



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EVALUACIÓN DE CONOCIMIENTOS
FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. EVELYN ALBA BARRAZA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARTHA AVILÉS ROBLES



Ciudad de México, Febrero 2018



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.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Avilés Robles', written over a light blue rectangular background.

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

M EN C. MARTHA AVILÉS ROBLES

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

Para mi hermano Héctor Alfonso Alba Barraza quien en vida siempre me motivó y me impulsó a querer realizar grandes cosas, me guió por el camino de la medicina y quien a pesar de ya no estar entre nosotros, continua siendo gran influencia e inspiración en todos los aspectos de mi vida.

A mis padres, Héctor Alfonso Alba Infante y Lidia Barraza Acevedo pues sin su apoyo incondicional, nada de esto hubiera sido posible.

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	7
Marco Teórico	8
Generalidades	9
Definición	10
Epidemiología	10
Factores de Riesgo	12
Manifestaciones clínicas	12
Diagnóstico	13
Tratamiento	13
Profilaxis	14
Desenlace	16
Complicaciones	16
Antecedentes	18
Planteamiento del problema	21
Pregunta de investigación	21
Justificación	22
Objetivos	23
Hipótesis	23
Métodos	24
Descripción de variables	25
Plan de análisis estadístico	27
Resultados	28
Discusión	34
Conclusión	36
Limitación del estudio	37
Consideraciones éticas	38
Cronograma de Actividades	39
Bibliografía	40

RESUMEN

La candidiasis sistémica es la cuarta causa de infección nosocomial en sangre y culpable de más del 10% de estas infecciones en los Estados Unidos y se encuentra dentro de los primeros diez puestos en Europa. *Candida spp.* sin embargo representan la segunda causa por infección de catéter sólo detrás de los *S. coagulasa-negativo*. Por muchos años, la especie más frecuentemente aislada fue *Candida albicans* sin embargo ha habido un incremento en el aislamiento de otras especies no-*albicans* como *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Se ha descrito a la candidemia como segundo caso de letalidad tan solo detrás de sepsis pneumocócica. Algunos de los factores de riesgo descritos son hospitalización dentro de terapia intensiva (UTIP/UCIN), accesos vasculares centrales, con tratamiento antibiótico de amplio espectro y durante largo tiempo, nutrición parenteral (NPT), diabetes melluitus, inmunosupresión, ventilación mecánica, neutropenia, cirugía reciente, enfermedades malignas hematológicas, por mencionar algunas.

Planteamiento del problema:

La candidemia es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados e inmunosuprimidos. Con registro de altas tasas de mortalidad que van del 36 al 63%, en pacientes pediátricos 7.7 al 23% hasta el 43 al 54% en neonatos. Prolongan la estancia intrahospitalaria y costos por lo que se consideran un problema en salud pública. Son bien conocidos los factores de riesgo para candidemia en neonatos y adultos, sin embargo hay pocos datos en la población pediátrica.

Objetivo General: Identificar factores de riesgo asociados a candidemia.

Diseño de estudio: Estudio de casos y controles, retrospectivo, transversal, analítico, definiendo caso a aquellos pacientes con aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivo y como control a pacientes sin aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivo. Serán casos y controles pareados por edad y sexo en una población de pacientes de ambos sexos de 1 mes a 18 años de edad hospitalizados en el HIMFG en un periodo de estudio del 1 enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y estadística inferencial con cálculo de razones de momios con intervalos de confianza para identificar los posibles factores de riesgo.

Resultados:

Se analizaron 77 casos de Candidemia y 77 controles, el 57.7% (89) pertenecieron al sexo masculino, La edad promedio fue de 5.8 años (mínima de 1 mes, máxima de 18 años). Los tres diagnósticos de base más estudiados fueron en orden de frecuencia los oncológicos (27.9%), cardiopatas (15.5%) y nefrópatas (12.3%).

De las 77 candidemias estudiadas 36.3 % (28) correspondieron a candidemias primarias, mientras que 63.6% (49) correspondieron a candidemias relacionadas a CVC. La especie de *Candida* aislada con más frecuencia fue *C. albicans* con 42.8% (33), seguida de *C. tropicalis* con 27.2% (21).

El acceso venoso central se asoció fuertemente a un incremento de 6.5 veces el riesgo de adquirir una infección por *Candida spp.* (IC 95% 2.25 - 19.00, $p < 0.01$), de igual forma la hospitalización prolongada (mayor a 14 días) incrementa 2.4 veces el riesgo de candidemia (IC 95% 1.13 - 5.48, $p = 0.02$).

Conclusión:

En nuestra población la presencia de un acceso venoso central incrementa 6.5 veces el riesgo de adquirir una infección por *Candida spp.* mientras que la hospitalización prolongada (mayor a 14 días) incrementa 2.4 veces ese mismo riesgo.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años ha registrado un incremento en infecciones por *Candida* en pacientes pediátricos que se encuentran hospitalizados, especialmente en aquellos que se encuentran en un estado de inmunosupresión o que se les haya realizado algún procedimiento invasivo.

Durante muchos años se ha aislado a *C. albicans* como principal agente etiológico para las infecciones sistémicas en sangre (fungemias), la cual continua ocupando el primer lugar a nivel mundial, sin embargo durante los últimos años se han aislado muchas otras distintas especies denominadas candida no albicans, la presencia de estas especies está íntimamente ligada a la región donde se encuentre habitando el paciente, incluso existen variaciones importantes de un hospital a otro.

Así mismo se ha estado estudiando la relación de especies de candida con factores de riesgo los cuales ya están bien identificados, lo que nos permite iniciar un tratamiento empírico correcto de acuerdo a la especie aislada, tomando en cuenta los mismos antecedentes y factores de riesgo que el paciente presenta para brindar un tratamiento empírico correcto.

Al identificar factores de riesgo para candidemia en pacientes pediátricos, secundariamente podemos conocer las especies que han sido aisladas y asociarlas a cada factor identificado para posteriormente realizar la elección adecuada de nuestro tratamiento empírico, por lo que se considera importante la epidemiología de nuestro Hospital por las variaciones ya descritas.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no se ha realizado un estudio que determine todos estos datos por lo que es importante conocerlos para la prevención de las fungemias, el diagnóstico precoz con el fármaco adecuado en caso de desarrollarla, teniendo en cuenta complicaciones para la vigilancia de las mismas así como la mortalidad de la fungemia misma.

MARCO TEORICO

Para comprender las infecciones por *Candida*, primero debemos conocer características de este microorganismo; se consideran hongos oportunistas endógenos, como miembros de la microbiota normal, de la piel, mucosas y aparato gastrointestinal, siendo colonizadas desde el nacimiento.

A. Generalidades

En cultivo o tejidos, las especies de *Candida* crecen como levaduras ovoides en gemación y forman pseudohifas cuando las yemas continúan su crecimiento, pero sin desprenderse para generar cadenas de células alargadas, pinzadas o constreñidas en los tabiques entre las células. La *C. albicans* es dimórfica y además de formar pseudohifas y levaduras, también puede producir hifas verdaderas. Sobre medio de agar o en las primeras 24 hrs a una temperatura de 37°C o temperatura ambiente, las especies de *Candida* producen colonias blandas de color cremoso con olor a levadura. Dos pruebas morfológicas simples diferencian la *C. albicans* de otras especies de *Candida*: después de incubación en suero durante 90 minutos y a 37°C, las células de *C. albicans* empiezan a formar verdaderas hifas o tubos germinales y en un medio nutricional insuficiente produce clamidosporas grandes y esféricas. Se pueden emplear las pruebas de fermentación de carbohidratos y de asimilación para confirmar la identidad y diferenciar especies como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata* y otras.

El empleo de antisuero adsorbido ha definido dos serotipos de *C. albicans*; el A y el B. Se han caracterizado muchos otros antígenos, incluso proteasas secretadas, una enolasa inmunodominante y proteínas del choque de calor.

La candidiasis superficial ya sea cutánea o mucosa, se establece a consecuencia de un incremento en la población local de candida y del daño de la piel o epitelio, que permite la invasión local por levadura y las pseudohifas. La candidiasis sistémica se presenta cuando la candida penetra al torrente sanguíneo y las defensas fagocíticas del huésped son inadecuadas para contener su crecimiento y diseminación. Ya una vez en la circulación la candida puede infectar los riñones, fijarse a las válvulas cardíacas o producir infección casi en cualquier parte (artritis, meningitis, endoftalmitis). La histología local de las lesiones cutáneas o mucocutáneas se caracteriza por reacción inflamatoria que varía desde abscesos piógenos hasta granulomas crónicos. Las lesiones contienen abundantes yemas de levaduras y pseudohifas.

Cuando se presenta candidiasis sistémica, en la mayoría de los pacientes con defensas normales las levaduras son eliminadas y la candidiasis es transitoria, sin embargo, pacientes con defensas fagocíticas comprometidas pueden desarrollar lesiones ocultas en cualquier parte, en especial riñón, piel (lesiones maculonodulares), ojos, corazón y meninges. La candidiasis sistémica casi siempre se relaciona con la administración crónica de corticoesteroides o de otros agentes inmunosupresores, con enfermedad hematológica como leucemia, linfoma o anemia aplásica o con enfermedad granulomatosa crónica. La endocarditis candidiásica suele acompañarse de depósito y crecimiento de evaduras y pseudohifas sobre una prótesis valvular o las vegetaciones cardíacas. Las infecciones del riñón comúnmente sin una manifestación sistémica en tanto que las infecciones del aparato urinario en general se relacionan con sondas urinarias, diabetes, embarazo, antibióticos antibacterianos.

Para diagnóstico de candidiasis sistémica se usan hemocultivos en un medio para hongos o bacteriológico a una temperatura de 37°C. Las colonias de levaduras se examinan en busca de pseudohifas. *C. albicans* se identifica por la producción de tubos germinales o clamidosporas. A otras candidas aisladas se les asigna la especie mediante una batería de reacciones bioquímicas. La interpretación de cultivos positivos varía de acuerdo con la muestra. Los cultivos positivos en sitios normalmente estériles del cuerpo son significativos. El valor diagnóstico de un cultivo cuantitativo de orina depende de la calidad de la muestra y de la cantidad de levaduras. El uso de sondas Foley puede generar urocultivos “falsos-positivos” por contaminación. El hemocultivo positivo puede reflejar candidiasis sistémica o candidemia transitoria debida a una línea intravenosa contaminada. En la candidiasis sistémica se pueden elevar títulos de anticuerpos contra varios antígenos de candida. La detección de mananos circulantes derivados de la pared celular, utilizando una prueba de aglutinación en látex o un inmunoensayo enzimático es más específica, aunque esta prueba carece de sensibilidad debido a que muchos pacientes resultan positivos sólo de manera transitoria, o porque no desarrollan títulos de antígenos significativos o suficientemente detectables sino hasta etapas tardías de la enfermedad.

La base de resistencia a la candidiasis es compleja y aún no entendida por completo. La respuesta inmunitaria mediada por células, en especial células CD4+ es importante en el control de la candidiasis mucocutánea y los neutrófilos probablemente son decisivos para la resistencia a la candidiasis sistémica⁽¹⁾.

B. Definición

La candidemia es una enfermedad infecciosa sistémica de importancia que se presenta generalmente en pacientes inmunocomprometidos y con estancia hospitalaria prolongada. Ésta puede ser diseminada provocando endocarditis, endoftalmitis, meningitis, entre otros⁽¹²⁾.

C. Epidemiología

La candidiasis sistémica es la cuarta causa de infección nosocomial en sangre y culpable de más del 10% de estas infecciones en los Estados Unidos⁽²⁾ y se encuentra dentro de los primeros diez puestos en Europa⁽³⁾, tan solo por arriba de ella se encuentra el *Staphylococcus coagulasa-negativo*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp*⁽⁴⁾. *Candida spp.* sin embargo representan la segunda causa por infección de catéter sólo detrás de *S. coagulasa-negativo*⁽⁴⁾. Por muchos años, la especie aislada fue *Candida albicans* sin embargo ha habido un incremento en el aislamiento de otras especies no-albicans como *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, entre otras^(1,2,3) tanto en adultos como en niños, en Estados Unidos la segunda especie aislada más comúnmente es *C. glabrata*, en Europa, Australia, Asia, América Latina son relativamente más comunes *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*⁽⁹⁾.

En cuanto a infecciones fungicas esta es la numero uno seguida por *Aspergillus spp.* En Latinoamérica existe una incidencia aproximada de 1.18 episodios de candidemia por cada 1000 admisiones⁽²⁾.

Muchos de los estudios se encuentran dirigidos a la edad neonatal, por lo que en la edad pediátrica los datos no están bien estimados. Los neonatos podrían contar con un factor de riesgo extra que es la inmadurez de su sistema inmunológico, por lo que los datos en los neonatos podrían no aplicar al resto de la población⁽¹⁾.

Los hemocultivos son de utilidad para vigilancia, identificación y tratamiento de la candidemia, a pesar de su baja sensibilidad (50%) y el retraso en el resultado (76 a 92hrs), la prueba de reacción de en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre reduce el tiempo de diagnóstico con una sensibilidad de 95% y especificidad de 92%⁽¹²⁾. En pacientes con signos focales se recomienda la toma de biopsias para la tinción, cultivos y evaluación histopatológica, así como evaluación ocular por especialista 2 semanas posteriores al diagnóstico de candidemia⁽¹²⁾.

La epidemiología de la candidemia varía de acuerdo a la región y muy frecuentemente de un hospital a otro, aun si se encuentran en la misma región, por lo que obtener estudios locales es de importancia para obtener datos epidemiológicos relevantes de la candida y el perfil de susceptibilidad a los

fármacos antifúngicos para el manejo de pacientes hospitalizados con candidemia⁽¹⁾.

Nuevas especies de *Candida* se han reportado como etiología de infección invasiva por *Candida* se han reportado candidemias particularmente en personas inmunocomprometidas, infectadas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), en el año 2000, Mary E. Brand et al, describieron los primeros cuatro casos de pacientes con cultivos positivos para candidemia, especies dubliniensis, especie muy cercana a *C. albicans*, los cuatro pacientes contaban con síntomas de septicemia (hipotensión, fiebre, falla orgánica múltiple), estos cultivos fueron aislados de Octubre de 1998 a Enero de 1999. Los factores de riesgo encontrados fueron enfermedades oncológicas (leucemia), pacientes con historia de uso de drogas intravenosas en tratamiento con esteroides, antibióticos de amplio espectro, infección por VIH y diabetes mellitus.

En un estudio realizado en un Hospital Pediátrico de Egipto, se aisló en un 19% del total de la población estudiada (n=589), siendo de los 5 principales gérmenes aislados en hemocultivos de pacientes hospitalizados en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. De estos, 52 pacientes (78.8%) fueron colonizados con distintas especies de *Candida*, 42 (81%) desarrollaron candidemia, 40% corresponde a especies *C. albicans* y 60% a especies no *albicans*; predominan *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Se relacionó 17 veces a cateter venoso central en un 65%, a ventilación mecánica con cánula endotraqueal en 78%, 73.9% fueron susceptibles a fluconazol y anfotericina B⁽¹⁴⁾.

En la Ciudad de México se encontró que de 25,857 pacientes con factores de riesgo estudiados, 19% de los cultivos fueron positivos, se encontró la asociación de pacientes con ventilación mecánica asistida y 77% tuvieron manejo antibiotico por más de dos semanas, además de otros portadores de catéter venoso central. *C. albicans* fue la especie más común (46%), en seguida *C. tropicalis* (26%) (más asociado a leucemia y neutropenia severa), posteriormente especies como *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. guilliermondii*. No se observaron diferencias en la mortalidad entre una especie y otra. Todas las especies fueron susceptibles a equinocandinas⁽²⁾.

G. Aguilar et al. describe la epidemiología de las especies de candida en pacientes en una terapia intensiva quirúrgica de los cuales el 87% fueron candidemias y el 13% fueron identificados como candidiasis intraabdominales, con peritonitis, sepsis severa o choque séptico. En las candidemias, fueron encontradas *C. albicans* (59.1%), *C. parapsilosis* (22.7%), *C. glabrata* (9.1%), *C. tropicalis* (4.5%), *C. krusei* (4.5%), 36.4% fueron identificados como infección multifocal, en 75% de los pacientes se aislo la misma especie tanto en sangre como en líquido

peritoneal, además 20% tenían coinfección bacteriana donde se aisló *Pseudomonas aeruginosa* como la más común⁽¹⁰⁾.

Otros estudios realizados en adultos nos reportan porcentajes de los factores de riesgo identificados como son enfermedad maligna de la sangre, tumores sólidos, 93% de los pacientes estudiados contaban con tratamiento antimicrobiano previo, con catéter venoso central y sonda urinaria 75% y 77% respectivamente, dos tercios recibieron NPT, 43% de los pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente hace menos de un mes. Pacientes con sondas urinarias mostraron índices más elevados para *C. albicans*, no así, los pacientes con enfermedades hematológicas y neutropenia fueron significativamente altos para especies no-albicans. No existieron diferencias significativas entre pacientes hospitalizados en la UCI y fuera de ella⁽³⁾.

De acuerdo a estudios recientes se han identificado factores de riesgo a especies específicas de *Candida*, como *C. glabrata* y *C. krusei* se han vuelto más frecuentes en pacientes con neutropenia. *C. parapsilosis* mas frecuente en neonatos y niños, particularmente en aquellos que son usuarios de un acceso vascular central⁽⁴⁾.

D. Factores de Riesgo

Algunos de los factores de riesgo descritos son hospitalización dentro de terapia intensiva, con accesos vasculares centrales, con tratamiento antibiótico de amplio espectro y durante largo tiempo, nutrición parenteral (NPT), diabetes mellitus, estados de inmunosupresión, ventilación mecánica, neutropenia, cirugía reciente, prematuridad, enfermedades malignas hematológicas, tumores sólidos, soluciones de continuidad en mucosas^(1,2,3). Otros estudios han identificado distintos factores de riesgo como ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), síndrome de intestino corto, y transfusión sanguínea⁽⁶⁾. En adultos, además las guías de práctica clínica de la Secretaría de Salud en México describe otros factores de riesgo como altos puntajes en la escala APACHE II (>20 puntos), falla renal aguda, particularmente aquellos que requieren de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, perforación de tracto gastrointestinal y fuga de anastomosis⁽¹²⁾.

E. Manifestaciones clínicas

Comunmente la candidemia se asocia a signos y síntomas propios de la sepsis⁽¹⁾. los cuales son muy inespecíficos, se distinguen dos formas de presentación; infección sistémica y la infección focal invasiva que puede presentarse con diseminación a otros órganos como cerebro, riñones, pulmones, corazón, ojos, bazo⁽⁷⁾. Las claves clínicas en el examen físico incluyen lesiones características en los ojos (coriorretinitis con o sin vitritis), lesiones en la piel como un frupo de

pústulas dolorosas con base eritematosa y con menos frecuencia abscesos musculares⁽¹²⁾. Para que este microorganismo se convierta en patógeno, es necesaria la interrupción de mecanismos de defensa, existiendo condiciones como leucemia, leucopenia, quemaduras, enfermedad gastrointestinal, prematurez. Los más predisponentes son el uso previo de antibiotico espectro por tiempos prolongados, uso de catéteres permanentes, hemodialisis y aislamiento de *Candida* en otros sitios fuera de hemocultivos, los factores más significativos son NPT (43.3%), cánulas endotraqueales (29.9%), CVC (25.9%), cirugía (14.4%), antibióticos (90%)⁽¹¹⁾.

F. Diagnóstico

El diagnóstico de candidemia en neonatos y niños de acuerdo a the European Conference on Infection in Leukemia (ECIL) y the German Speaking Mycological Society/Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (DMYKG/PEG), es practicamente el mismo. Ambos recomiendan que la detección temprana de una infección sistémica y el tratamiento oportuno es la clave para el control de las mismas, generalmente tienen ausencia de signos específicos, procedimientos de diagnóstico estándar que incluyen cultivos de sangre para levaduras y el examen microscópico del líquido apropiado son la piedra angular del diagnóstico. Pruebas de susceptibilidad in vitro se deben realizar a partir de todos los aislados recuperados a partir de cultivos de sangre / tejido para la determinación de la concentración inhibitoria mínima (MIC)⁽⁴⁾. Los cultivos de sangre con resultado positivo son considerados el estándar de oro para diagnóstico de candidemia⁽⁷⁾.

G. Tratamiento

Las guías mas recientes para candidemia son de DMYKG en 2011, Infectious Diseases Society of America (IDSA) en 2009 y European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) en 2012 y se basan en iniciar precozmente el tratamiento, controlar los factores de riesgo asociados y quitar o reemplazar catéter en caso de ser usuario. El fluconazol y la anfotericina B de complejos lipídicos son recomendadas como fármacos de elección. También la anfotericina B desoxicolato por la IDSA. Se recomiendan 3 semanas de tratamiento, además la IDSA recomienda realizar punción lumbar y examen de fondo de ojo. Estudios de imagen se recomiendan si existen cultivos de líquidos corporales estériles positivos. La DMYKG recomienda también el manejo con equinocandinas como la caspofungina, se ha visto que los cultivos se han registrado negativos después de 3 a 7 días de tratamiento con la misma. En los niños los fármacos de elección son las equinocandinas, fluconazol y voriconazol. En infecciones por *C. glabrata*, es de preferencia el uso de una equinocandina, no así en infección por *C. parapsilosis*, el fluconazol será el de elección con una

duración de dos semanas después de haber negativizado los cultivos⁽⁴⁾. Para pacientes neutropénicos la IDSA recomienda tratamiento empírico con fluconazol o equinocandinas, en pacientes no neutropénicos se dice que la exposición reciente a los azoles condiciona resistencia a los mismos por lo que hay que considerar equinocandinas, la US Food and Drug Administration (FDA) de hecho, solamente autoriza la caspofungina para uso en pediatría, otra alternativa es anfotericina B desoxicolato y de complejos lipídicos en caso de presentarse resistencia o baja tolerancia. Para pacientes neutropénicos la IDSA recomienda anfotericina de complejos lipídicos, equinocandinas o voriconazol, como alternativa fluconazol itraconazol y anfotericina B desoxicolato.

La IDSA también recomienda el retiro de catéteres cuando sea factible, particularmente en aquellos pacientes que no están neutropénicos ya que se ha demostrado que el remover el catéter se asocia con disminución de la mortalidad y de la infección sistémica. En pacientes neutropénicos la IDSA totalmente recomienda el retiro del catéter en cuanto la fungemia sea identificada, ya que tienen mayor predisposición hacia una infección diseminada y para determinar el origen de la fungemia ya sea por acceso vascular o por vía gastrointestinal⁽⁷⁾.

En un estudio descrito por M. Pfaller et al. Se comenta el principal uso de fluconazol, seguido de equinocandinas, en menos proporción anfotericina B desoxicolato y voriconazol. Estos ligan tratamiento de acuerdo a la especie de candida que se haya aislado por ejemplo el fluconazol fue más usado en infecciones por *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. lusitaniae*, las equinocandinas fueron más usadas en pacientes con *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*⁽⁵⁾.

H. Profilaxis

Las guías de prevención en neonatos las aportan IDSA y ESCMID. Se recomienda profilaxis en neonatos con peso bajo para la edad gestacional y tratamiento a la madre para candidiasis vaginal para evitar la colonización del neonato. ESCMID recomienda los antifungicos orales no absorbibles como nistatina o miconazol, lacobacilos y lactoferrina para prevenir la colonización por *Candida* spp. El fluconazol ya sea intravenoso o vía oral es efectivo también. La IDSA recomienda el fluconazol solamente a aquellos con peso <1000gr y prematuros, con posterior monitorización del estado neurológico por riesgo en el desarrollo y desordenes cognitivos⁽⁴⁾.

En pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas se recomienda profilaxis para fungemias siempre y cuando el paciente esté en neutropenia y hasta su recuperación con fluconazol, itraconazol, voriconazol, y

micafungina, según guías de la ECIL, en caso de presentarse una enfermedad injerto contra huesped (EICH) se recomienda continuar el tratamiento profiláctico hasta recuperar la inmunidad normal, en la presencia de EICH recomiendan posaconazol en mayores de 13 años además de la monitorización de efecto terapéutico del fármaco, en mayores de 2 años, voriconazol e itraconazol. Al contrario las guías de la ESCMID recomiendan el uso de azoles, micafungina, itraconazol y posaconazol independientemente de la cuenta de neutrófilos y de la presencia o no de una EICH, la eficacia de las equinocandinas sobre el fluconazol ha sido demostrada para profilaxis en pacientes con neutropenia⁽⁴⁾. Las guías de la ECIL también recomiendan el tratamiento profiláctico de pacientes con alto riesgo para desarrollar candidiasis sistémicas, como el término “alto riesgo” no está bien definido, se considerará como alto riesgo a aquellos que tengan incidencia mayor al 10% como son los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas tipo alogénico. Las opciones incluyen itraconazol, posaconazol, anfotericina B de complejos lipídicos, micafungina, voriconazol. De igual forma hay indicaciones para tratamiento profiláctico en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de tipo autólogo y con LLA, los fármacos son fluconazol, micafungina, anfotericina B de complejos lipídicos e itraconazol⁽⁴⁾.

El tratamiento empírico antifúngico es recomendado según las guías de la ECIL, en pacientes con leucemias agudas, HSCT alogénico después de presentar 4 días con fiebre sin factor etiológico identificado, que no responde a antibióticos de amplio espectro y debe ser administrado hasta la recuperación de la neutropenia y en niños con neutropenia prolongada (>10 días con neutrófilos totales <500), esto último según la ESCMID. Ambas guías recomiendan el uso de caspofunginas, las cuales, según estudios fue mejor tolerada que la anfotericina B de complejos lipídicos, la cual fue también menos nefrotóxica que anfotericina B desoxicolato⁽⁴⁾.

Aunque hay discordancia entre las guías de manejo, todas finalmente concluyen que se requiere tratamiento antifúngico durante 14 días posteriores a la negativización de los cultivos, la recomendación para los fármacos en niños son equinocandinas, fluconazol, anfotericina B de complejos lipídicos y el retiro de catéteres o al menos el reemplazo de los mismos⁽⁴⁾.

Las equinocandinas deben ser usadas en aislamientos de *Candida spp.* aunque también en aislamiento de *C. parapsilosis* pues tiene mayor MICs in vitro que la misma *Candida spp.* La anfotericina B de complejos lipídicos y voriconazol con otras opciones como fármacos de primera línea en tratamiento de candidemia en niños.

I. Desenlace

La supervivencia en un estudio descrito por M. Pfaller et al. A 90 días fue del 61.3%⁽⁵⁾. Watson et al. describieron a la candidemia como segundo caso de letalidad (13%) tan solo detrás de sepsis pneumocócica (14.5%), la incidencia fue mas elevada en niños de 1 a 10 años en un 16.8% o de 11 a 19 con 11.6% que los menores de un año (10.8%), también se comparó la mortalidad entre niños con y sin candidemia, siendo 10% más alta en aquellos con la infección sistémica. Se ha ligado la mortalidad con los días de estancia intrahospitalaria y secundariamente el incremento de los costos, por ejemplo Zaouits et al. describe un promedio de 21 días y costos de hasta \$92,266 dls⁽⁷⁾.

A pesar de la mejoría en la prevención con antifungicos con azoles y equinocandinas, aun está la candidemia relacionada con altos índices de mortalidad, variando entre 36% a 63% en distintos estudios y grupos de pacientes. En la población pediátrica hay menos datos epidemiológicos pero va a proximadamente de un 7.7% a un 26%, incrementando hasta 43%-54% en lactantes y neonatos⁽⁴⁾. La mortalidad en neonatos es de 29 a 38%, con factores asociados: desnutrición, cirugía previa y el número de días desde aislamiento de un hemocultivo positivo a inicio de tratamiento. Se ha observado mortalidad más baja en adultos que en niños (21% vs 72%)⁽¹¹⁾.

J. Complicaciones

Se han observado complicaciones secundarias a la candidemia, la complicación más común fue la aparición de abscesos, siendo el sitio más común la piel y tejidos blandos, seguido de riñones, pulmones, sistema nervioso central, hígado, baso, senos paranasales, mediastino y trombo intravascular. Otras complicaciones incluyeron meningitis, peritonitis, tromboflebitis y coriorretinitis, según M. Klatte et al. en un estudio donde describió los factores de riesgo asociados exclusivamente a candidemia en pacientes con catéter venoso central⁽⁶⁾. Por otro lado, de 30 a 40% de episodios de perforación gastrointestinal recurrentes o pancreatitis aguda necrozante son complicaciones de una candidiasis intraabdominal, la epidemiología de los últimos años ha demostrado que la peritonitis secundaria a candidiasis sistémica es una complicación que amenaza la vida de pacientes postquirúrgicos⁽¹⁰⁾.

Especies de candida pueden afectar seriamente la visión, por lo general es de curso silente progresando de coriorretinitis a vitritis y endoftalmitis. El índice de candidiasis ocular se ha estimado desde el 9% hasta el 45%, sin embargo en los últimos años se ha estimado un porcentaje menor a 2%, esto es debido a la detección y tratamiento oportuno de la candidemia. La infección ocurre por

diseminación hematógica por medio de la irrigación de la retina y la coroides, los organismos pueden proliferar causando inflamación local y formación de abscesos, posteriormente se disemina al vítreo y puede causar endoftalmitis y desprendimiento de retina, los síntomas son visión borrosa, dolor ocular, fotofobia e inyección conjuntival. La coriorretinitis se presenta en lesiones focales, blancas, profundas, pueden ser únicas, múltiples. La endoftalmitis se manifiesta con lesiones tipo algodonoso o abscesos en vítreo. La anfotericina B ha sido reemplazada por el fluconazol, el voriconazol es útil para aquellos casos que presenten resistencia a fluconazol, la caspofungina es la primera equinocandina aprobada para tratamiento y se considera tan efectiva como la anfotericina B. La vitrectomía es otra opción de tratamiento que permite cultivar el vítreo y administración de antifúngicos locales la cual está indicada en endoftalmitis o vitritis, una simple coriorretinitis puede tratarse únicamente con antifúngicos sistémicos. En los resultados de P Shah et al. se encontró que 38 personas estudiadas, 3 se diagnosticaron con coriorretinitis, no se documentó vitritis o endoftalmitis, de los 3, 2 fallecieron y el sobreviviente describió síntomas oculares como fósforos. Las especies aisladas durante este estudio fueron *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. En pacientes con exploración anormal la primera ocasión deben recibir revaloración dos semanas posteriores a la primera revisión sobre todo en aquellos pacientes que no pueden referir síntomas⁽⁸⁾.

ANTECEDENTES

La Candidiasis sistémica se define como uno o más hemocultivos positivos, obtenidos mediante punción periférica o directamente de catéter venoso central.

Algunos de los factores de riesgo descritos son hospitalización dentro de terapia intensiva, con accesos vasculares centrales, con tratamiento antibiótico de amplio espectro y durante largo tiempo, nutrición parenteral (NPT), diabetes mellitus, estados de inmunosupresión, ventilación mecánica, neutropenia, cirugía reciente, prematuridad, enfermedades malignas hematológicas, tumores sólidos, soluciones de continuidad en mucosas^(1,2,3). Otros estudios han identificado distintos factores de riesgo como ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), síndrome de intestino corto, y transfusión sanguínea⁽⁶⁾. En adultos, además las guías de práctica clínica de la Secretaría de Salud en México describe otros factores de riesgo como altos puntajes en la escala APACHE II (>20 puntos), falla renal aguda, particularmente aquellos que requieren de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, perforación de tracto gastrointestinal y fuga de anastomosis⁽¹²⁾.

Otros estudios realizados en adultos nos reportan porcentajes de los factores de riesgo identificados como son enfermedad maligna de la sangre, tumores sólidos, 93% de los pacientes estudiados contaban con tratamiento antimicrobiano previo, con catéter venoso central y sonda urinaria 75% y 77% respectivamente, dos tercios recibieron NPT, 43% de los pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente hace menos de un mes. Pacientes con sondas urinarias mostraron índices más elevados para *C. albicans*, no así, los pacientes con enfermedades hematológicas y neutropenia fueron significativamente altos para especies no-albicans. No existieron diferencias significativas entre pacientes hospitalizados en la UCI y fuera de ella⁽³⁾.

En Indonesia, en un periodo de 2011 a 2014, se realizó un estudio sobre factores de riesgo en un hospital de tercer nivel, estudiando población adulta, sus resultados fueron sonda urinaria [(p=0.104, OR 2.954, CI (0.802-10.890)], cateter venoso central [p=0.795, OR 1.114, CI (0.492-2.525)], terapia previa con antimicrobianos [p=0.738, OR 1.185, CI (0.439-3.200)], la mayoría recibiendo doble esquema y por más de 5 días, 77% de su población estudiada tenían enfermedades crónicas, con peor respuesta al tratamiento debido a las interacciones farmacológicas entre medicamentos de base y antifúngicos. Otros factores fueron sepsis grave [p=0.000, OR 16.407, CI (1.458-7.800)], ventilación mecánica [p=0.384, OR 1.444, CI (0.631-3.302)], cirugías, sobre todo abdominales [p] 0.095, OR 2.641, CI (0.846-8.245)] y estancia intrahospitalaria prolongada (más de 14 días) [p=0.416, OR 1.938, CI (0.394-9.545)]. Del total de los aislamientos 60% fueron especies no albicans y 40% especies albicans, se reportó un

predominio de *C. parapsilosis*, seguida de *C. tropicalis* y *C. glabrata*⁽¹³⁾.

Se evaluaron factores de riesgo para candidemia en la UTIP de un hospital pediátrico de tercer nivel en Egipto. Los factores más importantes en esta unidad fueron: catéter venoso central OR 2.95 CI 95% (0.5-22.29), hospitalización en UCIN mayor a 15 días OR 1.2 CI 95% (0.36-4.03), ventilación mecánica más de 7 días (Cánula endotraqueal) OR 3.09 CI 95% (0.76-13.42). Las especies no albicans predominaron sobre la albicans, siendo la más común *C. parapsilosis*⁽¹⁴⁾.

En México se estudió a población adulta de 2008 a 2010 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y en el Instituto Nacional de Cancerología, teniendo en cuenta que muchos de los pacientes son inmunosuprimidos, con enfermedades oncológicas y sometidos a cirugías, sus factores más significativos fueron: ventilación mecánica, terapia con dos antimicrobianos durante mas de dos semanas, catéter venoso central. En ambos institutos *C. albicans* fue la especie más común, a comparación de las especies no albicans de las cuales las mas frecuentes fueron *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*⁽²⁾

En nuestra institución, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se realizó un estudio que describe los factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida spp.* en niños, durante el periodo comprendido entre mayo de 1999 a diciembre de 2004, arrojando los siguientes resultados: del 10 al 20% de infecciones nosocomiales en unidades de terapia intensiva son causadas por *Candida spp.* siendo el sitio más frecuente de aislamiento la sangre seguido por orina y mucosas. En niños en general el aislamiento más común es de *C. albicans* (58%), seguido de *C. parapsilosis* (27%), con una relación estadísticamente significativa con cateter venoso central en vena femoral, catéteres tunelizados, prolongación de hiperalimentación y candiduria. En este estudio, se obtuvieron 134 cultivos positivos para hongos de los cuales 45 fueron positivos para *Candida spp.* de estos se observaron 16 defunciones que representan una mortalidad de 35.5% no se identificó la especie en 18 pacientes, de éstos fallecieron 5 (27%), *C. albicans* se observó en 16 pacientes con cuatro defunciones (25%), *C. glabrata* se observó en dos pacientes con una defunción, *C. tropicalis* en cinco pacientes con cuatro defunciones (80%), *C. krusei* y *C. lusitaniae* en un paciente y ambos fallecieron, *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* en un paciente cada uno y sin defunciones, el grupo donde se aislaron las especies no identificadas fueron no albicans. En neonatos fallecieron 50%, lactantes fallecieron 27%, mayores de dos años fallecieron el 31%, las enfermedades de base fueron neoplasias, malformaciones de tubo digestivo, sepsis, cardiopatías, insuficiencia renal, enfermedades hepáticas, desnutrición, diarrea y meningitis. De los 45, 40 fueron de origen nosocomial y 5 de la comunidad, con mortalidad de 32% en nosocomial

y de 60% en los de la comunidad. A diferencia de otros estudios a nivel mundial, en nuestro hospital se vio el predominio de especies no albicans y de *C. albicans* solo en el 16% de los casos y desafortunadamente es bien sabido que las especies no albicans tienen mayor resistencia a tratamiento antifungico que las especies albicans⁽¹¹⁾.

Conocemos más de 150 especies de candida pero solo nueve son patógenos, las ya mencionadas múltiples ocasiones además de *C. keyfir*, *C. lusitaniae* y *C. dubliniensis*, esta última considerada dentro del grupo al que pertenece *C. albicans*⁽¹¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La candidemia es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes hospitalizados, a quien se le ha atribuido el cuarto lugar dentro de las primeras causas de infección del torrente sanguíneo, dependiendo de la población y el lugar que se haya estudiado, pues existen bibliografías en las que se reporta dentro de las primeras diez causas de estas infecciones. Los principales factores asociados a su presencia a nivel mundial son: Hospitalización prolongada (≥ 14 días), uso de antibióticos de amplio espectro, catéter venoso central, ventilación mecánica invasiva, cirugía mayor, sonda urinaria, enfermedades oncológicas de la sangre, quimioterapia, enfermedades inmunosupresoras, uso de fármacos inmunosupresores, nutrición parenteral, entre otros. Existen en el mundo factores de riesgo bien identificados para candidemia pero son variables de un lugar a otro, por lo que vale la pena identificar los factores de riesgo que en la población pediátrica de nuestra Institución se asocian a la presencia de candidemia, esta acción puede favorecer la toma de medidas preventivas así como una sospecha diagnóstica temprana para el inicio de una terapéutica antifúngica oportuna. De forma secundaria se obtendrán datos valiosos como la incidencia, mortalidad, especies de *Candida* más frecuentes, tratamiento y complicaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a candidemia en los pacientes pediátricos del HIMFG?

JUSTIFICACIÓN

La candidemia es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados e inmunosuprimidos, con registro de altas tasas de mortalidad que van del 36 al 63%, en pacientes pediátricos, hasta el 43 al 54% en neonatos. Esta infección se asocia a un incremento de la estancia intrahospitalaria así como a los costos directos e indirectos; todo esto hace que se considere un problema en salud pública. Son bien conocidos los factores de riesgo para candidemia en neonatos y adultos, sin embargo existen pocos datos del comportamiento de estos factores de riesgo en la población pediátrica principalmente en países en vías de desarrollo por lo que consideramos pertinente tratar de ampliar la información existente sobre esta patología y sus factores de riesgo en nuestra Institución.

OBJETIVOS

- Objetivo General: Identificar los factores de riesgo asociados a candidemia.

- Objetivos Específicos:
 - Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con candidemia
 - Describir las especies de *Candida* asociadas a candidemia
 - Describir el perfil de susceptibilidad de las especies de *Candida* asociadas a candidemia
 - Reportar la mortalidad asociada a candidemia
 - Comparar los días de estancia intrahospitalaria entre los pacientes con candidemia y sin candidemia

HIPÓTESIS

La nutrición parenteral, presencia de catéter venoso central, cirugía mayor, uso de sondas urinarias, enfermedades hemáticas malignas, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro y hospitalización en unidad de cuidados intensivos, pueden ser factores de riesgo asociados a candidemia.

MÉTODOS

Diseño de estudio: estudio de casos y controles, retrospectivo, transversal, analítico.

Población de estudio: pacientes de hospitalizados en el HIMFG.

Periodo de estudio: 1 enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016.

Definición de casos y controles:

- CASO: pacientes con aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivo.
- CONTROL: pacientes sin aislamiento de *Cándida spp.* en hemocultivo
- Relación casos:controles: 1:1
- Pareamiento por edad y sexo

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos
- 1 día a 18 años de edad
- Aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivo central y/o periférico
- Presencia de datos clínicos de infección

Criterios de exclusión:

- Pacientes con información incompleta en el expediente
- Con infección bacteriana activa documentada con cultivo de sitio estéril, al momento de la infección por *Candida*.

Descripción general del estudio.

Se revisarán las libretas de hemocultivos del laboratorio central del HIMFG. Se identificarán a los pacientes con aislamiento de *Candida* así como a sus controles.

Se revisarán los expedientes clínicos de dichos pacientes para obtener las variables de interés. Se generará una base de datos electrónica.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Operativa	Tipo de Variable	Escala de medición
Catéter venoso central	Canalización de una vía venosa que desemboque en aurícula derecha	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Nutrición Parenteral (NPT)	Es la administración de micronutrientes por vía parenteral.	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Ventilación Mecánica Invasiva	Es el apoyo ventilatorio brindado bajo ventilador mecánico por medio de una cánula endotraqueal	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Quimioterapia	Administración de fármacos que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Inmunosupresor	Inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, que puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente o de forma intencional mediante el uso de medicamentos, nos enfocaremos al uso de medicamentos inmunosupresores.	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Enfermedad oncológica de la	Enfermedad de los órganos productores de la sangre que se	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No

sangre	caracteriza por la proliferación excesiva de leucocitos o glóbulos blancos en la sangre y en la médula ósea.		
Estancia UTIP/UCIN	Hospitalización dentro de unidades de terapia intensiva durante el tratamiento	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Hospitalización HIMFG	Ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez	Cuantitativa (Continua)	Días
Antibióticos de amplio espectro	Fármaco que actúa contra una amplia gama de bacterias patógenas, tanto contra bacterias Grampositivas como Gramnegativas y microorganismos atípicos.	Cualitativa (Dicotómica) Cuantitativa (Continua)	Si/No Días
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa (Dicotómica)	Masculino/Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cualitativa (Dicotómica)	Días/Meses/Años
Cirugía mayor	Cirugía compleja, de mayor riesgo.	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Sonda urinaria	Cateterización de la vía urinaria	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Complicaciones asociadas	Consecuencias debido a la infección fúngica	Cualitativa (Politémica/Nominal)	Ojos, Corazón, Riñón
Resolución	Fin de la infección por <i>Candida</i>	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No
Defunción	Muerte de una persona	Cualitativa (Dicotómica)	Si/No

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva con medidas de tendencia central y estadística inferencial con tablas de 2x2, cálculo de razones de momios con intervalos de confianza para identificar los posibles factores de riesgo, prueba de Chi2.

Análisis multivariado con regresión logística binaria.

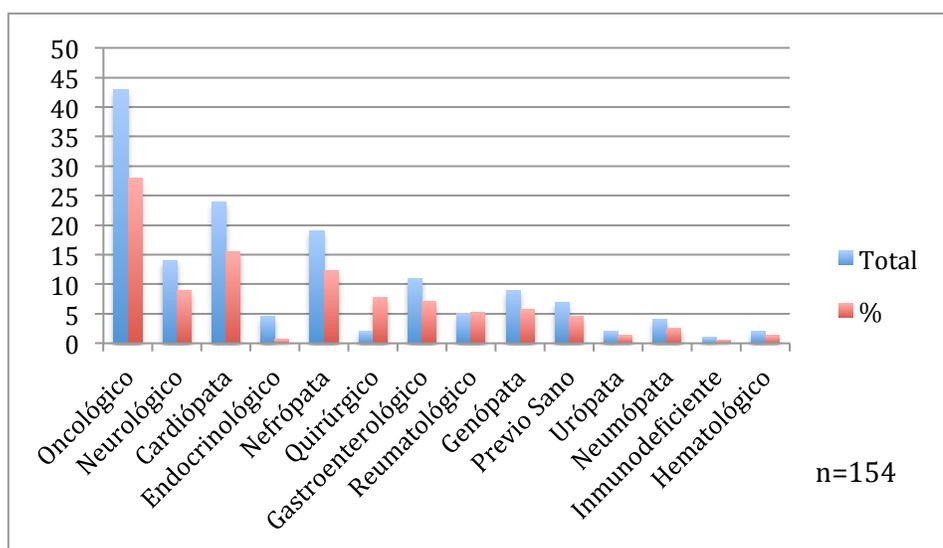
Utilización del programa estadístico STATA versión 14.2.

RESULTADOS

Se incluyeron todos los pacientes con cultivo positivo con especies de *Candida* obtenidos de medio estéril en niños de 0 a 18 años de edad. Se excluyeron 11 pacientes que a pesar de tener cultivo positivo, no mostraron datos clínicos de candidemia o respuesta inflamatoria sistémica en general y en lo que no se inició antifúngico (considerados contaminación de la muestra o colonización). Analizándose una muestra total 77 casos de Candidemia y 77 controles en un periodo de enero de 2011 a diciembre de 2016.

Características clínicas y demográficas

En la población estudiada el 57.7% (89) pertenecieron al sexo masculino mientras que el 42.2% (65) fueron del sexo femenino. La edad promedio fue de 5.8 años (mínima de 1 mes, máxima de 18 años). Los tres diagnósticos de base más estudiados fueron en orden de frecuencia los oncológicos (27.9%), cardiopatas (15.5%) y nefropatas (12.3%). Los diagnósticos de base más frecuentes se enlistan en la Gráfica 1.

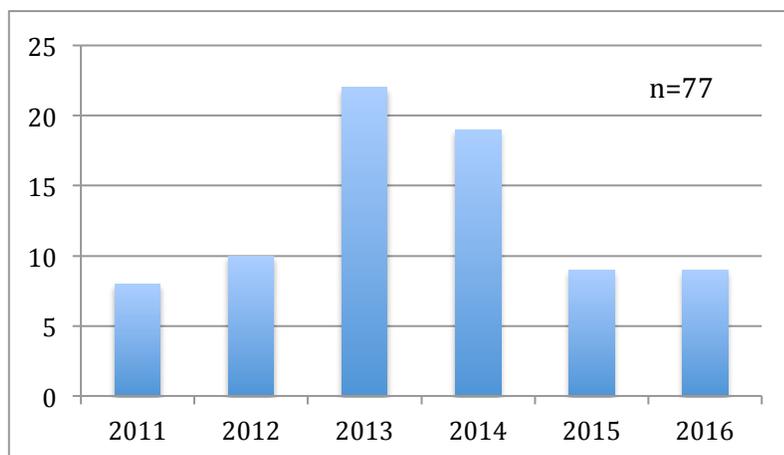


Gráfica 1. Diagnósticos de base en los pacientes estudiados.

Las principales salas de nuestra Institución donde se estudiaron más pacientes son las terapias intensivas (UTIP, UTQx, UCIN) con 26.6% (41), pediatría 3 y 4 con 17.5% (27) y pediatría 1 y 2 11.6% (18).

Del total de los pacientes, 72.7% (112) tuvieron catéter venoso central previo o en el momento de estudiarlo y 27.2% (42) no contaron con el mismo y solo el 5.2% (8) contaban con historia de dos líneas centrales previas. 88.3% (136) de los pacientes no tuvieron complicaciones contra 11.6% (18) que si las tuvieron.

El año donde más aislamientos obtuvimos fue en el 2013 con 28.5% (22), seguido de 2014 y 2012 con 24.6% (19) y 12.9% (10) casos respectivamente. Los tres principales diagnósticos de base afectados son oncológicos con 25.9% (20), cardiopatas 18.1% (14) y genópatas con 10.3% (8). Se muestran los casos por año en gráfica 2.

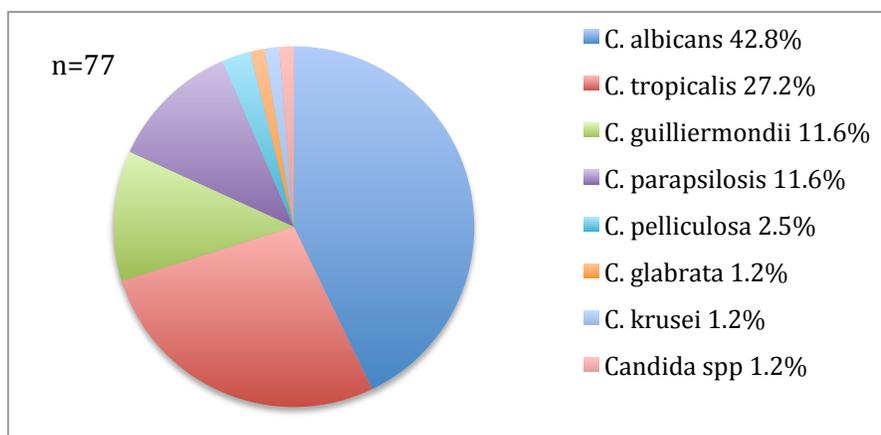


Gráfica 2. Casos de candidemia aislados por año.

Candidemias

De las 77 candidemias estudiadas 36.3 % (28) correspondieron a candidemias primarias, mientras que 63.6% (49) correspondieron a candidemias relacionadas a CVC. El 10.3% (8) tuvieron diseminación a órganos, siendo el más afectado corazón en un 6.49% (2), seguido de fungomas localizados en bazo, riñón y pulmón en un 1.9% (3), uveítis y retinitis, ambas con un 0.6% (1), finalmente mediastinitis con el mismo porcentaje 0.6% (1).

En cuanto a las especies de *Candida* aisladas, la más frecuente fue *C. albicans* con 42.8% (33), seguida de *C. tropicalis* 27.2% (21) y *C. guilliermondi* y *C. parapsilosis*, ambas con 11.6% (9), el resto se describe en la Gráfica 3.



Gráfica 3. Especies de *Candida* aisladas en hemocultivos.

El tratamiento antifúngico más utilizado fue *Anfotericina B* en 66.2% (51), seguido de Fluconazol en el 32.4% (25) y finalmente de Caspofungina 1.2% (1). Todas las especies de *Candida* fueron susceptibles a los antimicóticos utilizados.

Se observó en las infecciones asociadas a catéter central, que existió un predominio de aislamiento de especies no albicans en un 37.6% (29), contra 24.9% (19) de *Candida albicans* y en candidemias primarias el porcentaje entre *Candida albicans* y especies no albicans fue de 18.1% (14) en ambas.

Factores de riesgo

Se buscaron los posibles factores de riesgo asociados a infección sistémica por *Candida*, los cuales se encuentran enlistados en la Tabla 1. La presencia de un acceso venoso central ($p < 0.01$), la estancia hospitalaria mayor a 2 semanas ($p < 0.01$), el uso de NPT ($p < 0.01$), la ventilación mecánica invasiva ($p < 0.01$), el uso previo de carbapenémicos ($p < 0.01$), la estancia en una unidad de cuidados intensivos (UTIP/U. Terapia quirúrgica/UCIN) ($p = 0.05$) y la trombocitopenia ($p = 0.03$) se asociaron a la presencia de candidemia.

Tabla 1. Posibles factores de riesgo estudiados para Candidemia.

Variable	Sin candidemia (n=77)	Con candidemia (n=77)	p*
Sexo			
Masculino	45 (50.5%)	44 (49.9%)	0.87
Femenino	32 (49.2%)	33 (50.7%)	
Edad promedio (años)	5.9	5.8	0.89
Línea Central			
No	36 (85.7%)	6 (14.2%)	<0.01
Si	41 (36.6%)	71 (63.3%)	
Leucemia			
No	67 (50%)	67 (50%)	1.00
Si	10 (50%)	10 (50%)	
TCPH			
No	76 (49.6%)	77 (50.3%)	0.31
Si	1 (100%)	0 (0%)	
NPT			
No	66 (58.9%)	46 (41%)	<0.01
Si	11 (26.1%)	31 (73.8%)	
VMI			
No	46 (65.7%)	24 (34.2%)	<0.01
Si	31 (36.9%)	53 (63.1%)	
Quimioterapia			
No	61 (50.8%)	59 (49.1%)	0.69
Si	16 (47%)	18 (52.9%)	
Inmunocompromiso			
No	49 (50.5%)	48 (49.4%)	0.87
Si	28 (49.12%)	29 (50.8%)	
Diabetes			
No	77 (50.3%)	76 (49.6%)	0.31
Si	0 (0%)	1 (100%)	

UTIP/UTQx/UCIN No Si	49 (56.9%) 28 (41.8%)	37 (43%) 40 (58.8%)	0.05
Hospitalización Prolongada No Si	54 (65%) 23 (32.3%)	29 (34.9%) 48 (67.6%)	<0.01
Antibióticos Previos No Si	13 (48.1%) 64 (50.3%)	14 (51.8%) 63 (49.6%)	0.83
Cefalosporinas No Si	23 (51.1%) 54 (49.5%)	22 (48.8%) 55 (50.4%)	0.85
Carbapenémicos No Si	50 (59.5%) 27 (38.5%)	34 (40.4%) 43 (61.4%)	<0.01
Quinolonas No Si	75 (51.3%) 2 (25%)	71 (48.6%) 6 (75%)	0.14
Trombocitopenia No Si	52 (57.1%) 25 (39.6%)	39 (42.8%) 38 (60.3%)	0.03

TCPH= Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas NPT= Nutrición parenteral total VMI= Ventilación mecánica invasiva UTIP= Unidad de terapia intensiva pediátrica UTQx= Unidad de terapia intensiva quirúrgica UCIN= Unidad de cuidados intensivos neonatales. * Obtenidas por prueba de Chi2 (variables categóricas) y t de student (variables continuas)

En el análisis multivariado el acceso venoso central se asoció fuertemente a un incremento de 6.5 veces el riesgo de adquirir una infección por *Candida spp.* (IC 95% 2.25 - 19.00, $p < 0.01$), de igual forma la hospitalización prolongada (mayor a 14 días) incrementa 2.4 veces el riesgo de candidemia (IC 95% 1.13 - 5.48, $p = 0.02$). A pesar de obtener un valor de p significativo en variables previamente reportadas como carbapenems, trombocitopenia, estancia en terapias intensivas, en este análisis, no se logró demostrar una significancia estadística, posiblemente esto secundario a que el número de pacientes analizados se considera pequeño, lo que nos hace suponer que con una población más grande, podrían encontrarse su asociación como factores de riesgo. Véase Tabla 2.

Tabla 2. Factores de riesgo para infección por candida.

Variable	OR	IC (95%)	p
Línea Central	6.54	2.25-19.00	<0.01
Nutrición Parenteral	1.98	0.76-5.12	0.15
Ventilación Mecánica Invasiva	2.03	1.13-5.48	0.12
Hospitalización prolongada (>14 días)	2.49	1.13-5.48	0.02
UTIP/UTQX/UCIN	0.47	0.18-1.23	0.12

OR: razón de momios, IC: intervalo de confianza del 95%, UTIP= Unidad de terapia intensiva pediátrica
 UTQx= Unidad de terapia intensiva quirúrgica UCIN= Unidad de cuidados intensivos neonatales

Complicaciones y mortalidad

El 11.6% (18) de los pacientes tuvieron datos de choque séptico durante la infección por *Candida*. El diagnóstico de Choque séptico se documentó en el 6.4% (10) de los pacientes.

La mortalidad reportada fue de 13.6% (21). De estos el porcentaje de muertes relacionadas con el evento infeccioso fue de 7.7% (12) y mortalidad relacionada a otra causa 5.8% (9).

Tabla 3. Mortalidad en los eventos infecciosos por *Candida*..

	Sin candidemia (n=77)	Con candidemia (n=77)	p*
Defunción por cualquier causa			
No	75 (57.1%)	57 (42.8%)	<0.01
Si	38 (73.1%)	14 (26.9%)	
Defunción asociada a la infección			
No	77 (54.2%)	65 (45.7%)	<0.01
Si	0 (0%)	12 (100%)	

* Obtenida por prueba de Chi2

DISCUSIÓN

En este estudio se investigaron los factores de riesgo para candidemia en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en los resultados obtenidos se observó significancia estadística en pacientes con línea central y hospitalización prolongada la cual fue definida como mayor a 14 días, al igual que Hegazi-Moustafa y cols. (2014), quienes reportan sus tres principales factores de riesgo: Línea central, hospitalización prolongada (>15 días) y ventilación mecánica. La especie de *Candida* que se relacionó más a infección asociada a cateter en China, descrito por Zengbin Wu (2014) fue *Candida guilliermondii* con un 85.9% ($p=0.013$), al igual que en nuestros resultados donde las especies no albicans fueron asociadas en mayor parte a la infección de cateter central en un 37.6% (29), nuestros resultados también reportan en infección primaria el mismo porcentaje para especies no albicans y albicans de 18.1% (14).

Inicialmente se encontraron variables aisladas significativas como NPT, ventilación mecánica invasiva, uso previo de carbapenémicos, trombocitopenia, los cuales resultaron no significativos en un análisis multivariado, sin embargo creemos que nuestros resultados no están tan lejos de reportarse significativos, por lo que con el estudio de mayor número de población podrían resultar también significativos al igual que la hospitalización prolongada y la línea central.

Encontramos que los pacientes más predispuestos a candidiasis sistémica son aquellos que cuentan con diagnósticos de base tipo oncológicos, cardiopatas y genópatas, ya se había comentado previamente en un estudio de Resendiz-Sanchez J (2007) en nuestra Institución que los más afectados eran niños con diagnósticos oncológicos, malformaciones de tubo digestivo, sepsis. Así mismos Corzo-Leon D.(2014) describe los 3 factores de riesgo más importantes reportados en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ventilación mecánica, terapia con dos antimicrobianos durante más de dos semanas y catéter venoso central; este último coincidiendo con nuestros hallazgos. Zaouits (2010), reportó como principales factores la presencia de línea central con un OR de 33.3 (CI 3.9-233.4), NPT administrada por CVC OR 61.1 (CI 7.8-486.3) y uso de antibiótico previo por más de una semana con un OR de 3.9 (CI 1.1-13.2)

Estos resultados son esperados pues los pacientes que requieren líneas centrales generalmente son aquellos que se encuentran en condición delicada o grave y que por el mismo padecimiento permanecen hospitalizados más de 14 días, además

de algunos requerir ventilación mecánica invasiva, nutrición parenteral, antibióticos de amplio espectro, etc.

El antifúngico más utilizado fue anfotericina B seguido de fluconazol, ambos con buena respuesta, en nuestra institución se documentó previamente por Resendiz-Sanchez J (2007), predominio de infección sistémica por especies no *albicans*, sin embargo en este estudio se demostró un predominio en *Candida albicans*, seguido de *Candida tropicalis* y empatadas en tercer lugar, *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii*, todas las *Candidas* aisladas resultaron ser multisensibles. En China, Zengbin Wu y cols. (2014) encontraron un predominio en *Candida albicans* con un 29.8%, seguida de 27.7% con *Candida parapsilosis* y 16.4% para *Candida guilliermondii*, resultados que comparativamente fueron parecidos a los nuestros. Corzo-León D.(2014) reporta que la especie más frecuentemente aislada en pacientes adultos fue *Candida albicans* con 46%; la especie no albicans mas frecuente fue *Candida tropicalis* con 26%, igual que nuestros resultados.

La mortalidad reportada fue de 13.6% en los pacientes estudiados, con defunción por candidemia en un 7.7% contra un 5.8% de defunciones por cualquier otra causa, en estudio previo de Resendiz-Sanchez J en nuestra institución se reportó una mortalidad de 35% lo cual muestra una disminución de la mortalidad actual.

CONCLUSIONES

1. En nuestra población los pacientes oncológicos, cardiópatas y genópatas tienen más riesgo de contraer una infección sistémica por *Candida spp.*
2. Hasta la fecha, la especie *Candida albicans* continua siendo la causa más frecuente de Candidemia.
3. El tratamiento con azoles o equinocandinas resulta adecuado para la población pediátrica de nuestro hospital, ya que las *Candida spp.* resultaron ser multisensibles.
4. La nutrición parenteral, ventilación mecánica invasiva, uso previo de carbapenemicos, trombocitopenia, estancia en UTIP/UCIN pudieran ser factores de riesgo asociados a candidemia en nuestra institución.
5. La presencia de un acceso venoso central incrementa 6.5 veces el riesgo de adquirir una infección por *Candida spp.* mientras que la hospitalización prolongada (mayor a 14 días) incrementa 2.4 veces ese mismo riesgo.
6. Los años donde se aislaron más casos de candidemia en nuestra institución fueron 2012, 2013 y 2014, se ha visto una disminución de los casos en los últimos dos años.
7. La mortalidad disminuyó a 13.5%, en comparación al 35% reportado en un estudio previo nuestra institución.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Por tratarse de un estudio observacional, retrospectivo, la posibilidad de sesgos es alta, además posiblemente existen más casos de candidemia dentro del hospital que han pasado desapercibidas, perdemos un caso si el diagnóstico de candidiasis sistémica no aparece en la nota de alta, si no se llegó a aislar el hongo en el cultivo, además de la falta de algunos tomos de expedientes clínicos u hojas con información importante dentro del periodo de revisión de los expedientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio observacional, retrospectivo, ningún paciente será sometido a procedimientos, tratamientos, experimentos o alguna otra cuestión que pueda afectar la salud, integridad, dignidad ni bienestar general de los pacientes, únicamente se revisarán datos en de sus hospitalizaciones previas en el expediente clínico por lo que no fue considerada la revisión por comités de ética para la realización de esta tesis.

“Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Dicta el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de abril 2014, en el artículo 17.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mes/Año	2015	2016	2017
Enero	Elección de Tema de Tesis	Elaboración de Protocolo	Análisis de Resultados
Febrero			Preparación Final
Marzo		Base de Datos	Entrega Final
Abril			
Mayo			
Junio		Revisión de Expedientes	
Julio			
Agosto			
Septiembre			
Octubre			
Noviembre	Revisión de Literatura		
Diciembre			

Bibliografía

1. Brooks. *Microbiología Médica de Jawetz Melnick y Adelbelg* (2001). San Francisco: Manual Moderno.
2. Corzo-Leon, D. E, Alvarado-Matute T, L-Colombo Arnaldo, et al. Surveillance of *Candida* spp Bloodstream Infections: Epidemiological Trends and Risk Factors of Death in Two Mexican Tertiary Care Hospitals . *PLOS ONE* 2014; 1-6.
3. Alp-Sehnaz, Arikan-Akdagli S, Dolunay Gulmez, et al. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010 . *Mycoses* 2015; 498-505.
4. Tragiannidis A, Christos Tsoulas, Andreas H. Groll. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines . *Mycoses* 2015; 10-21.
5. Pfaller M, Dionissios Neofytos, Daniel Diekema et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008 . *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2012; 323-331.
6. Klatte J. M, G. Newland J, Jackson M. A, et al. Incidence, Classification, and Risk Stratification for *Candida* Central Line–Associated Bloodstream Infections in Pediatric Patients at a Tertiary Care Children’s Hospital, 2000–2010 . *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 1266-1271.
7. Zaoutis, T. Review Candidemia in children . *Current Medical Research & Opinion* 2010; 1761–1768 .
8. Shah, C. P. Ocular candidiasis: a review . *Br J Ophthalmol* 2008; 466-4698.
9. Meng Xiao, Xin Fa, Sharon C.-A. Chen. Antifungal susceptibilities of *Candida glabrata* species complex, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* species complex and *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance . *J Antimicrob Chemother* 2015; 802-810.
10. Aguilar-Gerardo. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study . *BMC Res Notes* 2015;1-6.
11. Reséndiz-Sanchez J, Morales-Aguirre JJ. Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. en niños . *Bol Med Hosp Infant Mex* 2007; 91-98.
12. IMSS-562-12. *Diagnóstico y Tratamiento de Candidiasis Invasiva en el Adulto*. (2015) México: Secretaría de Salud.
13. Mursinah, Ibrahim-Fera, Wahid-Mardiastuti H. Risk Factors and Scoring System for Patients with Candidemia at a Tertiary Hospital in Jakarta, Indonesia. *Acta MedIndones-Indones J Intern Med* 2016; 48(3):193-199.
14. Hegazi-Moustafa, Abdelkader-Alaa, Zaki-Maysaa, et al. Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(5):624-634.

ANEXOS