
< 2 años	3	18.7 %	8	27.5 %	11
> 2 años	7	43.7 %	16	55.1 %	22
Catéter 1	12	75 %	21	72.4 %	33
Catéter 2	11	68.7 %	15	51.7 %	26
UTIP 1	15	93.7 %	16	55.1 %	31
UTIP 2	5	31.2 %	15	51.7 %	20
Oncológicos	6	37.5 %	7	24.1 %	13
Qx abdominal	8	50 %	14	48.2 %	22
Intubación	6	37.5 %	9	31 %	15
NPT	9	56.2 %	11	37.9 %	20
Anemia	9	56.2 %	13	44.8 %	21
Neutropenia < 1,000	5	31.2 %	7	24.1 %	12
Neutropenia severa	5	31.2 %	6	20.6 %	11
Trombocitopenia	13	81.2 %	21	72.4 %	34
Cefalosporina 3ª.	12	75 %	23	79.3 %	35
Cefalosporina 4ª.	7	43.7 %	6	20.6 %	13
Aminoglucósido	11	68.7 %	23	79.3 %	34
Glucopéptido	7	43.7 %	12	41.3 %	19
Carbapenem	12	75 %	11	37.9 %	23
Sepsis	15	93.7 %	19	65.5 %	34
Involucro pulmonar	5	31.2 %	7	24.1 %	12

**GRÁFICO 3. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD**



El análisis de factores como la edad, estado nutricional y hallazgos de la biometría hemática en los diferentes grupos se muestran a continuación: (tabla 8)

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 8. Análisis de variables numéricas comparativos en ambos grupos estudiados.

Variables	Grupo que Murió			Grupo que no Murió.			
	Media	Mediana	Desviación estándar	Media	Mediana	Desviación estándar	$p^*$
Edad	29.2	7	35.4	70.6	49	64.8	0.18
Peso/edad	38	50	40.5	23.1	7.5	33.3	0.53
Talla/edad	33	25	10.2	29.9	25	30.5	0.59
Peso/talla	44	50	34.3	26.8	17.5	34.1	0.63
Leucos 1	10,780	10,400	4,157	12,768	10,500	6,661	0.20
Leucos 2	19,300	20,500	6,753	23,443	10,250	43,063	0.86
Hb 1	9.6	9.1	1.88	9.8	10.3	2.41	0.85
Hb 2	9.0	9.0	2.12	10.9	11	1.34	0.45
Plaq 1	<b>150,200</b>	<b>31,000</b>	<b>199,104</b>	<b>155,181</b>	<b>85,000</b>	<b>169,450</b>	<b>0.019</b>
Plaq 2	<b>129,200</b>	<b>95,000</b>	<b>111,194</b>	<b>198,187</b>	<b>191,000</b>	<b>176,900</b>	<b>0.016</b>
Neut 1	7,798	6,608	3,477	9,392	8,597	6,722	0.46
Neut 2	<b>15,511</b>	<b>15,990</b>	<b>7,338</b>	<b>10,012</b>	<b>8,338</b>	<b>6,948</b>	<b>0.016</b>

\*Unpaired T studen

Los hallazgos en cuanto a los factores de riesgo encontrados en cada caso y su comparación entre los diferentes grupos, así como su relevancia estadística se muestran a continuación.( tabla 9)

Tabla 9. Análisis estadístico de los factores de riesgo para mortalidad por fungemias.

Variable	OR	IC	P*
ATB	0.966	0.901 – 1.034	0.345
Cefalosporina 3ª.	0.783	.0185 – 11.3	0.74
Cefalosporina 4ª.	2.98	0.143 – 11.3	0.107
Aminoglucósido	0.574	0.143 – 2.29	0.435
Carbapenem	1.102	0.321 – 2.29	0.878
<i>Glucopéptido</i>	<b>4.909</b>	<b>1.26 – 19.081</b>	<b>0.015</b>
Sepsis	7.89	0.907 – 68.7	0.022
Estancia en UTIP	3.125	0.332 – 29.4	0.399
Cirugía Abdominal	0.864	0.234 – 3.186	1.0
Cáncer	1.88	0.503 – 7.073	0.494
<i>Intubación</i>	<b>10.58</b>	<b>1.227 – 91.346</b>	<b>0.016</b>
Involucro pulmonar	1.429	0.368 – 5.548	0.728
Falla orgánica múltiple	9.333	0.942 – 92.469	0.047
Alteración hepática	0.893	0.145 – 50506	1.0
Trombocitopenia	1.651	0.370 – 7.371	0.720
Anemia < 9.0 mg/dL	2.444	0.700 – 8.524	0.213
Neutropenia severa	1.429	0.368 – 5.548	0.728
Neutrófilos < 1,000	1.429	0.368 – 5.548	0.728
NPT	2.104	0.609 – 7.272	0.348

\* Calculado con base a estadístico exacto de Fisher para una prueba de colas.

## DISCUSIÓN.

Con el advenimiento de mejores tratamientos y una mayor sobrevivencia en los pacientes críticamente enfermos, las infecciones por gérmenes oportunistas son cada vez más frecuentes. Almirante<sup>24</sup> y col. reportan una tasa de infección de 0.53 eventos por 1,000 días estancia, nosotros observamos una tasa creciente de infección de 0.10 eventos por 100 egresos en 1999 a 0.47 en el 2004 y una tasa por 1,000 días estancia de 0.12 y 0.65 respectivamente.

La población de pacientes oncológicos ocupó un 28.8 % del total estudiada, de la cual falleció el 46 %; lo cual indica que en este grupo la letalidad por infecciones micóticas sigue siendo muy elevada. Resulta interesante dado que el análisis estadístico no mostró una diferencia significativa en cuanto a mortalidad con el resto de los pacientes; esto puede estar dado por el tamaño de la muestra o por el hecho de que se incluyen malformaciones congénitas (tubo digestivo, cardiovasculares) dentro de la misma, hallazgo que bien se ha reportado como un factor de riesgo para mortalidad.

Si bien se ha reportado por diversos autores un aumento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*<sup>9, 20, 29</sup> hasta de un 70 % principalmente en terapias intensivas pediátricas<sup>9</sup>; siendo las especies *tropicalis*, *parapsilosis* y *guilliermondii* las más frecuentemente reportadas, otros autores como Almirante<sup>24</sup>, Roilides<sup>27</sup> y Shetty<sup>30</sup> reportan un mayor porcentaje de los aislamientos de *C. albicans* reportando entre 51 % y 65.6 % de casos por *Candida albicans*, si bien en nuestro estudio no se pudieron identificar el 40 % del total de las cepas por especies, el 60 % restante coincide con estos autores en reportar a la especie *albicans* como la más frecuente con un 35.5 % del total de casos que analizamos. La importancia de esclarecer las especies involucradas va más allá del simple conocimiento de la epidemiología, ya que de la identificación y sensibilidad dependerá el éxito del tratamiento antifúngico da la presencia de especies sensibles y la emergencia de especies resistentes..

La mortalidad global reportada en nuestro estudio fue discretamente mayor a lo reportado en la literatura mundial 35.5 % vs 28.1 %<sup>29</sup>, 20%<sup>31</sup> y 29 %<sup>27</sup>

En el grupo de recién nacidos encontramos una mortalidad significativamente mayor con respecto a lo ya reportado en un estudio realizado en una terapia intensiva neonatal (Hippokraton Hospital, Aristotle University) en el periodo de 1999 al 2004 con una mortalidad del 29 %<sup>27</sup>, comparada con nuestros hallazgos de un 50 % de mortalidad en este grupo específico.

En cuanto al estado nutricional asociado a la mortalidad por candidemias no existen muchos datos publicados en la literatura mundial, sin embargo en nuestro

país existe el estudio realizado en 1997 que reporta la malnutrición como un factor de riesgo estadísticamente significativo para mortalidad por fungemias con un OR 4.3 e IC 1.2 - 14.8<sup>31</sup>, siendo nuestros resultados diferentes a lo reportado en dicho estudio, ya que de los pacientes que fallecieron el 68.7 % se ubicaban dentro de percentiles normales (percentil 10 a la 95) y en el grupo que no falleció el 62 % se ubicaban en percentiles normales antes mencionados.

Ahora procederemos a discutir los hallazgos con respecto a los factores de riesgo para mortalidad por candidemia, señalando de antemano que si bien se encontraron diferencias marcadas en muchos de ellos, éstas no resultaron estadísticamente significativas probablemente por el tamaño de la muestra.

En cuanto al factor edad al realizar el análisis se encontró que la media en el grupo que falleció fue de 70.6 meses comparada con una media de 29.2 meses en el grupo que no murió sin embargo la  $p$  no fue significativa ( $p = 0.18$ ); dentro de los pocos datos reportados en la literatura mundial solo se menciona al grupo neonatal con especial interés en los prematuros como factor de riesgo para mortalidad.<sup>23, 24, 27</sup>

En la literatura mundial se ha reportado que la presencia de una enfermedad maligna subyacente es un factor de riesgo importante con OR hasta 3.5 con IC 1.1 a 10.4<sup>17, 24, 33</sup>, sin embargo el factor cáncer en este estudio resultó con un OR 1.88 con IC 0.503 – 7.073, no siendo significativamente estadístico.

La colocación de catéteres venosos centrales es uno de los factores más frecuentemente encontrado en la mayoría de los estudios reportados en la literatura<sup>11, 19, 24, 33, 35</sup>. Sin embargo en nuestro estudio no encontramos diferencias entre ambos grupos, ya que obtuvimos un porcentaje semejante en presencia de catéteres en el grupo que murió del 75 % vs 72.4 % en el grupo que no murió.

El involucro pulmonar (neumonía, ventilación mecánica, síndrome de dificultad respiratoria) se ha reportado como un factor importante para mortalidad debida a infecciones por *Candida*<sup>35, 36</sup>, sin embargo en este estudio no resultó un factor determinante para la mortalidad con un OR 1.429 e IC 0.368 – 5.548; en el aspecto respiratorio la intubación del paciente resulto un factor asociado a la mortalidad debida a infección por *Candida* con un OR 1.056 e IC 1.227 - 91.346 vs a un OR 7.5 e IC 2.6 – 21.1 reportada en la literatura<sup>11, 24</sup>

El uso de nutriciones parenterales ha resultado ser un factor importante para el desarrollo de candidemias observado por algunos autores<sup>11, 19, 32</sup> sin embargo en esta ocasión no resulto un factor determinante para las mismas.

La cirugía abdominal previa<sup>11, 31</sup>, así como las alteraciones hepáticas<sup>25, 36</sup> se han reportado como factores importantes para la evolución de los pacientes con infecciones por *Candida*, sin embargo no lo confirmamos en nuestro estudio.

De la misma forma, la estancia prolongada en unidades de terapia intensiva<sup>29, 34</sup>, la sepsis<sup>35</sup> y la falla orgánica múltiple<sup>3</sup> se han reportado como factores importantes y preeditores de mortalidad y no puede pasarse por alto que la epidemiología de las infecciones sistémicas esta fuertemente ligada a estos factores; sin embargo estos hallazgos no se correlacionaron a lo observado en este estudio.

Dentro de los hallazgos importantes de este trabajo se encuentra el aspecto de los antibióticos, ya que si bien se reporta el uso de antibióticos<sup>23, 34</sup> como un factor de riesgo para desarrollar infecciones por candida y muerte por la misma en el presente trabajo un hallazgo interesante fue que más que el uso de antibióticos el uso de un glucopéptido, en este caso la vancomicina resulta en un factor de riesgo para mortalidad por la misma.

Otro punto importante a abordar son los hallazgos en la biometría hemática ya que se ha demostrado que la neutropenia<sup>17, 27</sup> es un factor de riesgo para mortalidad por infecciones por candida, en nuestro estudio encontramos una diferencia significativa entre ambos grupos analizados con una  $p = 0.046$ ; y la trombocitopenia, si bien no se menciona como factor de riesgo para mortalidad, a pesar de saberse la fisiopatología de ésta en infecciones por candida, nosotros encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con respecto a la cifra plaquetaria con una  $p = 0.019$ .

Se puede resumir que se está observando una transición epidemiológica del tipo de infecciones nosocomiales, principalmente en hospitales de alta especialidad como el nuestro, esto debido al rápido incremento del número de pacientes que cuentan con las características especiales susceptibles para desarrollar este tipo de patologías como son: cáncer, colocación de catéteres venosos centrales, uso de nutriciones parenterales, estancias prolongadas en terapias intensivas neutropenia, etc.

Por lo cual se hace evidente la necesidad de conocer el papel de los factores de riesgo de nuestra población así como la frecuencia de las diferentes especies de *Candida*, para de esta forma tratar de incidir de manera importante en ellos y de esta forma impactar en su incidencia y mortalidad.

La búsqueda intencionada de infecciones micóticas es una necesidad dado el incremento observado en el número de casos aislados en el transcurso de los años, así como el creciente número de pacientes con condiciones predisponentes para el desarrollo de este tipo de patologías.

## **ANEXO**

# ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
<b>Nombre:</b>		<b>Registro:</b>
<b>Edad: (meses)</b>	<b>F. de Nac. :</b>	<b>F. de Hosp.:</b>
<b>Género:</b>	Fem.	Masc.
<b>Peso:</b>	<b>Talla</b>	<b>IMC</b>
<b>Peso al Nacimiento:</b> <800g	801-1000g	1001-1500g
<b>Prematurez</b>		
<b>ATB amplio espectro</b> Al momento Antecedente(30)	esquema	duración
<b>Catéter IV (tipo)</b> Al momento Antecedente(30)	Tiempo	Fecha colocación
<b>Intubación endotraqueal</b> Al momento Antecedente(30)		Tiempo
<b>Ingreso UTIP</b> Al momento Antecedente(30)	Estancia >7d	Fecha
<b>Diagnóstico</b>		
<b>Leucocitos</b> <b>Hb</b> <b>Plaquetas</b> <b>Neutrófilos totales</b>	Al momento	Antecedente
<b>NPT</b> Al momento Antecedente(15)		Tiempo
<b>Qx previa</b> Al momento Antecedente(30)	Tipo	Fecha
<b>Cultivo 1 /hongo</b>	Fecha	Examen directo
<b>Hemodiálisis previa (falla renal)</b> Al momento Antecedente(30)		Fecha

<b>STDigestivo</b>	tipo	fecha
Al momento		
Antecedente (30)		
<b>Uso antiH2</b>		
Al momento		
Antecedente (30)		
<b>Quimioterapia</b>	Tipo	fecha
Al momento		
Antecedente (30)		
<b>bacteriemia</b>	Bacteria	fecha
Al momento		
Antecedente (30)		
<b>FACTORES DE MORTALIDAD</b>		
<b>Neutropenia(días y cuenta)</b>		
<b>Catéter venoso central</b>		
<b>Catéter arterial</b>		
<b>Edad (meses)</b>		
<b>Sexo</b>	<b>Masc.</b>	<b>Fem.</b>
<b>IRA</b>		
<b>Severidad de la enfermedad:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involucro pulmonar</li> <li>• Alteración hepática</li> <li>• FOM</li> <li>• Intubación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qx abdominal</li> <li>• Estancia UTIP</li> <li>• Cáncer</li> <li>• Sepsis (SRIS)</li> </ul>

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA.

1. -Eggiman F, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non immunocompromised patients. *The Lancet Inf Dis* 2003; 3(11)
2. - Coleman DC, Rinaldi MG, Haynes KE. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. *Med Mycol* 1998; 36 (Supp 1) 156 – 65.
3. -Hadley Susan, Lee WW, Ruthazer R, Stanley A. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in immunocompromised patients. *Crit Care Med* 2002; 30(8): 1808-14
4. -Pfaller Ma, Jones RN. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility on the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 327-32.
5. - Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoir and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996; 22: S89- S94.
6. - Pfaller MA, Jones RN. Bloodstream infections due to *Candida* species, SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 747- 51.
7. - Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infection. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 499 – 511.
8. - Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526 – 30.
9. - Singhi MD, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in pediatric intensive care unit, *Pediatric Clinical Care Medicine* 2004; Vol 5 (4): 369-7410.
11. -Chiu NC, Chung YF, Huang FY. Pediatric Nosocomial Infections. *Southeast Asia Trop Med Pediatr Health* 1997; 28: 191-195.
12. -Verduyn Dunel PM, Mets JF, Voss A. Nosocomial fungal infection: *Candida*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34, 213-220
13. -Dale VM, Dajani AS. Candidemia in Children with Central Venous Catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. *Ped Infect Dis J* 1990; 9, 309-14
14. -Wey SB, Mori M, Pfaller MA. Risk Factors for Hospital Acquired Candidemia. *Arch Inter Med* 1989; 149: 2349-52
15. -Al Soub H. Hospital Acquired Candidemia, Experience of a developing country. *Hosp Inf* 1997; 35: 141-47
16. -Bregenzer T, Evinson-Eckstein AC, Frei R. Clinical Aspects and prognosis of candidemia, a 6 year retrospective study. *Swede Med Wocheenchr* 1996; 126: 1829-33.
17. - Viudes A, Peman J, Cantón E, Ubeda P, López-Ribot JL., Gobernado MA. Candidemia in tertiary hospital: epidemiology, treatment and clinical outcome and risk factors of death. *Eur J Clin Microbiol Infect dis* 2002; 21: 767-74
18. - Abi Said D. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 1122-28
19. -MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in children's hospital. *Clin Inf Dis* 1998; 26: 642-45

20. -Sánchez-Huerta G, Díaz-Ponce H, Díaz-Ramos R, Jiménez-Galicia C, Solórzano-Santos F, Miranda-Novales G. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bol Med Hosp Infant Mex 2004; Vol 61: 289-95
21. -Mandell, Bennett, Dolin. Enfermedades Infecciosas, principios y prácticas. 5ª Edición Argentina. Ed. Médica Panamericana 2000. Cap 247, Págs. 3217-33.
22. -Feigin D, Cherry J, Demler G, Kaplan S. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Fifth edition EUA, Ed Saunders 2004. Chapter 200, pag 2569-79.
23. -Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. Clin Inf Dis 1995; 20: 1531-34
24. - Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Almela M, Mensa J, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005; Apr 43 (4): 1829-35.
25. -Eubanks PJ, Virgilio C, Klein S, Bongard F. *Candida* sepsis in surgical patients. Am J Surg 1993; 166 (6): 617-9
26. -Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med 1998; 104 (3): 238-45
27. -Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Dotis J, Hatzioannidis E, Tsivitanidou M, et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(10): 745-50.
28. - Specchia G, Pastore D, Montagna MT, Carlucci P, Ciuffreda I, Rizzi R, Liso A. Fungemia in acute leukemia patients: a single institution's experience. Nex Microbiol 2004; Oct 27 (4): 407-10
29. -Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A., Candidemia in pediatric intensive care unit. Pediatric Crit Care Med 2004; Jul 5(4): 369-74.
30. - Shetty SS - Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(7): 601-4
- 31.- Pacheco-Rios A, Avila-Figueroa C, Nobrigot-Kleinman D. Mortality associated with systemic candidiasis in children. Arch Med Res 1997; 28: 229-232
32. -Syndman David. Conundrums in the management of critically ill patients shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. Chest 2003; 5: 123
33. -Armenian SH, Singh J, Arrieta AC. Risk factors for mortality resulting for bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. Pediatric infect Dis J 2005; Apr 24 (4): 309-14.
34. -Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A comparative study of risk factors and outcome among outpatient-acquired and nosocomial candidemia. J Hosp Infect 2005; Jun 60 (2): 129-34.
35. -Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with candidemia: analysis of prognostic factors from a long term, nationwide study in Iceland. Scand J infect Dis 2005; 37 (2): 111-20
- 36.- Ben-Abraham R. Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. J Infect Dis 2004; 49(4): 317-23

- 37.- Pfaller MA, Dickema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *Journal of clinical Microbiol* 2004; Oct: 4419-31
- 38.- Ramage G, Saville SP, Thomas D. *Candida* Biofilms: an update. *Eukariotic Cell* 2005; Apr: 633-38
- 39.- Jabra-Risk MA, Fallker WA, Müller F. Fungal biofilms and drug resistance. *Emerging Inf Dis* 2004; Vol 10(1): 14-20