



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

*TESIS*

***INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCION NOSOCOMIAL  
POR CANDIDA SP EN PACIENTES DE 0-3 MESES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD  
DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIATRICOS Y NEONATALES DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO “EDUARDO LICEAGA” EN UN PERIODO DE OCTUBRE 2013  
A MAYO 2014***

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

**PEDIATRIA**

PRESENTA

**DRA. IRMA LECHUGA TREJO**

PROFESOR TITULAR

**DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR**

ASESORA DE TESIS

**DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO**

**JULIO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR  
EDUARDO LICEAGA O.D.**

---

**DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR**

**TUTOR DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
PEDIATRIA EN HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR EDUARDO LICEAGA  
O.D.**

---

**DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO**

**COORDINADORA DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO DR EDUARDO LICEAGA O.D.**

---

**DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ**

## **DEDICATORIA:**

***A mis padres y mis hermanas por su apoyo incondicional en todo momento, por su cariño, comprensión, palabras de aliento, sin ellos..... No hubiera llegado hasta este momento.***

***A Dios por darme salud y fuerza para seguir en el camino.***

***A mis pequeños pacientes que son la inspiración para seguir adelante y que son la motivación de todos nosotros para estudiar y conocer más, que como varios dicen..... son el mejor libro, Gracias a ellos por permitirnos aprender, y por el ¡¡¡¡Gracias dra!!! Que nos motiva a no tirar la toalla en los momentos difíciles y porque sus sonrisas y mejoría de la enfermedad son la mejor recompensa.***

***A mi asesora de tesis por su apoyo y conocimientos compartidos durante todo este tiempo.***

***A los doctores que pudieron compartirnos su experiencia y conocimiento para nuestra formación***

# **INDICE**

<b>1.- INTODUCCION.....</b>	<b>6</b>
<b>2.- MARCO TEORICO.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 SEPSIS NEONATAL.....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Definición.....	6
2.2.2 Clasificación.....	7
2.2.3 Epidemiología.....	6
2.2.4 Factores de Riesgo.....	8
2.2.5 Etiología.....	9
2.2.6 Manifestaciones Clínicas.....	9
2.2.7 Diagnostico.....	10
2.2.8 Tratamiento.....	10
2.2.9 Pronostico.....	11
<b>2.2 Sepsis Nosocomial.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3 Sepsis por Cándida.....</b>	<b>12</b>
2.3.1 Definición.....	12
2.3.2 Epidemiología.....	13
2.3.3 Patogenia.....	14
2.3.4 Factores de Riesgo.....	13
2.3.5 Manifestaciones Clínicas.....	14
1.3.6 Diagnostico.....	14
1.3.7 Tratamiento.....	15
1.3.8 Pronostico.....	17

<b>3.- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....</b>	<b>20</b>
<b>4.- JUSTIFICACION.....</b>	<b>20</b>
<b>5.- HIPOTESIS.....</b>	<b>21</b>
<b>6.- OBJETIVOS GENERALES.....</b>	<b>21</b>
<b>7.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>22</b>
<b>8.- MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>22</b>
<b>9.- VARIABLES.....</b>	<b>24</b>
<b>10.- RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>11.- DISCUSION.....</b>	<b>37</b>
<b>12.- CO NCLUSIONES.....</b>	<b>40</b>
<b>13.- BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>42</b>

## **INTRODUCCION**

Las infecciones del periodo neonatal constituyen uno de los principales problemas de salud más importantes de la población en general, ya que es un de las causas que contribuyen a la comorbilidad perinatal. 30-40% de las muertes neonatales se encuentra asociados a infecciones neonatales.

La Sepsis es una complicación habitual de las unidades de cuidados intensivos neonatales, especialmente en recién nacidos de muy bajo peso, en quienes la presentación puede ser inespecífica. En los últimos años la incidencia de infecciones nosocomiales por *Candida* ha incrementado bruscamente y representan un porcentaje importante de sepsis tardía. La falta de especificidad de signos unido al retraso del resultado bacteriológico determina una demora en el diagnóstico y tratamiento.

## **MARCO TEORICO**

### **SEPSIS NEONATAL**

#### **DEFINICION**

Sepsis neonatal se refiere a la situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido. Los microorganismos atraviesan la piel y las mucosas llegando al torrente sanguíneo tras atravesar esta barrera, siendo la inmadurez de las defensas el principal factor de riesgo que predispone a la infección. (1)

Para entender mejor la patología se deben tomar en cuenta diversos conceptos como los siguientes:

- Sepsis Neonatal: Síndrome clínico de infección hematógena con respuesta sistémica a una infección, con o sin localización en diferentes sitios del organismo. Con hemocultivo positivo o no. Se produce en las primeras 4 semanas de vida. (2)
- Bacteriemia: Es el hallazgo del germen en hemocultivo sin alteraciones metabólicas o morfológicas en el neonato.
- Septicemia neonatal: Es la infección aguda con manifestaciones toxico- sistémicas por la invasión de gérmenes dentro del torrente sanguíneo con hemocultivo positivo.
- Sepsis nosocomial: Infección que ocurre posterior a las 48 horas de ingresar a la UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) sin antecedentes de riesgo.
- Potencialmente infectado: Recién nacido con factores de riesgo predisponentes (Ruptura prematura de membranas de mas de 18h, Fiebre materna, Corioamnioitis, Peso menor de 1500, APGAR bajo menor de 5) que no presenta evidencia local o sistémica de infección. (3)

#### CLASIFICACION:

La Sepsis neonatal se puede clasificar de acuerdo al tiempo de aparición y de acuerdo al mecanismo de transmisión.

De acuerdo a evolución:

- Temprana: Dentro de las primeras 72 horas
- Tardía: Posterior a las 72 horas de vida
- Muy tardía: Posterior a los 28 días

De acuerdo al mecanismo de transmisión:

- Vertical: Causada por gérmenes localizados en el canal genital materno

- Nosocomial: Causadas por microorganismos localizados en los servicios de UCIN.(1)

## EPIDEMIOLOGIA

La incidencia a nivel mundial es de 2.1-8.6 por cada mil nacidos vivos, ocurriendo un 27% en el periodo neonatal.

En América Latina la incidencia es de 3.5-8-9%.

Las estadísticas en México revelan que la sepsis neonatal ocupa la cuarta causa de muerte entre los neonatos hospitalizados en una UCIN y tercera causa de muerte en la población pediátrica. Los factores identificados en pacientes hospitalizados son: uso de catéteres, prematurez, bajo peso, uso de sondas, ventilación mecánica, uso de bloqueadores H2, alimentación parenteral (4)

La incidencia en México se ha reportado de 4-15.4 casos por cada 1000 nacidos vivos, en comparación con Estados Unidos que reporta incidencia de 1-5 casos por cada 1000 nacidos vivos. (4)

## FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores que favorecen el desarrollo de sepsis en el neonato se encuentran: Inmadurez del sistema inmune, infección materna, corioamnioitis, procedimientos invasivos como sondas, catéteres, Nutrición Parenteral (NPT), drenajes, intubación, hospitalización prolongada, sobrecarga de trabajo del personal, convivencia con neonatos colonizados, prematurez. (1)

La prematurez está fuertemente relacionada con la Sepsis, ya que entre mayor sea la prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica, y por ende aumenta el riesgo de infección. (1)

## ETIOLOGIA.

Los patógenos más comúnmente encontrados son *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativo, *enterococos*, *Cándida*, *P. aeruginosa*, *acinetobacter* y *enterobacter*. Las infecciones fúngicas invasivas juegan un papel importante debido a que se presenta una mortalidad del 60% (5)

A nivel mundial la etiología es 98% bacteriana, 1% viral y 1% micótica. Siendo dentro de las bacterianas principalmente por Gram Negativos en los últimos años. (1)

A nivel de América Latina la sepsis tardía es una complicación frecuente del prematuro, peso bajo al nacer, estudios reportan que en estos pacientes el 50% es causada por organismos gram positivos, 38% organismos gram negativos y 12% por hongos.

En México se reporta origen bacteriano en el 70%, 27% hongos y 3% virus. Siendo dentro de las bacterianas 65% gram negativos y 35% gram positivos.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas e inespecíficas como mala regulación de la temperatura hipertermia o hipotermia, dificultades para la alimentación, taquicardia, rechazo a la vía oral, vómito, diarrea, distensión abdominal, hepatomegalia, ictericia, quejido, aleteo nasal, respiración irregular, taquipnea, cianosis, apneas, irritabilidad, hipo o hipertonia, convulsiones, temblores, fontanela tensa, palidez, coloración moteada, pulso débil, hipotensión, llenado capilar retardado, hemorrágicas, purpura. (1)

## DIAGNOSTICO

El diagnostico es clínico y por laboratorio. Para la confirmación diagnostica se necesitan los siguientes criterios: Clínica de sepsis, hemograma alterado (leucocitosis o leucopenia, Relación banda neutrofilo  $<0.2$  o trombocitopenia), alteración en reactantes de fase aguda (procalcitonina  $> 3$  o PCR 10-15) y hemocultivo positivo para el germen patógeno. (1)

En el abordaje de Sepsis se debe realizar Cultivo de LCR (líquido cefalorraquídeo), ya que en un 20-25% de los casos se detecta neuroinfección. (6)

## TRATAMIENTO:

Comprende 3 aspectos: Medidas generales, tratamiento antibiótico y terapia de soporte. (7)

Dentro de las medidas generales se encuentra hospitalización en UCIN con monitorización de signos vitales, controles anafilácticos frecuentes a fin de prevenir o detectar complicaciones. Se deberá mantener un aporte calórico proteico adecuado. (7)

Antibioticoterapia: El tratamiento empírico debe iniciarse inmediatamente después de obtener las muestras para cultivos bacteriológicos, este debe realizarse de acuerdo a la microbiota presumiblemente responsable, y se debe tomar en cuenta el antecedente de antibióticos recibidos por la madre. Una vez que el germen ha sido identificado por los cultivos y comprobada su sensibilidad, la antibioticoterapia debe ser revisada y modificada en función al antibiograma. La duración del tratamiento varía de 10-14 días, únicamente en caso de meningitis se completarán 14-21 días. (7)

Dentro de la terapia de soporte se encuentra indicada la ventilación mecánica en aquellos casos de alteración respiratoria asociada. Cuando se presenta shock séptico

puede hacerse uso de expansores de volumen y aminas vasoactivas. Un aspecto controvertido es el empleo de inmunoterapia. La gammaglobulina profiláctica ha mostrado ser eficaz. (8)

### PRONOSTICO

La mortalidad oscila entre 8-10% siendo mayor hasta 25% en menores de 1500gr.  
(1)

### **SEPSIS NOSOCOMIAL**

Es una respuesta inflamatoria sistémica a la infección y una de las principales causas de ingreso a la UCIN, se asocia a elevada mortalidad.

En nuestro país se cuenta con pocas estadísticas de la incidencia y mortalidad asociadas a sepsis debido a que no se cuenta con registros confiables.

El sustrato inmunológico de la sepsis es una compleja interacción entre los microorganismos infectantes, sus productos y la respuesta inmune del huésped. El proceso mediado por la liberación de citocinas una vez activada la respuesta innata produce modificaciones en la coagulación, el endotelio y la respuesta inflamatoria constituyendo la triada del daño endotelial en la sepsis.

### **SEPSIS POR CANDIDA**

Aunque los casos más frecuentes son por Grampositivos y gramnegativos, las infecciones invasivas por microorganismos micóticos es causada por *Cándida sp* en la mayoría de los casos con una alta mortalidad y morbilidad. Los factores de riesgo se encuentran asociados con infección materna. (9)

## DEFINICION

La candidiasis es una infección primaria o secundaria ocasionada por hongos del género *Cándida*. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variadas, puede localizarse en cualquier lugar o puede generalizarse como septicemia. Debido a que es una especie endógena, se manifiesta como infección oportunista, el agente etiológico involucrado en la mayoría de los cuadros es *Candida albicans*. La *Candida parapsilosis* en paroniquias, endocarditis, y otitis externa. *Candida tropicalis* en vaginosis, enfermedad intestinal, infecciones broncopulmonares, sistémicas, onicomicosis, osteoarticular. *Candida krusei* en endocarditis, infección de mucosas y vaginitis. (10)

Se define candidemia nosocomial como la presencia de un cultivo positivo, más signos y síntomas a las 72 horas de hospitalización. Los signos y síntomas asociados son: inestabilidad térmica (fiebre o hipotermia), apnea, necesidad de ventilación u oxígeno suplementario, taquicardia, bradicardia, hipotensión, intolerancia a la alimentación, enterocolitis y distensión abdominal. (10)

La candidemia diseminada aguda ocurre en niños con neutropenia, que se manifiesta por la presencia de fiebre o hipotermia, inestabilidad hemodinámica y neutropenia, esta etapa tiene una elevada mortalidad. (10)

Los procesos patológicos producidos por la enfermedad son diversos y varían desde la inflamación leve hasta respuestas de tipo granulomatoso crónico. Debido a que es una especie endógena, representa una infección oportunista. (12)

## EPIDEMIOLOGIA

La tasa de incidencia es mayor en América Latina que en Hemisferio Norte. Existe una escasa información sobre la epidemiología en población Pediátrica. Se tienen bases

de datos que informan de 43 casos por cada 100,000 ingresos hospitalarios. La mortalidad oscila entre 13 y 23%.

La especies de *Cándida* son reconocidos como serios patógenos en las UCIN para infecciones ocurridas después del tercer día de vida. Las incidencias han sido observadas en un 2.2-12.1% en infantes de bajo peso al nacer y en un 5.5-16.5% en los de muy bajo peso al nacer (<1000gr), Las infecciones por *cándida* son una causa significativa de mortalidad (10-54%) y morbilidad (25%) en la UCIN. (13)

La candidemia es la tercera causa de sepsis tardía en neonatos pretérmino. Las especies aisladas más frecuentemente en niños han sido *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. La causa más frecuente de muerte es *Candida albicans* en un 43%. (13)

En América Latina la media de presentación es de 16 días, La principal especie aislada fue *Candida albicans* en 44%, *Candida parapsiolis* 27% Y *C. tropicalis* 15%, *C. guillermondii* 5%.

La candidiasis sistémica es cada vez más reconocida como causa de sepsis nosocomial en las unidades de cuidados intensivos, neonatales. En Centroamérica aunque *C. albicans* continua siendo la especie más frecuente, estudios recientes destacan la importancia de otras especies como *Candida tropicalis*, *C. parapsiolosis* y *C. lusitaniae*. (15)

En prematuros menores de 1500 se ha encontrando incidencia del 7% de las infecciones nosocomiales, con una mortalidad tres veces más alta. Se encuentra un predominio de *Candida albicans* en las infecciones materno fetales y de *C. parapsilosis* en las infecciones nosocomiales. (16)

## PATOGENIA

Las especies de *Candida* puede ser transmitidas por línea vertical por la flora materna o transmitidas con las manos de los cuidadores de salud. (13)

*Cándida* pertenece a la familia *Cryptococcaceae*. La mayoría se encuentra en el medio ambiente. *Candida albicans* es la especie responsable de la mayoría de infecciones, es la única que coloniza en condiciones normales boca, tracto gastrointestinal y vagina adhiriéndose a las células epiteliales. (16)

Su crecimiento está regulado por la presencia de bacterias saprofitas y por la inmunidad del huésped. La microbiota bacteriana participa creando una barrera física en las mucosas, estimulando la inmunidad local y manteniendo un pH bajo, la alteración de la microbiota o la respuesta inmune da lugar al sobrecrecimiento fúngico. (16)

Aunque la colonización puede producirse intrauterina es más frecuente que se produzca en el momento del parto o posparto. (13)

Algunos autores refieren que acuerdo al tipo de *Candida* se considera el factor predisponentes:

- *C. albicans*: Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), uso de catéteres centrales, tratamiento antibiótico de amplio espectro, uso de corticoterapia, cirugía abdominal.
- *C. parapsilosis*: Prematuridad, leucemia, uso de catéteres
- *C. tropicalis*: Inmunocompromiso
- *C. glabrata*: Tratamiento previo con fluconazol, inmunocompromiso
- *C. krusei*: Tratamiento previo con fluconazol.

La invasión de *Candida* al torrente sanguíneo ocurre como consecuencia de la barrera epitelial por algún dispositivo externo (catéter intravascular, sonda) o en casos de inmunocompromiso profundo. (17)

### FACTORES DE RIESGO

Las infecciones sistémicas micóticas adquiridas tienen como factores de riesgo hospitalización prolongada (>14 días) prematuridad (<37sdg), uso de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado (>14 días) , intubación endotraqueal, uso de NPT, uso de catéteres centrales, uso concomitante de inhibidores H2 y esteroides. (13)

Neonatos que nacen en forma prematura y de bajo peso, (menor a 28 SDG y menores a 1Kg) ya que los neonatos prematuro nacen con un sistema inmune inmaduro, además a menudo necesitan intervenciones médicas agresivas y como resultado de ello se convierten susceptibles para infección por *Candida sp.* (13)

La administración de teofilina e indometacina se ha encontrado asociada a la infección por *Candida sp.*, y en pacientes de término inmunocompetentes se ha visto asociado al antecedente de cirugía abdominal o anomalías congénitas. El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso con una media de 33 días. (18)

Dentro de factores maternos asociados se ha encontrado la presencia de preeclampsia detectándose *Candida parapsilosis* en la mayoría de los casos. (4)

Así mismo también se ha encontrado mayor incidencia de *Candida parapsilosis* en pacientes con patologías concomitantes como broncodisplasia pulmonar y retinopatía del prematuro.(13)

En todos los casos de candidemia se tiene el antecedente de antibioticoterapia a base de ampicilina, gentamicina, cefotaxima, amikacina, ceftazidima, vancomicina y carbapenemico.(13)

En un estudio de la asociación Pediátrica de Japón se encontró que los factores predisponentes eran ventilación mecánica con una duración de 5.5 +- 6.6 días, NPT (Nutrición parenteral) durante 8+-6.5 días. (13)

### MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y a menudo difícil de distinguir de infecciones bacterianas, dentro de estas se encuentran distensión abdominal, febrícula, pausas de apnea, hepatomegalia, aumento de parámetros ventilatorios entre otros. (18)

Un estudio en América Latina revela que los principales síntomas detectados son: taquipnea, ictericia, empeoramiento del estado general, hipoactividad, y fiebre. (14)

### DIAGNOSTICO

Hasta los años 80 las infecciones fúngicas eran diagnosticadas pocas veces y cuando ocurría se trataba de un hallazgo durante la necropsia. (15)

Las Sepsis fúngicas se asocian con más frecuencia a trombocitopenia que las bacterianas. Dentro de los marcadores para infección por *Cándida*, la trombocitopenia resulta el factor más importante. Otros cambios en los laboratorios son la elevación de PCR (Proteína C Reactiva). (12)

Para el diagnostico debe buscarse *Cándida* en sangre y orina o en hemocultivo de sangre periférica y catéteres centrales. Es importante saber que solo un 50% son positivos por lo que ante la sospecha clínica debe instaurarse un tratamiento. (10)

La positividad de un hemocultivo depende de varios factores como el número de levaduras por metro cuadrado, el inicio de tratamiento antifungico, la forma de toma de muestra y la presentación (10)

## TRATAMIENTO

Los factores de riesgo que sustentan el uso de antimicóticos en paciente son sintomatología sugestiva de dicha infección incluyen la edad gestacional, exposición a cefalosporinas de tercera generación en los 7 días previos al desarrollo de la sintomatología y trombocitopenia. (9)

Las infecciones por gérmenes oportunistas es uno de los aspectos que se debe vigilar en las UCIN, con mayor énfasis en pacientes con sistema inmune inmaduro o debilitado como es el caso de los prematuros. (7)

Antes de las décadas de los 90 la única droga disponible para resolver el problema era la Anfotericina B, la cual resulta muy toxica encontrándose entre sus efectos adversos anemia, proteinuria, acidosis tubular, convulsiones, cianosis, fiebre, tromboflebitis.(13)

El fluconazol aprobado por la FDA es considerada una buena opción para el tratamiento de candidiasis siendo un medicamento con muy buena tolerancia y leves efectos adversos. Es un agente micótico del grupo de Tiazoles con una potente actividad contra *Candida sp*, *Asperguillus*, y *Criptococos*. Se encuentra bien tolerado tanto vía oral como intravenoso (IV) con buena penetración a Liquido cefalorraquídeo en una dosis inicial de 6mg/kg/día con dosis de mantenimiento de 3-6mg/kg/día, con tasa de curación del 86-99%.

Para el tratamiento en caso de Hemocultivo positivo debe tipificarse la especie ya que puede tratarse de especies resistentes a la mayoría de los antimicóticos convencionales como *Cándida lusitanae*, *guillermonti*, *lipolytica*, *thrichporon beigelli* o especies resistentes a fluconazol como *Cándida Krusei* y *glabrata*. (10)

Los pacientes no neutropenicos con candidemia no complicada por *Cándida albicans* pueden responder bien a Anfotericina a dosis de 0.5mg/kg/día durante 2 semanas. Cuando se trata de infección por *Cándida tropicalis* o *Cándida parapsilosis* se requieren de dosis elevadas de 0.75mg-1mg/kg/día por 4 semanas. (10)

Como esquema alternativo en pacientes con candidemia no complicada, no neutropenicos se puede emplear fluconazol en los siguientes esquemas: (10)

- a) < 29 SDG DE 0-14 Días de vida: 5-6mg/kg/dosis cada 72 horas x 28 días
- b) <29 SDG mayores de 14 días: 5-6mg/kg/dosis cada 48 horas x 28 días
- c) 30-36 SDG de 0-14 días: 3-6mg/kg/dosis cada 48 horas x 28 días
- d) Neonatos de 0 - 14 días. 6-12mg/kg/dosis cada 24-72 horas x 28 días
- e) Lactantes y preescolares: 10mg/kg/dosis cada 14 horas x 28 días
- f) En pacientes con función renal alterada debe usarse al 50% de la dosis correcta

La Sepsis por *Cándida* suele responder de manera adecuada a la Anfotericina B IV, la duración exacta del tratamiento no se encuentra establecida, refiriéndose entre 10-90 días con una media de 2-3 semanas, la Anfotericina liposomal en las últimas décadas ha sido utilizada de manera segura en dosis de 1-5mg/kg/día por los menores efectos tóxicos. (18)

Varios estudios demuestran que la Anfotericina B y el fluconazol son igual de efectivos en el tratamiento de *Cándida* diseminada, aunque el fluconazol produce fiebre y manifestaciones toxicas.

La profilaxis con Fluconazol durante las primeras 6 semanas reduce la colonización fúngica y debe ser utilizada en neonatos de peso <1500 que se encuentran hospitalizados en la UCIN. (11)

### PRONOSTICO

La Sepsis por *Cándida* se acompaña de una elevada mortalidad de 25-55% pudiendo llegar hasta 70% en niños de muy bajo peso al nacer. (18)

La alta mortalidad y morbilidad se debe a el retardo en el diagnostico y tratamiento de la candidemia. (18)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Determinar cuál es la incidencia y los factores de riesgo asociados a Infección Nosocomial por *Cándida sp.* en pacientes de 0-3 meses hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y neonatales del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” en el periodo de octubre 2013 a mayo 2014.

## **JUSTIFICACION**

Considerando que la Sepsis es la cuarta causa de mortalidad en las Unidades de cuidado intensivos se planea identificar la incidencia de candidiasis con la finalidad de puntualizar los síntomas presentados en estos pacientes para la sospecha clínica.

Tomando en cuenta la elevada mortalidad por infecciones nosocomiales por *Cándida* (25-35%), resulta indispensable identificar los factores mayormente asociados en los pacientes que se encuentran Hospitalizados en las UCI del Hospital General de México para de esta manera lograr intervenciones oportunas para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Ya que las infecciones por *Cándida* son responsables del 2.22% - 16.8% del total de Sepsis de adquisición nosocomial, se considera de vital importancia establecer las medidas profilácticas como la administración de fluconazol en población de riesgo, así mismo una vez instaurado el cuadro determinar el mejor tratamiento, por lo que resulta útil el conocer las principales especies de *Cándida* aisladas en los pacientes hospitalizados en UCI para de esta manera enfocar el tratamiento adecuado y oportuno.

## **HIPOTESIS**

Considerando las estadísticas a nivel mundial se espera encontrar una incidencia del 2-12.5% de Infección Nosocomial por *Cándida sp* en pacientes de 0-3 meses hospitalizados en el área de Cuidados Intensivos Pediátricos y neonatales del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” y se determinara la presencia factores asociados a dicha infección como prematurez, bajo peso, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de catéteres y sondas, empleo de Nutrición parenteral, antecedente de cirugía abdominal y antecedente de patología materna.

## **OBJETIVOS GENERALES**

- ✓ Identificar la incidencia de Infección Nosocomial por *Cándida sp* en pacientes de 0-3 meses hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatal y Pediátrica del Hospital General de México en un periodo de octubre de 2013 a mayo de 2014.
  
- ✓ Identificar los factores de riesgo asociados a la de Infección nosocomial por *Cándida sp* en pacientes de 0-3 meses hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatal y Pediátrica del Hospital General de México en un periodo de octubre de 2013 a mayo de 2014.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- ✓ Identificar el tipo de especie de *Cándida* más frecuentemente encontrada en los pacientes hospitalizados en UCI.
- ✓ Identificar la sintomatología presentada en los pacientes que desarrollan Candidiasis nosocomial.
- ✓ Identificar los parámetros de laboratorio mayormente asociados a la presencia de Infección por *Cándida sp*
- ✓ Esquemas antimicrobianos detectados en pacientes que desarrollan infección por *Cándida sp*

## **MATERIALES Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO:**

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal y descriptivo en un tiempo de 8 meses de octubre 2013 a mayo 2014 mediante la revisión de expedientes de pacientes hospitalizados en las UCI (Unidades de Cuidados Intensivos ) con reporte de examen directo o cultivo positivo para *Cándida sp*.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Todos aquellos pacientes de 0 a 3 meses hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos en Hospital General de México

## **POBLACION ESTUDIADA**

Pacientes con una edad de 0-3 meses que se encuentran hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital General de México positivos para Infección por *Cándida sp.*

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se tomo información de 28 pacientes en un periodo de 8 meses

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con muestras positivas para *Cándida sp.* en examen directo de orina o sangre o detectados por Cultivo en orina o sangre.
- Edad entre 0-3 meses
- Pacientes hospitalizados en área de Cuidados Intensivos del Hospital General de México
- Pacientes con sintomatología de Sepsis

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes que reportan muestras negativas para *Cándida sp* en orina y sangre en examen directo o cultivo.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes sin sintomatología de Sepsis
- Pacientes mayor a 3 meses
- Pacientes hospitalizados en áreas diferentes a Cuidados Intensivos

## **RECURSOS**

- Frascos esteriles para muestras de Orina
- Tubos microtaner morado de 0.5ml
- Microscopio para Visualizacion directa en búsqueda de hongos
- Medios de cultivo para búsqueda de hongos
- Material estéril (batas, guantes, cubrebocas, gorros)
- Material de farmacia (jeringas, isodine, gasas)
- Programas Excel y Word de Microsoft Office para recopilar los datos y realizar el análisis correspondiente.
- Fotocopias de reportes de Micología
- Expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados

## **VARIABLES**

### **CUALITATIVAS:**

- ✓ Esquemas antimicrobianos empleados
- ✓ Uso de Nutrición Parenteral
- ✓ Uso de Catéteres o sondas
- ✓ Intubación orotraqueal
- ✓ Antecedente de cirugía
- ✓ Sintomatología presentada:( Distensión abdominal, sangrado, datos de bajo gasto, intolerancia a la vía oral , polipnea, aumento de parámetros ventilatorios).
- ✓ Antecedente de patología materna
- ✓ Uso de esteroides

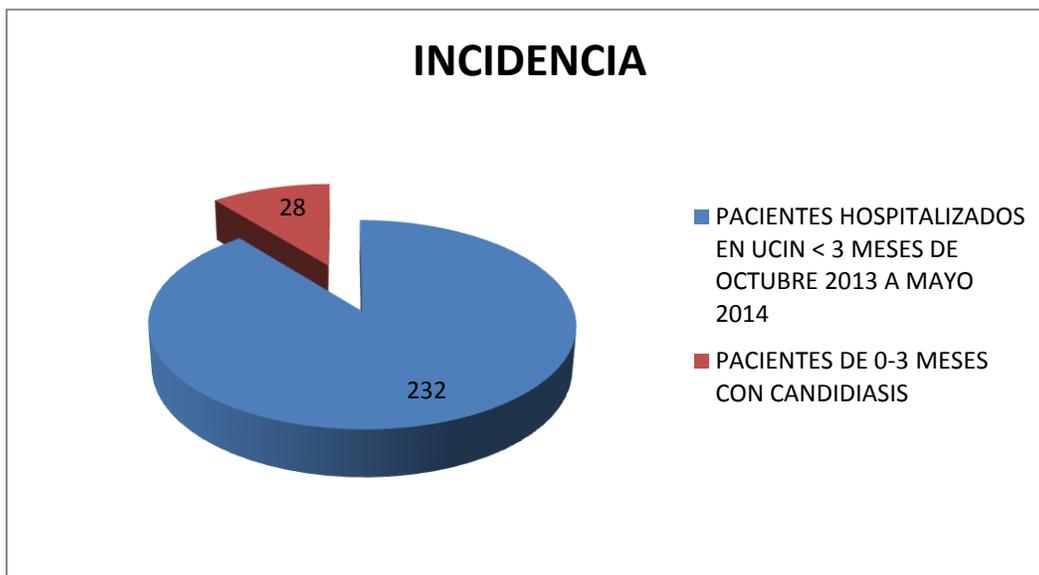
### **CUANTITATIVA:**

- ✓ Edad del paciente al diagnóstico
- ✓ Peso al nacimiento
- ✓ Semanas de gestación al nacimiento
- ✓ Días de tratamiento antibiótico
- ✓ Días de duración de intubación
- ✓ Días de uso de Catéter o sondas.
- ✓ Biometría Hemática
- ✓ PCR

## **RESULTADOS**

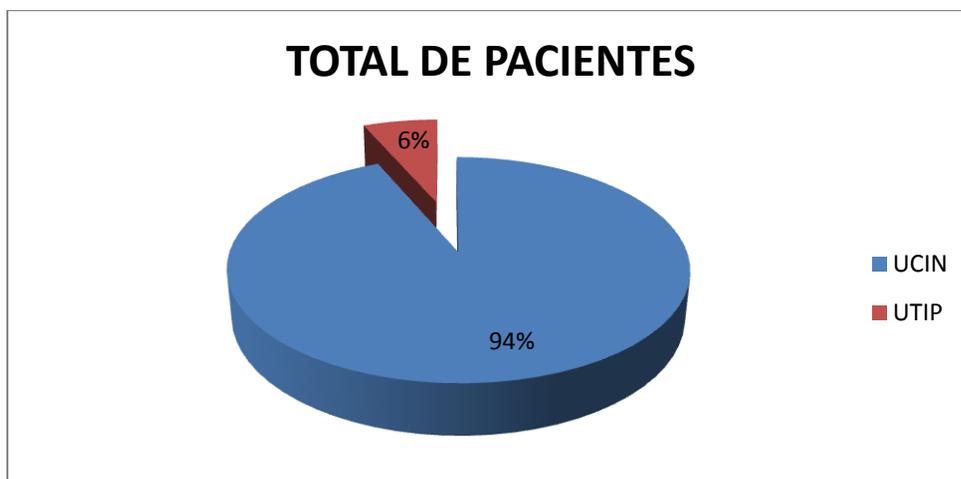
### 1.- INCIDENCIA:

Se determino la incidencia de infección por *Cándida sp* en pacientes Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales y Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Se encontró un total de 232 ingresos a estas áreas y de estos, 28 presentaron infección por *Candida sp* corroborada por análisis directo de orina y sangre. Determinándose una incidencia del 12.06%.



## 2.- NUMERO DE PACIENTES EN UCIN Y UTIP

Se tomaron pacientes infectados menores de 3 meses hospitalizados en las áreas de Cuidados Intensivos Neonatales y pediátricos, con un total de 28 pacientes, 6% correspondientes al área de Terapia Pediátrica, y 94% de Terapia Neonatal.



## 3.- DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ACUERDO A LOS DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

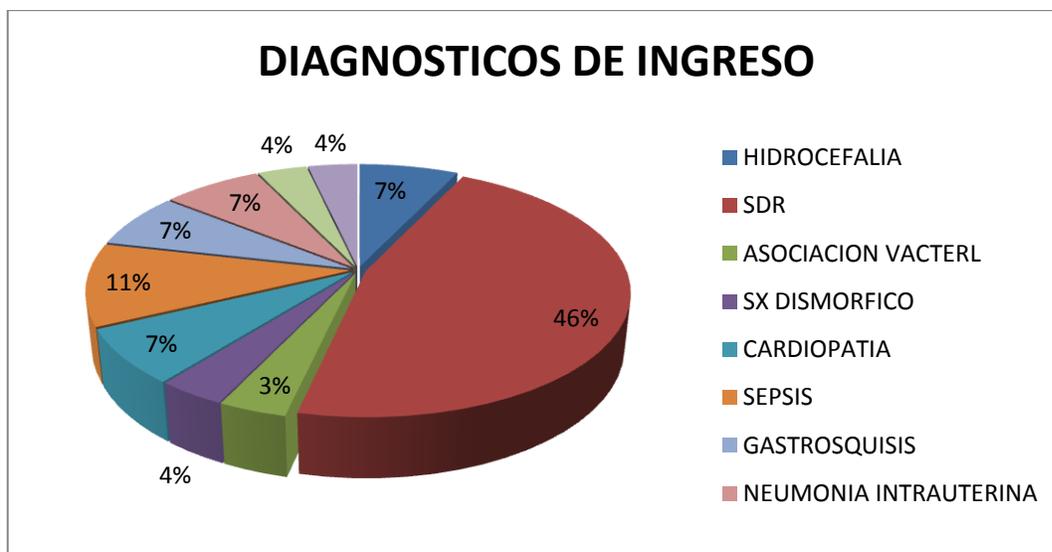
Se determinó un promedio de 22.39 días de estancia intrahospitalaria en aquellos pacientes que desarrollaron la infección por *Cándida sp.*

## 4.- DIAGNOSTICOS DE INGRESO DE LOS PACIENTES:

El principal diagnóstico inicial encontrado en los pacientes con Candidiasis fue Síndrome de Dificultad Respiratoria, pudiendo deberse al antecedente de prematurez.

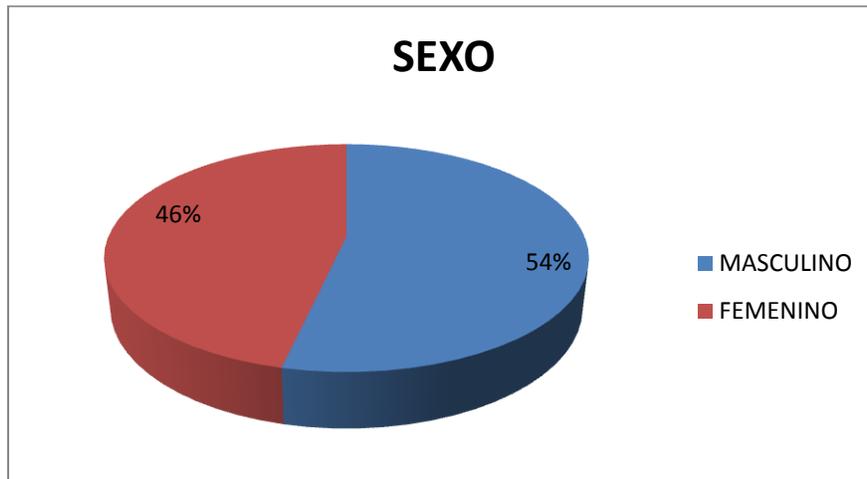
Así mismo cabe destacar la presencia de patologías como Hidrocefalia, Síndrome Dismórfico, Gastrosquisis, Riñones poliquistico y Quilotorax que son patologías congénitas.

DIAGNOSTICO	# PACIENTES
HIDROCEFALIA	2
SDR	13
VACTERL	1
SX DISMORFICO	1
CARDIOPATIA	2
SEPSIS	3
GASTROSQUISIS	2
NEUMONIA INTRAUTERINA	2
QUILOTORAX	1
POLIQUISTOSIS RENAL	1



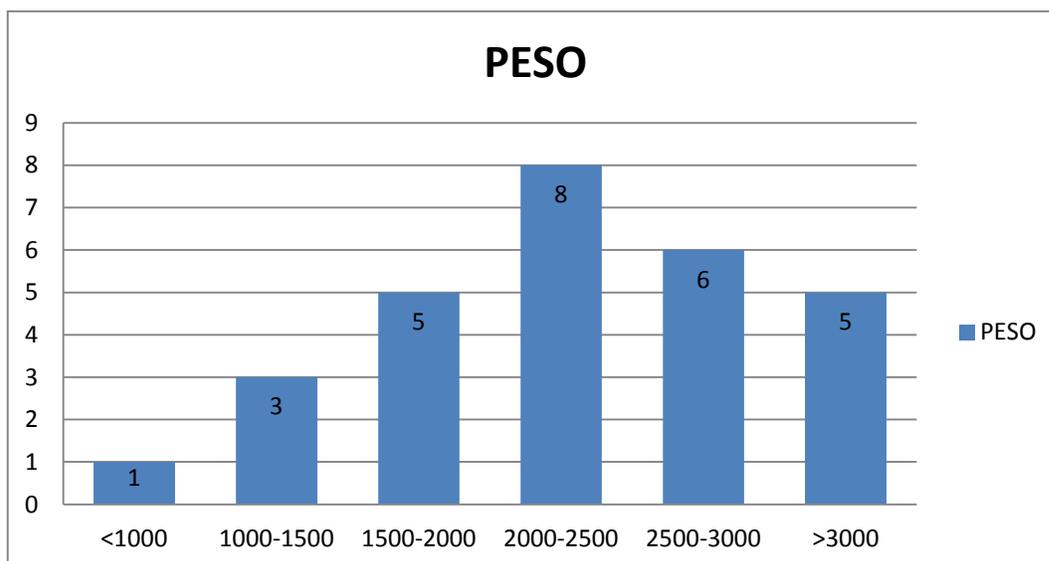
## 5.- DISTRIBUCION POR SEXO

No se encontró diferencia significativa, únicamente ligera predisposición en el sexo masculino en un 54% del total de la población.



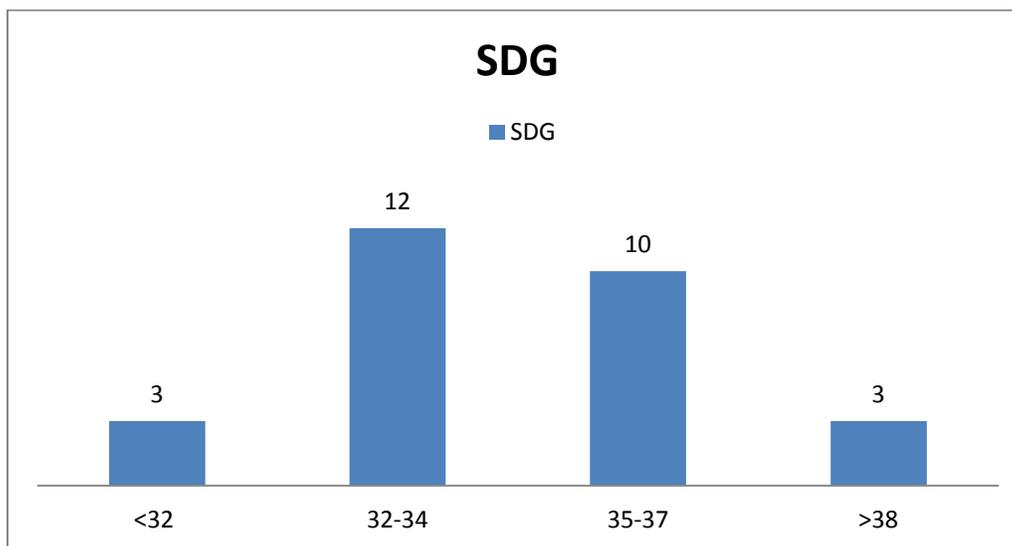
## 6.- DISTRIBUCION DE ACUERDO AL PESO

La mayoría de los casos se presentó en pacientes pretérmino con peso bajo, con mayor prevalencia en aquellos de 2000-2500 gramos en un 28.5%.



## 7.- DISTRIBUCION POR SEMANAS DE GESTACION

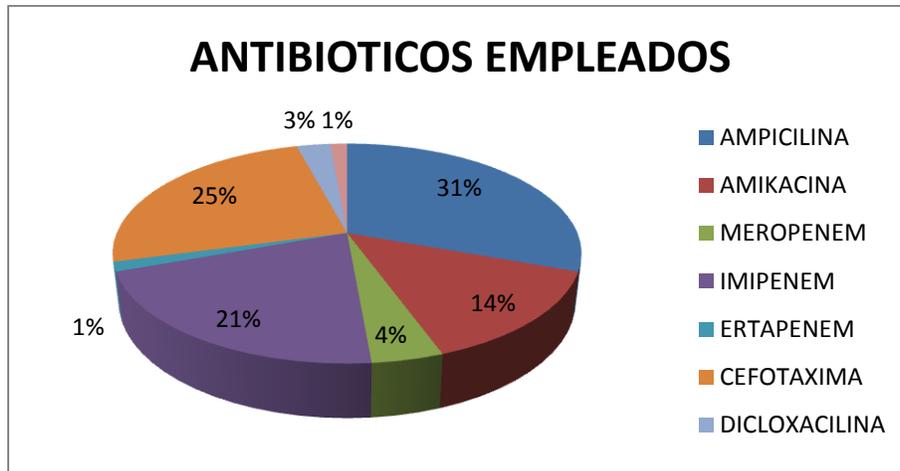
Se encontró mayor incidencia en pacientes pretérmino con predominio de 32-34 Semanas de gestación, en un 42.8%



## 8.- ANTIBIOTICOS EMPLEADOS

El antibiótico más empleado fue ampicilina seguramente por ser la primer alternativa para Sepsis. Se encontró asociado en un 83% durante el tercer esquema antimicrobiano empleado. Hubo una importante relación con el empleo de carbapenémicos y cefalosporina de 3ª generación.

<b>AMPICILINA</b>	<b>22</b>
<b>AMIKACINA</b>	10
<b>MEROPENEM</b>	3
<b>IMIPENEM</b>	15
<b>CEFOTAXIMA</b>	18
<b>ERTAPENEM</b>	1
<b>DICLOXACILINA</b>	2
<b>PIPERAZILINA</b>	1
<b>VANCOMICINA</b>	17

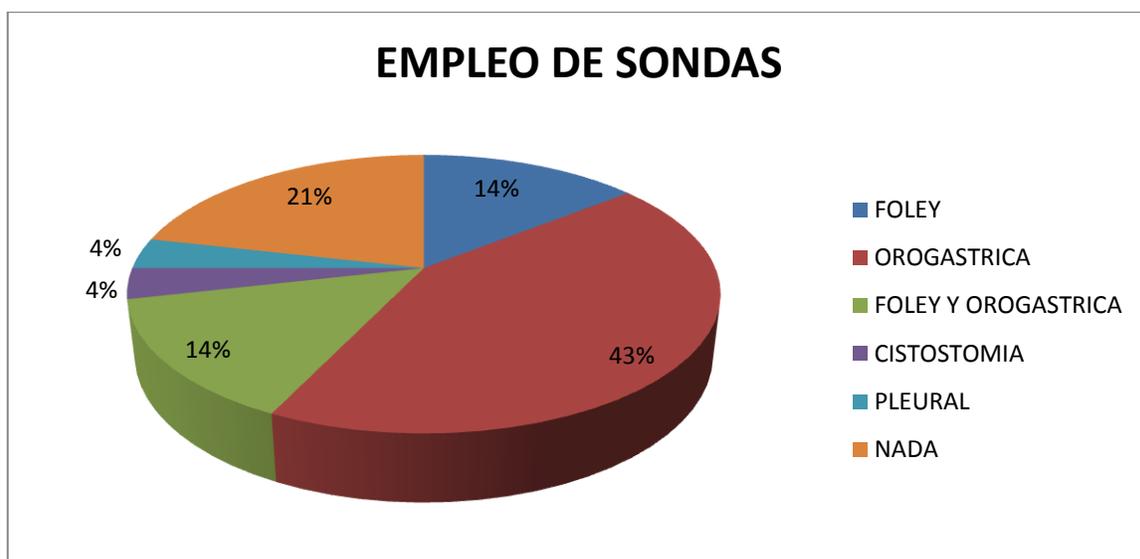


#### 9.- DIAS DE ANTIBIOTICOTERAPIA

Se encontró un promedio de 23.5 días de antibioticoterapia común máximo de 50 días y un mínimo de 9 días.

#### 10.- EMPLEO DE SONDAS

Se determinó que un 79% presentaba algún tipo de sonda, predominando en un 57% la Sonda orogástrica.



#### 11.- ANTECEDENTE DE INTUBACION

Se encontró que 25 de 28 pacientes tenían el antecedente de intubación que representaba un 89%. Con un promedio de 19 días de Intubación, con un mínimo de 7 días y un máximo de 45 días.

#### 12.- ANTECEDENTE DE NUTRICION PARENTERAL:

Se determino que 13 de 28 pacientes contaban con Nutrición parenteral, representando un 46% con un promedio de 11 días de empleo de esta.

#### 13.- ANTECEDENTE DE CATETER

Se encontró que el 100% de los pacientes contaban con antecedente de colocación de catéter con un promedio de 14 días de instalación.

#### 14.- ANTECEDENTE DE CIRUGIA

Se encontró antecedente de cirugía en un 14.2%, así mismo considerando la cirugía abdominal que representa únicamente el 50% de las cirugías .

<b>CIRUGIA</b>	<b>PACIENTES</b>
<b>CIERRE DE PARED</b>	2
<b>PCA</b>	1
<b>TORACOCENTESIS</b>	1

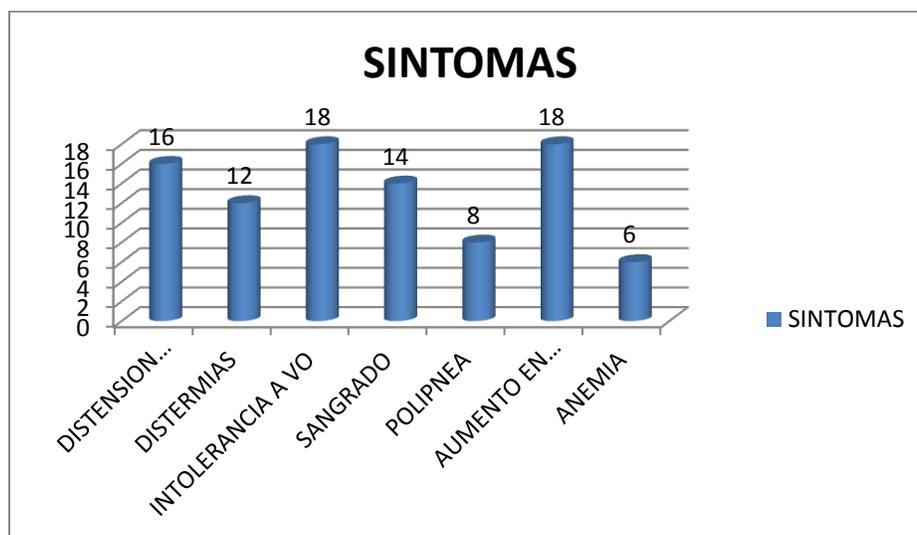
## 15.- ANTECEDENTE DE PATOLOGIA MATERNA

Se encontró únicamente antecedente de patología materna en el 17.8%

PATOLOGIA	#PACIENTES
<b>MATERNA</b>	
PREECLAMPSIA	2
DIABETES	1
<b>GESTACIONAL</b>	
HIPOTIROIDISMO	1
CORIOAMNIOITIS	1

## 16.-SINTOMATOLOGIA PRESENTADA

Los principales síntomas presentados fueron aumento en los parámetros ventilatorios en un 64.2% e intolerancia a la vía oral en un 64.2%, seguidos de distensión abdominal en 57% y sangrado de tubo digestivo en 50%.



SINTOMA	PORCENTAJE
Distensión Abdominal	57%
Distermias	42.8%
Intolerancia a la via oral	64.2%
Sangrado de tubo digestivo	50%
Polipnea	28.5%
Aumento de parámetros de ventilacion	64.2%
Anemia	21.4%

#### 17.- RESULTADOS DE BIOMETRIA HEMATICA

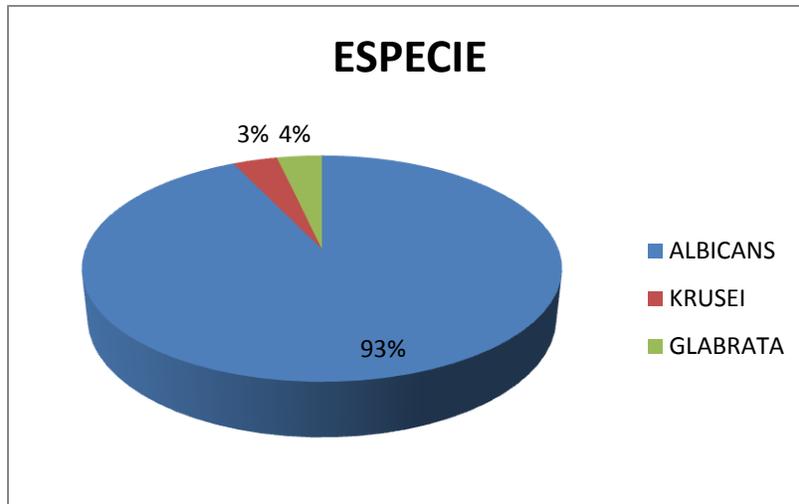
La mayoría mostro valores normales de Neutrófilos en el 78% así como valores de Linfocitos normales. Se encontró alteración en monocitos en un 89%. Se encontró trombocitopenia en un 71.4% de los pacientes, así mismo con trombocitosis en un 17.8%. De los pacientes que presentaron trombocitopenia el 89% no mostro alteración en el valor de leucocitos totales ni en neutrofilos.

#### 18.- RESULTADOS DE PCR

El 92% de los pacientes presento elevación de la PCR con valores de 12 hasta 180, con un promedio de 60 mg/L.

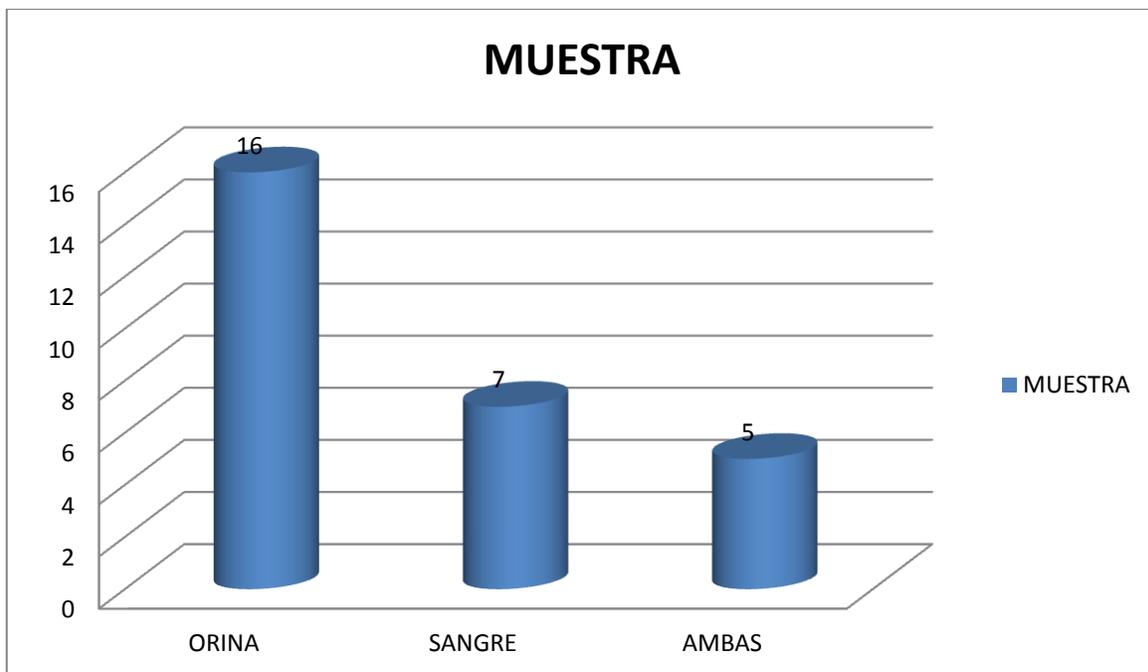
#### 19.- ESPECIES ENCONTRADAS:

*Candida albicans* fue el la especie más encontrada, con un 92.8% , únicamente con un caso de *Candida krusei* y 1 caso de *Candida glabrata* dichos casos encontrados en paciente con VACTERL y Síndrome Dismórfico respectivamente.



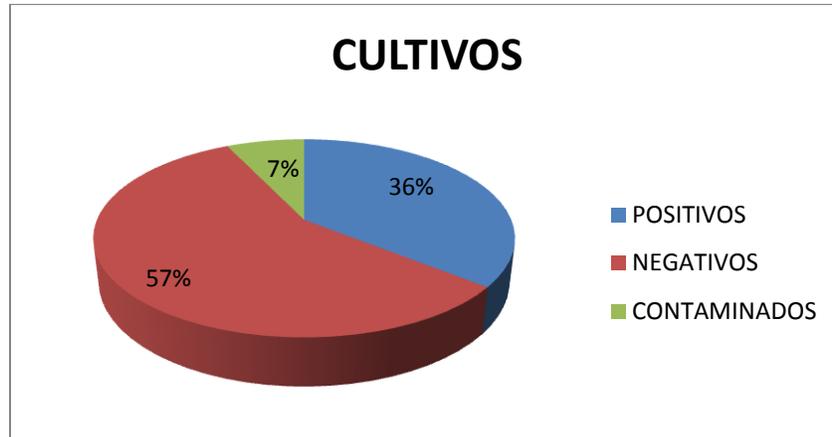
## 20.- TIPO DE MUESTRA DE DETECCION DE CANDIDA

La principal muestra en donde se aisló cándida fue en orina, representando un 57% del total de las muestras.



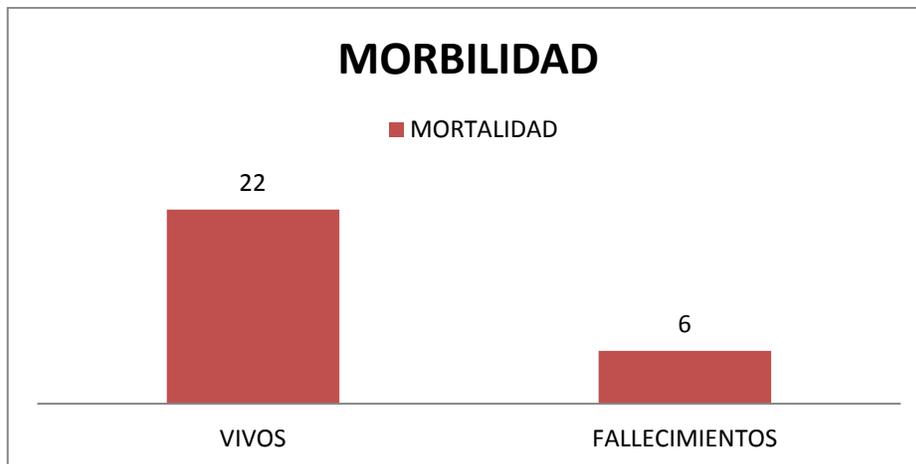
## 21.- CULTIVOS POSITIVOS

Se encontró positivos 10 cultivos de los 28 paciente representando un 36%



## 22.- MORBILIDAD

Se encontró una morbilidad del 21.4% .



## **DISCUSION**

En América Latina se establece una incidencia del 2.2 – 12.1% que comparándola con la incidencias encontrada en nuestro estudio, la cual fue de 12.06%, coincide, mostrando un problema importante que amerita énfasis en el diagnostico y tratamiento ya que representa una elevada incidencia.

Las estadísticas a nivel mundial no muestras predisposición por sexo, en nuestro estudio se determino una diferencia no significativa del 8% con predominio en el sexo masculino.

A pesar de que la literatura reporta aumento en la incidencia de *Candida parapsislosis* representando un 27% del total únicamente precedida por *Candida albicans* que representa un 44%; en nuestro estudio no se encontró algún caso de *Candida parapsislosis*, detectándose *Candida albicans* en un 98.2%, dato importante para establecer los tratamientos mejor dirigidos ante la sospecha de este diagnostico.

Se encontró un promedio de 22.39 días de estancia hospitalaria para el desarrollo de la enfermedad, comparada con la literatura que establece un promedio de 33 días.

Las estadísticas revelan mayor incidencia en prematuros de < 37 Semanas de gestación, lo cual se corrobora en el estudio realizado en donde se encontró mayor prevalencia en pacientes prematuros de 32-34 SDG.

El peso resulta un factor pronóstico para la infección por *Candida s.p.*, en la literatura se reporta mayor incidencia en menores de 1500gramos, sin embargo, en nuestro estudio se encontró mayor incidencia en pacientes con peso de 2000-2500 gramos.

Se determino en el presente estudio un promedio de 22.39 días de estancia hospitalaria para el desarrollo de la enfermedad por Candida sp, mayor al referido por la literatura de 14 días.

El principal diagnostico al ingreso de los pacientes fue Síndrome de Dificultad respiratoria, seguramente asociado a la prematurez, seguido de alteraciones congénitas y Sepsis.

La literatura reporta como factor de riesgo importante la antibioticoterapia prolongado por más de 14 días, en su mayoría asociada a antibióticos como son ampicilina, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ceftazidima, vancomicina y carbapenemicos; en el estudio realizado determino que el 100% de los pacientes tenia antecedente de uso de antibióticos, con un promedio de 23.5 dias con mayor incidencia en ampicilina, cefotaxima, vancomicina e imipenem, que coincide con la literatura, sin embargo los días de antibioticoterapia para el desarrollo de la enfermedad sobrepasan a lo que se reporta en la literatura, y se determinó que el 83% lo desarrollo durante el tercer esquema antimicrobiano.

La ventilación mecánica ha sido un Factor de riesgo fuertemente asociado a la infección por Candida sp. Se encontró que 25 de 28 pacientes tenían el antecedente de intubación que representaba un 89% con un promedio de 19 días de Intubación. La literatura establece de 6-13 días.

El estudio determinó que el uso de Nutrición parenteral estuvo presente en el 46% de los pacientes con un promedio de 11 días de empleo de esta que coincide con la literatura la cual reporta riesgo en el uso de esta durante 8- 14.5 días.

El uso de sondas y catéteres se ha encontrado asociado también a la infección por cándida sp en el presente estudio se encontró que el 79% tenían antecedente de uso de

algún tipo de sonda con mayor frecuencia de sonda orogástrica y se encontró que el 100% contaba con antecedente de algún tipo de Catéter con un promedio de uso de 14 días.

La literatura reporta otros factores de riesgo asociados como Patología materna, en especial preeclamsia, la cual se encontró en un 17% en el presente estudio no siendo significativa, También se encuentra asociada a antecedente de cirugía del paciente, y en este estudio se reporta un 14.2% correspondiendo a cirugía abdominal el 50%.

En cuanto a la sintomatología presentada por orden de frecuencia se encontró en primer lugar Intolerancia a la vía oral y Aumento en los parámetros ventilatorios presente en 64.2% de los pacientes, seguidos de distensión abdominal en el 57%, sangrado de tubo digestivo en 50%, Polipnea en 28.5% y anemia en 21.45%.

Los cambios encontrados en la Biometría Hemática mas frecuentemente asociados a infección por Cándida es la Trombocitopenia, coincidiendo con e este estudio en donde se encontró prevalencia de Trombocitopenia en un 89%, así mismo se encontró elevación de la PCR en un 98% que puede ser un parámetro útil para el diagnóstico y seguimiento de la respuesta ante el antimicótico.

La literatura reporta que únicamente el 50% de los cultivos resulta positivo a pesar de la presencia de la enfermedad, en el presente estudio únicamente 36% presento un cultivo positivo para Candida.

Finalmente la literatura de América Latina reporta mortalidad del 13-23%, en nuestro estudio se encontró mortalidad del 21.4% .

## **CONCLUSION:**

A pesar de los avances en la tecnología para el diagnóstico y manejo de la Sepsis, esta patología continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos.

Las infección micóticas a pesar de su baja incidencia deben de ser tomadas en cuenta por la mortalidad asociada a esta patología, ya que el retraso en el diagnóstico puede ser la causa determinante del mal pronóstico.

La incidencia en las unidades de cuidados intensivos en México resulta considerable, por lo que se debe tomar en cuenta los factores asociados ya que pueden ser la base para la prevención.

La determinación de los síntomas principalmente encontrados como distensión abdominal requerimiento de mayores parámetros en el ventilador y sangrado de tubo digestivo son la base para la sospecha clínica.

El estudio concluye la importancia de la biometría hemática para detección de trombocitopenia y la toma de proteína C Reactiva, como marcadores en la infección temprana por *Candida sp.*

Tomando en cuenta la especie que predominó en el estudio fue *Candida albicans* por lo que el empleo de fluconazol como tratamiento de primera elección constituye una base importante.

Teniendo conocimiento de lo analizado en este trabajo se puede prevenir las infecciones por *Candida sp* en las unidades de cuidados intensivos y una vez instaurado

un cuadro de sospecha establecer los métodos diagnósticos de manera oportuna para un tratamiento mas efectivo.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Fernandez Colomer B., Lopez Sastre J, Coto Cotallo D. Ramos Aparicio A, Ibañez Fernandez A. Sepsis del Recien Nacido. Asociacion Española de Pediatria. 2002. Vol 154: 1-13
2. Orfali Jose Luis, *Sepsis Neonatal. Nuevas Estrategias Terapeuticas*, Rev Pediatria Electronica, 2004 Vol 1 0718-0918
3. T. Robinson Daniel, Praveenn Kumar, et al. *Neonatal Sepsis in the Emergency Departament* ELSEVIER 2008 1314-1321
4. Rodriguez Weber Miguel Angel, Lopez Candiani Carlos, Arredondo Garcia Jose Luis, Gutierrez Castellon Pedro, Sanchez Arriaga Felipa, *Morbilidad y Mortalidad por Sepsis Neonatal en un Hospital de Tercer Nivel de atención*. Instituto Nacional de Pediatria. Salud Publica de Mexico, abril 2003, Vol 45 No2
5. Phillip Dellinger R. Mitchell M. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008*, Special Article. Crit Care Med 2008.
6. Junk Park Su, Kyoung Hee Han, Joo Young Park, Su Join Choi, *Influence of Bacterial Presence of Biofilm Formation of Candida Albicans*. Yonsei Med J 55(2) 449-458. 2014
7. Kliegma Robert M., Behrman Richard E., Jenson Hal B., Stanton. Infecciones en la etapa Neonatal. En *Nelson Tratado de Pediatria*. ELSEVIER 18ª ed.2004 Pag 1455-1458.
8. Coto Catallo Ibañez Fernandez, *Protocolo Diagnostico-Terapeutico de la Sepsis Neonatal*, Protocolos de Neonatologia, Bol Pediatric 2006, 46 125-13421 2008

9. Hao Wang, Da Wei Wu, et al, *Antibiotics exposure, risk factors and outcomes with Candida Albicans Candidemia, Result from a multi center study*. Saudi Med J 2014 Vol 35 (2)
10. Vazquez Tsuji Oscar, Campos Rivera Teresita *Candidemia*, Acta Pediatrica Mexicana 2006 27 (1) 30- 35.
11. Andi L. Shane, Barbara J. Stoll. *Neonatal Sepsis: Progress towards improved outcomes*, ELSEVIER, September 2013, 68 (S24—S32).
12. Torres Claveras S. Dupla Arenaz M, Perez Delgado R, Aliaga Mazas Y, Rebage Moises, *An Pediatric*, 2007, 544-547
13. Solmaz Celebi, Mustafa Hacimustafaoglu, Nilgun Koksai, Hilal Oskan, Merin Cetinkaya, Beyza Ener. *Neonatal Candidiasis: Result of an 8 years study*. Pediatrics Internacional 2012 54 (341-349).
14. Demesa Arevalo Rocio, Valdes Lopez Alfredo, Garcia Robledo Juan Fernando. *Frecuencia y Curso clínico de Candidiasis Neonatal*. Investigación Materno Infantil, septiembre 2011, Vol III, No 3,
15. Coto Catallo GT, Lopez Sastre JB, Fernández Colomer MD, *Candidiasis Invasiva en el periodo Neonatal, Vol 3 pág. 212-218*.
16. Carrillo Esper Raul Carvajal Ramos Roberto *Sepsis: Conceptos actuales* Rev Fac Med UNAM Noviembre-Diciembre 2004 Vol 47 No 6
17. González Saldaña Napoleón, Torales Torales Andres Noe, Gómez Barreto Demostenes *Infecciones Oportunistas*, González Saldaña Napoleón, En *Infectología Clínica Pediatrica*, Mc Graw Hill Octubre 2010, 1287-1288.
18. Romero Reyes MC. Fernández Gutierrez F. Poyato Domínguez MJ, Parraga Quiles, Huertas Muñoz, Guzmán Cabañas, Zapatero Martínez M, *Candidiasis sistémica en los 90*. Medicina Fetal y Neonatología. Noviembre 1995