



**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE 3 AÑOS DE
AISLAMIENTO DE *Cándida* EN EL DEPARTAMENTO DE
PEDIATRÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO**

PRESENTA

Yoiselin De Jesús Moreno Torres

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TUTOR(ES)

Dra. Lucila Martínez Medina

Dr. Gerardo Barajas Salcedo

Aguascalientes, Ags. 30 de Enero del 2014



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE AGUASCALIENTES



ANIVERSARIO
UAA

YOISELIN DE JESÚS MORENO TORRES
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

‘ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE 3 AÑOS DE AISLAMIENTOS DE *Cándida* EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO’

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE
‘SE LUMEN PROFERRÉ’**

Aguascalientes, Ags., 30 de Enero de 2014.

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

AUTORIZACION PARA IMPRESION DE TESIS

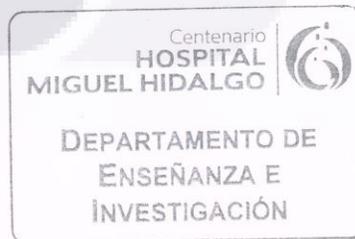
He participado con la Dra. Yoiselin de Jesus Moreno Torres en la revisión de este trabajo de Tesis, y le autorizo para su impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a los treinta días del mes de Enero del 2014.



Dr. Felipe De Jesús Flores Parkman Sevilla.

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación.

Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes.





**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/244/2013
Aguascalientes, Ags., a 14 de Noviembre de 2013

DRA. YOISELÍN DE JESÚS MORENO TORRES
RESIDENTE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA
P R E S E N T E .

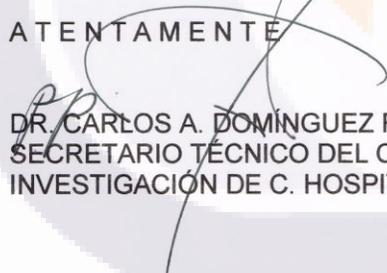
Estimada Dra. Moreno Torres:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en reunión extraordinaria del día 08 de Noviembre del 2013, revisó y aprobó su protocolo de tesis, titulado:

“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE 5 AÑOS DE AISLAMIENTO DE CÁNDIDA EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”.

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

ATENTAMENTE


DR. CARLOS A. DOMÍNGUEZ REYES
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN DE C. HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

- c.c.p. DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto. Enseñanza.
- DRA. LUÇILA MARTÍNEZ MEDINA.- Jefa del Departamento de Pediatría.
- DRA. OFELIA TORRES CORONADO.- Profra. Titular del Posgrado de Pediatría.
- DR. GERARDO BARAJAS SALCEDO.- Asesor de tesis.

CADR/cjg*





DRA. LUCILA MARTINEZ MEDINA

Infectòloga Pediatra

Asesora de Tesis



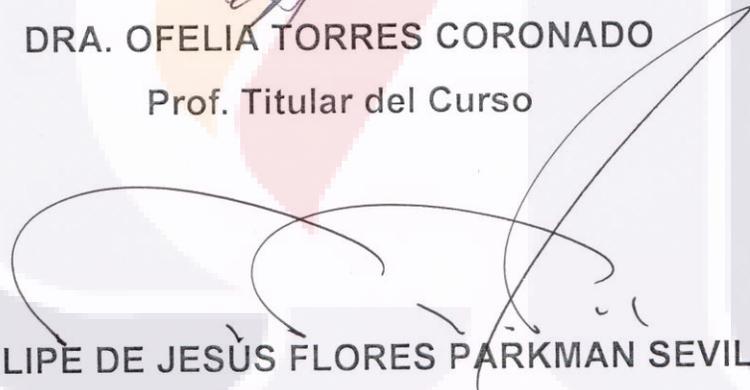
DRA. LUCILA MARTINEZ MEDINA

Jefe Del Depto. De Pediatría



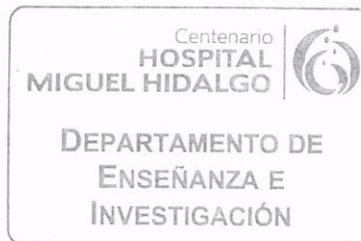
DRA. OFELIA TORRES CORONADO

Prof. Titular del Curso



DR. FELIPE DE JESÙS FLORES PARKMAN SEVILLA

Jefe del Depto. De Enseñanza e Investigación





Aguascalientes, Ags. A 30 de enero del 2014

DR FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA

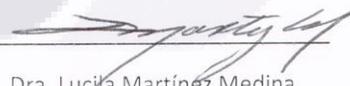
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo

PRESENTE

Por medio del presente documento hago constar que La Dra. Yoiselin de Jesús Moreno Torres egresado de la especialidad de Pediatría Médica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, ha completado e integrado de manera satisfactoria su documento de Tesis con Título: **“Estudio Epidemiológico de 3 años de aislamiento de *Cándida* en el departamento de pediatría en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo”**, por lo que doy mi aprobación para que continúe los tramites de titulación y examen de grado reglamentario.

ATENTAMENTE.

Sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.



Dra. Lucila Martínez Medina.
Infectóloga Pediatra
Asesora de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Por su apoyo durante los tres años de mi residencia a la Dra. Lucila Martínez Medina y principalmente en la revisión de esta investigación para concluir la Especialidad de pediatría.

Al Dr. Barajas por su paciencia en el camino de nuestra formación y asesoría en este estudio de manera desinteresada.

Por apoyar con su base de datos y el trabajo diario que conlleva esto al Laboratorio Químico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en especial a la Química Liz.

Deseo de igual manera agradecer a mis compañeros, que con su compañía diaria y trabajo compartido hicieron más llevadero estos tres años:

Marco Antonio López Rincón.

Sandra Herrera Badillo.

Alma Alvarado López.

Gabriela Pérez Hernández.

Oscar Silva.

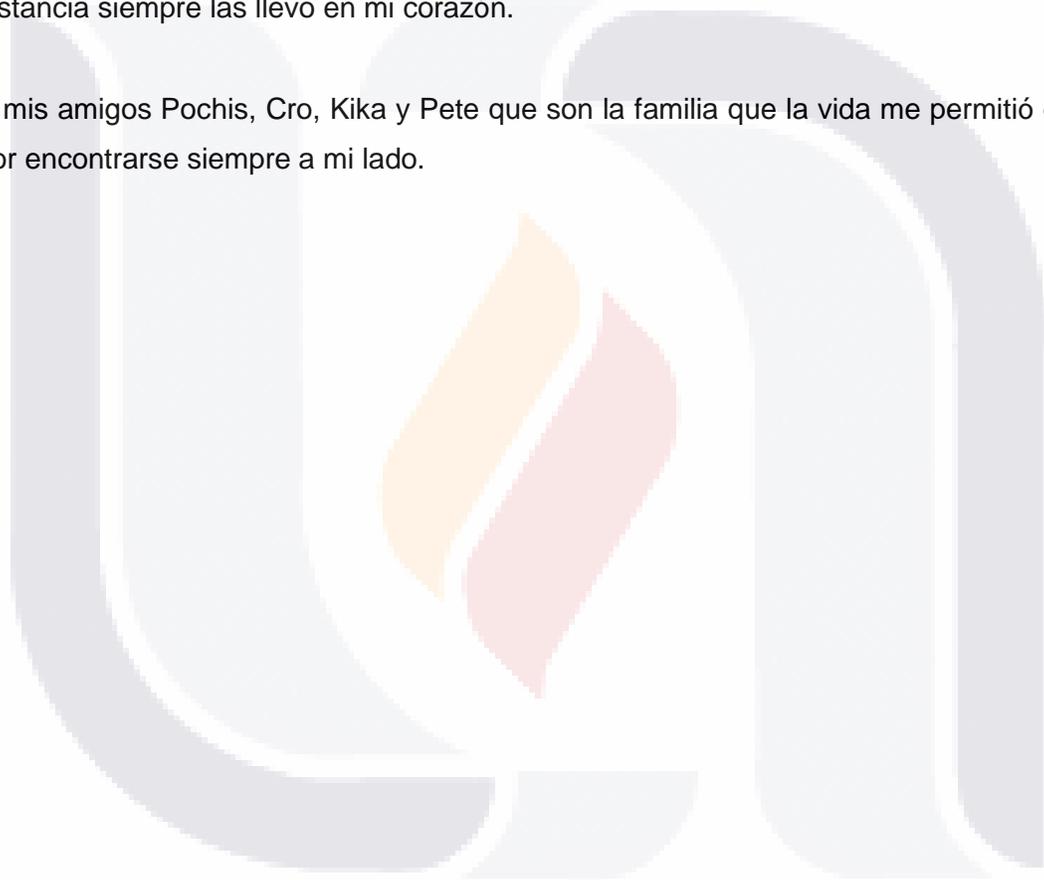
Graciela Zarate.

DEDICATORIA

A mis padres Santiago y Pilar que gracias a su apoyo y amor y sobre todo a su trabajo me han ayudado a llegar hasta aquí, por apoyarme en cada paso y aventura nueva en mi vida.

A mis hermanas Pily y Florencia que son mis mejores amigas las cuales a pesar de la distancia siempre las llevo en mi corazón.

A mis amigos Pochis, Cro, Kika y Pete que son la familia que la vida me permitió escoger por encontrarse siempre a mi lado.



ÍNDICE GENERAL

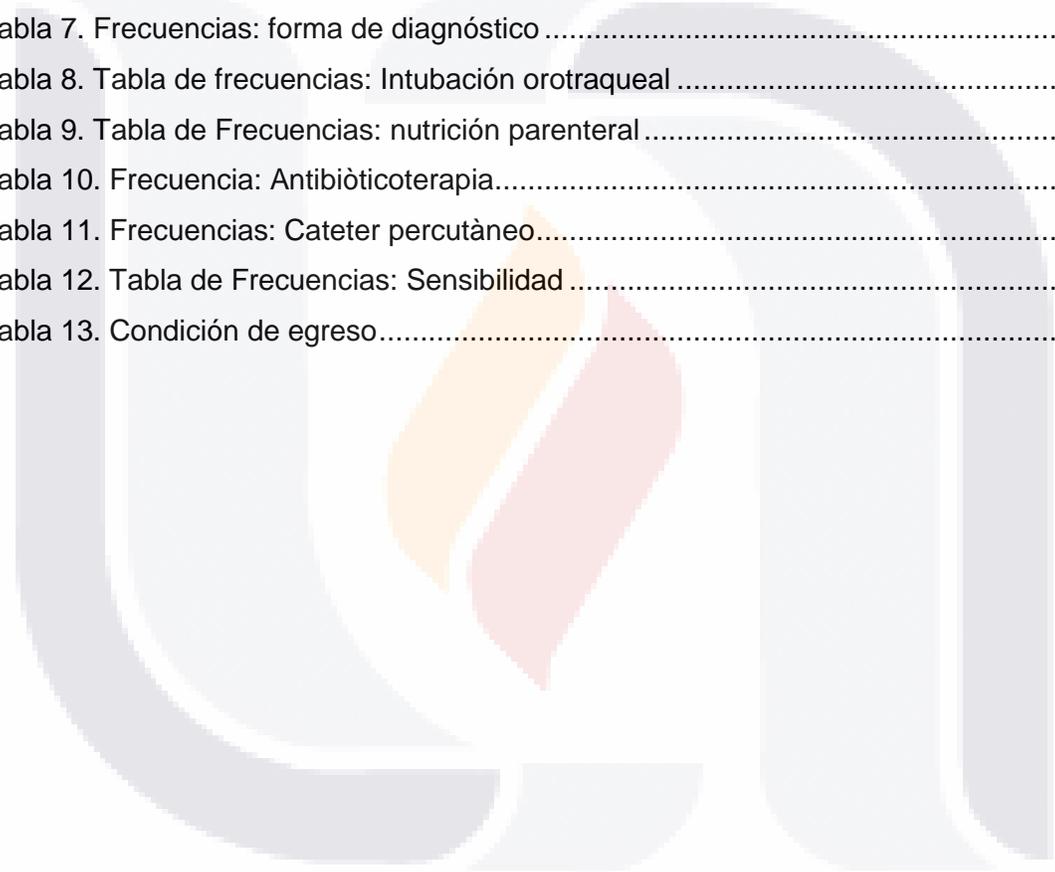
ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÀFICAS.....	4
ACRÒNIMOS.....	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1 Definición del problema	10
2.2 Patogenia	11
2.3 Epidemiología.....	13
2.6 Diagnóstico.....	18
2.7 Estudio de extensión.....	19
2.8 Medidas de prevención recomendadas.....	19
2.9 Tratamiento	20
3. METODOLOGÍA.....	24
3.1 Justificación	24
3.2 Planteamiento del problema	24
3.3 Pregunta de investigación.....	24
3.4 Objetivos.....	24
4. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.....	26
4.2 Tipo y diseño del estudio	26
4.3 Definición del universo.....	26
4.4 Definición operativa	26
4.5 Captación de la información.....	26
4.5 Descripción de las variables	27
4.6 Criterios de inclusión.....	27
4.7 Criterios de exclusión.....	27
4.8 Criterios de eliminación.....	28
4.9 Análisis estadístico	28

4.10 Consideraciones éticas.....	28
5. RESULTADOS.....	29
6. DISCUSIÓN.....	43
7. CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	47
ANEXOS.....	51



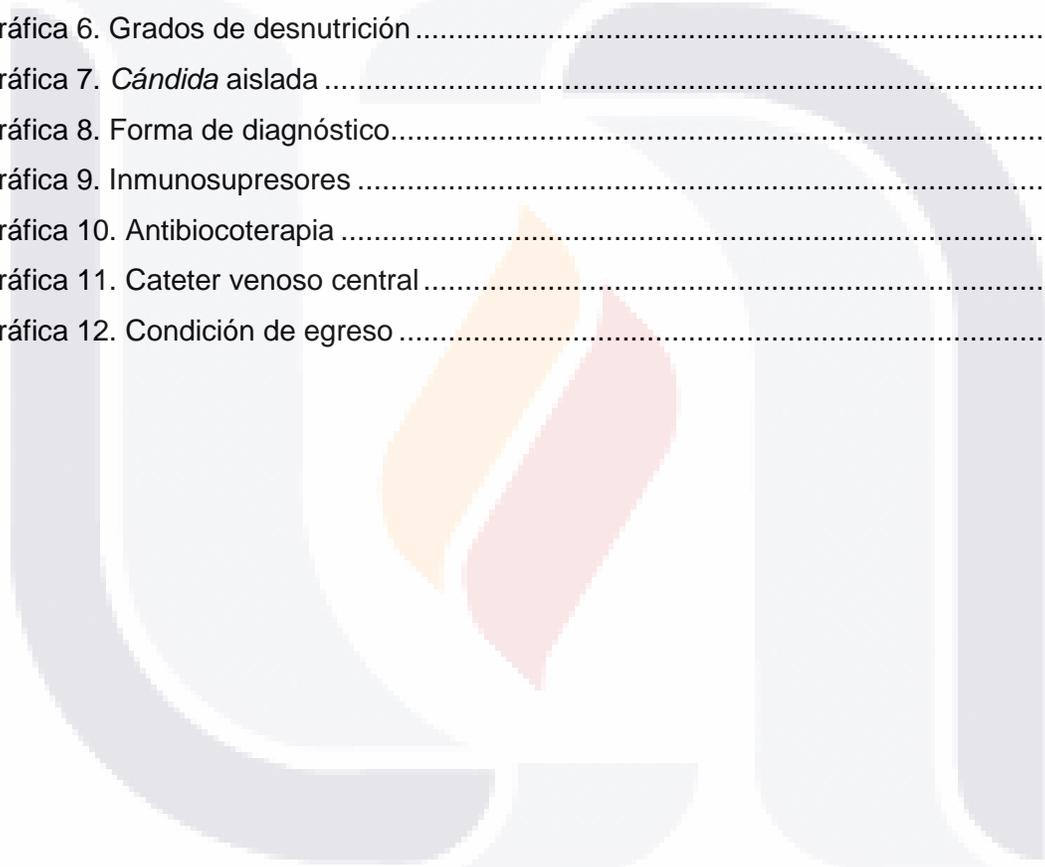
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencias: Sexo.....	32
Tabla 2. Servicios de hospitalización.....	33
Tabla 3. Media de edad en meses	34
Tabla 4. Tabla de frecuencias: diagnóstico	35
Tabla 5. Tabla de frecuencias: grado de desnutrición	36
Tabla 6. Tabla de Frecuencias: <i>Càndida</i> aislada.....	37
Tabla 7. Frecuencias: forma de diagnóstico.....	38
Tabla 8. Tabla de frecuencias: Intubación orotraqueal	38
Tabla 9. Tabla de Frecuencias: nutrición parenteral.....	39
Tabla 10. Frecuencia: Antibióticoterapia.....	40
Tabla 11. Frecuencias: Cateter percutàneo.....	41
Tabla 12. Tabla de Frecuencias: Sensibilidad	41
Tabla 13. Condición de egreso.....	42



ÍNDICE DE GRÀFICAS

Gráfica 1. Aislamiento de cándida prevalencia 0.58%	31
Gráfica 2. Presentación por sexo	31
Gráfica 3. Edad en sexo	32
Gráfica 4. Presentación por servicio	33
Gráfica 5. Diagnóstico	34
Gráfica 6. Grados de desnutrición	35
Gráfica 7. <i>Cándida</i> aislada	36
Gráfica 8. Forma de diagnóstico.....	37
Gráfica 9. Inmunosupresores	39
Gráfica 10. Antibiocoterapia	40
Gráfica 11. Cateter venoso central	41
Gráfica 12. Condición de egreso	42



ACRÒNIMOS

UTIP.....Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

UCIN.....Terapia Neonatal Intensiva.

SETIN..... Terapia Neonatal Intermedia.

VM.....Ventilación Mecánica.

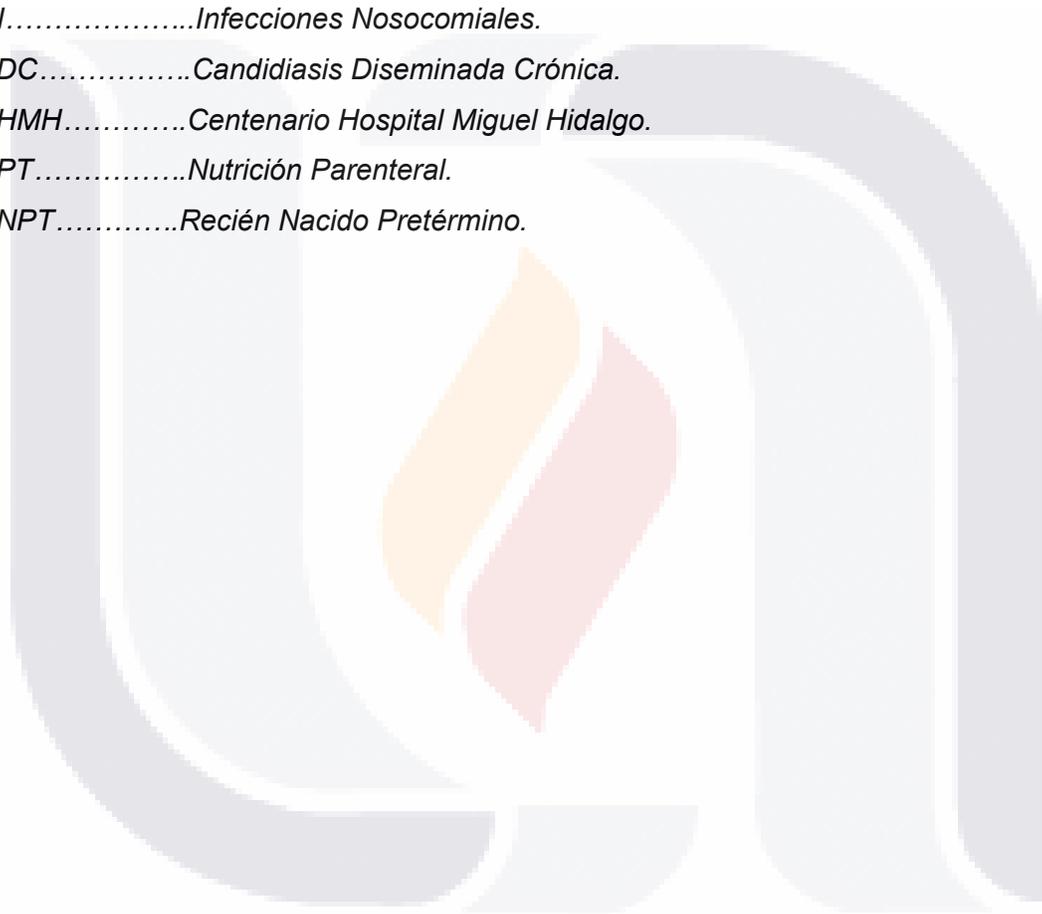
IN.....Infecciones Nosocomiales.

CDC.....Candidiasis Diseminada Crónica.

CHMH.....Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

NPT.....Nutrición Parenteral.

RNPT.....Recién Nacido Pretérmino.



RESUMEN

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE 3 AÑOS DE AISLAMIENTO DE
***Cándida* EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO**
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

INTRODUCCIÓN. Las infecciones sistémicas por hongos es debido a la mayor supervivencia de pacientes inmunocomprometidos hospitalizados. La candidemia es una de las micosis oportunistas más frecuentes producida por levaduras del género *Cándida*, la fuente de infección puede ser endógena como exógena, desde infección cutaneomucosa hasta enfermedad fúngica invasora en pacientes con factores de riesgo como: prematurez, desnutrición, neoplasias, inmunodeficiencias, tratamientos con inmunosupresores y antibióticos de amplio espectro, todas las especies de *Cándida* pueden causar el mismo tipo de enfermedad, la gravedad y las opciones terapéuticas difieren entre las distintas especies.

MATERIAL Y MÉTODOS. Es un estudio observacional, retrospectivo y transversal, se analizaron los casos de pacientes pediátricos hospitalizados con aislamiento de *Cándida* de Julio 2010 a Julio del 2013 en el CHMH.

RESULTADOS. Se contó con 72 aislamientos de *Cándida* con una prevalencia de 0.58% de 12,274 pacientes hospitalizados en pediatría con predominio en sexo masculino, mayor porcentaje en UTIP 34.7%, con una media de edad 19.2 meses, el diagnóstico de mayor prevalencia fue de Sepsis con un 45% seguido de recién nacido pretérmino 19.5% y la especie con mayor aislamiento fue la de *Cándida albicans* con un 51.3%. Al egreso de los pacientes un 30.55% con defunción y 69.44% de los pacientes por mejoría.

CONCLUSIONES. Las infecciones por *Cándida* son causa importante de morbilidad y mortalidad; varios factores influyen, neutropenia, intubación endotraqueal, antecedente de NPT, catéter percutáneo y venoso central, antibióticos previos y edad. Mayor aislamiento de *Cándida* en UTIP con el 34.7% y UCIN con 18% relacionado a las características de los pacientes hospitalizados en ese servicio que cuentan con mayores probables factores de riesgo para inmunosupresión y colonización por *Cándida*, como es el 72.2% de los pacientes con aislamiento de *Cándida* presentaban desnutrición. Se debe considerar mejorar el seguimiento de los pacientes hospitalizados con aislamiento de *Cándida* para así identificar correctamente los probables factores de riesgo de mayor importancia y disminuir la morbimortalidad asociada a la colonización por esta especie.

ABSTRACT
**EPIDEMIOLOGY STUDY 3 YEARS *Candida* INSULATION IN THE
HOSPITAL CENTENARIO MIGUEL HIDALGO**

BACKGROUND. Systemic fungal infections are due to longer survival of immunocompromised hospitalized patients. Candidemia is one of the most common opportunistic fungal infections caused by *Candida* yeast gender, source of infection can be endogenous and exogenous, from mucocutaneous infection to invasive fungal disease in patients with risk factors such as prematurity, malnutrition, malignancy, immunodeficiency, immunosuppressive agents and broad-spectrum antibiotics, all species of *Candida* can cause the same type of disease, severity and therapeutic options differ between species.

MATERIALS AND METHODS. It is an observational, retrospective and cross-sectional study, cases of hospitalized pediatric patients with *Candida* isolation from July 2010 to July 2013 on CHMH were analyzed.

RESULTS. In our study we have 72 isolates of *Candida* with a prevalence of 0.58% from 12,274 patients hospitalized in pediatrics, predominantly in males, higher percentage UTIP 34.7%, mean age 19.2 months, the most prevalent diagnosis was Sepsis with 45% followed by 19.5% from preterm newborn and the specie with higher isolation was that of *Candida albicans* with 51.3 % . At patient's discharge a 30.55% deceased and 69.44% improved.

CONCLUSIONS. *Candida* infections are an important cause of morbidity and mortality, several factors influence: neutropenia, endotracheal intubation, history of PN, percutaneous central venous catheter, previous antibiotics and age. Greater isolation of *Candida* in the UTIP with 34.7% and UCIN with 18% was related to the characteristics of patients hospitalized in those services which are likely to have higher risk factors for *Candida* colonization and immunosuppression. The 72.2% of patients with isolation of *Candida* were undernourished. The improvement of monitoring for hospitalized patients with *Candida* isolation should be consider in order to identify correctly the probable risk factors and reduce major morbidity and mortality associated with colonization by this specie.

1. INTRODUCCIÓN

La frecuencia de infecciones sistémicas por hongos se ha incrementado durante las últimas dos décadas debido a que los pacientes inmunocomprometidos internados en las unidades de cuidados intensivos tienen una mayor supervivencia. Las micosis sistémicas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes y los hongos que se aíslan con mayor frecuencia pertenecen a los géneros *Cándida* y *Aspergillus*.

La candidemia es una de las micosis oportunistas más frecuentes en todo el mundo¹ producida por levaduras del género *Cándida*, la fuente de infección puede ser tanto endógena como exógena. La patología causada por este microorganismo es muy amplia, abarcando desde la infección cutaneomucosa en pacientes sanos² hasta la enfermedad fúngica invasora en pacientes con factores de riesgo. La candidiasis invasiva tiene una importante relevancia clínica especialmente por su gravedad y elevada mortalidad³, habiendo sufrido un incremento muy notable en los últimos 20 años, debido tanto a una mayor supervivencia de los pacientes críticamente enfermos como a una mayor complejidad de los procedimientos diagnóstico terapéuticos y quirúrgicos. Su incidencia en lactantes, según revisiones recientes, se sitúa en causa de morbilidad importante, incremento del uso de recursos de atención sanitaria y exceso de costos, debiéndose hacer grandes esfuerzos para dilucidar cuáles son las mejores medidas preventivas³.

2. MARCO TEÓRICO

La candidiasis es la micosis cosmopolita oportunista más frecuente, *Cándida* es el principal agente responsable de micosis infantil. La patología causada por este microorganismo es muy amplia, abarcando desde la infección cutaneomucosa en pacientes sanos hasta la enfermedad invasiva grave en pacientes con factores de riesgo. Ésta forma parte de la microbiota del humano, que habita la piel, mucosas, tracto respiratorio y digestivo.

Para causar enfermedad, se requieren de factores de oportunismo entre los que destacan: prematurez, desnutrición, neoplasias, inmunodeficiencias, tratamientos con inmunosupresores o con antibióticos de amplio espectro por tiempos prolongados.¹

La gravedad de esta patología está en función de la forma clínica y de los factores predisponentes. Las candidiasis superficiales, generalmente tienen un buen pronóstico, no así las sistémicas. Las infecciones por hongos también se pueden clasificar como:

- Locales que es cuando están limitadas a una determinada área del organismo.
- Invasivas, cuando se extienden a los tejidos.
- Diseminadas, cuando se han extendido desde el foco principal a todo el cuerpo.

Durante los últimos años se ha reportado un incremento dramático en la incidencia de infecciones nosocomiales causadas por levaduras y hongos filamentosos, una proporción substancial de pacientes han sido colonizados por *Cándida* durante su estancia intrahospitalaria, pero sólo unos cuantos desarrollan, subsecuentemente, infecciones graves.¹⁻³

Las infecciones por *Cándida* se consideran actualmente la cuarta causa de infección en la mayoría de las Unidades de Cuidados Intensivos. Las infecciones por *Cándida* son una importante causa de mortalidad y morbilidad en pacientes críticos. La detección rápida de la presencia de la levadura en sangre y otros tejidos es un objetivo que recientemente se intenta abordar aplicando distintos métodos moleculares de diagnóstico. Los pacientes

que presentan candidemia tienen mal pronóstico en comparación con aquellos que presentan bacteriemias nosocomiales.¹⁻²

La respuesta inmunitaria más importante frente a la infección fúngica es la respuesta de tipo celular, tal y como se refleja por la alta prevalencia de infecciones fúngicas en los individuos con defecto en este tipo de respuesta. La inmunidad innata también desempeña un papel fundamental en el control de la invasión tisular⁷.

2.1 Definición del problema

En los países en desarrollo las enfermedades oportunistas son una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil⁴. Entre estas patologías en los niños figuran la candidemia que se define como la presencia en sangre de *Cándida* evidenciada mediante el aislamiento del agente en el hemocultivo en una unidad hospitalaria.

Las cuatro causas más frecuentes de infección nosocomial son las siguientes: vías urinarias, infecciones de herida quirúrgica, neumonías y bacteriemias, entre las que se encuentran las originadas por *Cándida*.¹⁰

Según la norma oficial mexicana las infecciones de vías urinarias por *Cándida*¹⁰ se definen con:

- Dos muestras consecutivas, si se tiene sonda de Foley deberá retirarse y obtenerse una nueva muestra con niños: >10,000 UFC/ml.
- La presencia de pseudohifas en el sedimento urinario es diagnóstica de infección de vías urinarias por *Cándida*.

En la candidiasis diseminada, el foco inicial puede encontrarse en la piel o las mucosas.

El diagnóstico se establece en un paciente con:

- Fiebre, hipotermia o distermia con hemocultivo positivo.

Este diagnóstico también puede darse aún en pacientes con menos de 48 horas de estancia hospitalaria si se les realizan procedimientos de diagnósticos invasivos o reciben terapia intravascular. La candidemia o invasión limitada al torrente circulatorio constituye la tercera causa de infección nosocomial y la cuarta de todas las infecciones, es la infección fúngica invasiva más frecuente en el paciente crítico no neutropénico, en neonatos la tasa es hasta cuatro veces superior⁷⁻⁹ los hongos penetran en el organismo en general por vía respiratoria y se asientan en ella o en el parénquima pulmonar; posteriormente, el hongo se puede diseminar por vía sanguínea a otros órganos.

2.2 Patogenia

Aunque la mayoría de las infecciones nosocomiales sistémicas por levaduras son producidas por las diferentes especies de *Cándida*, en los últimos años se ha observado un progresivo incremento de infecciones profundas por otras levaduras. De las más de 150 especies de *Cándida* conocidas sólo unas pocas se han aislado en humanos, entre ellas destacan:

- *Cándida albicans*
- *Cándida parapsilosis*
- *Cándida tropicalis*
- *Cándida glabrata*
- *Cándida krusei*
- *Cándida lusitaniae*
- *Cándida dubliniensis* (descrita recientemente, antes incluida dentro de *C. albicans*).¹³

Todas las especies de *Cándida* pueden causar el mismo tipo de enfermedad, desde una candidiasis superficial hasta una enfermedad invasora; sin embargo, la gravedad y las opciones terapéuticas difieren entre las distintas especies, por ello es tan importante identificar la especie en todos los aislamientos de *Cándida* de infecciones graves.

Se estima que de 10 a 20% de todas las infecciones nosocomiales en unidades de terapia intensiva son causadas por especies de *Cándida*.^{8,9} La mitad de las infecciones fúngicas ocurren en terapias intensivas, siendo el sitio más frecuente de aislamiento en la sangre con 40.2%, seguido por el de orina e infecciones de mucosas.¹¹

La especie más frecuentemente aislada es *Cándida albicans* (40-60%), existiendo en la actualidad un incremento en la incidencia de otras especies como *C. parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C. glabrata* y *C.krusei*.^{5,11} *Cándida albicans* es la especie causante de la mayoría de las infecciones, tanto superficiales como sistémicas, es la única que coloniza en condiciones normales la boca, el tracto gastrointestinal y la vagina, adhiriéndose a las células epiteliales. Aunque en condiciones normales no suele aislarse *C. albicans* en la piel, cualquier lesión o cambio físico favorece la colonización de la misma. La alteración de la microflora bacteriana o de la inmunidad del huésped ocasiona un sobrecrecimiento fúngico que puede llegar a causar infección y de forma subsiguiente sintomatología^{6,11}. El elevado número de aislamientos en la población pediátrica de *C. parapsilosis* se ha argumentado que podría deberse a una deficiente aplicación de las medidas higiénicas en el personal sanitario, debido a que es un comensal habitual de la piel cuya infección suele relacionarse con el uso de nutrición parenteral y de catéteres endovenosos. De esta forma se ha llegado a detectar hasta un 19% de portadores de *C. parapsilosis* en personal sanitario de unidades de intensivos neonatales⁶.

En los resultados del estudio epidemiológico sobre candidemias con mayor número de casos recogidos en España en 24 meses de estudio consecutivo, incluido en el estudio epidemiológico multicéntrico europeo auspiciado por la ECMM (Confederación Europea de Micología Médica en el que participan otros cinco países (Italia, Francia, Alemania, Austria y Suecia). En el estudio español participaron 19 hospitales y se analizaron 290 episodios de candidemia, globalmente, *C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada en los hemocultivos (43,1%), sin embargo, al compararlo con el resto de países participantes en el estudio europeo, los aislamientos de *C. albicans* es el más bajo de los obtenidos, al contrario de lo observado con *C. parapsilosis*, cuyo porcentaje de aislamientos es muy superior al del resto de los países del estudio. En los últimos años, entre los niños, *C. parapsilosis* se aísla mucho más frecuentemente que *C. albicans* ; al parecer estar relacionado con características peculiares de *C. parapsilosis* ya que, al ser

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

un comensal habitual de la piel humana, su infección sistémica se relaciona habitualmente con el uso de medidas deficientes de higiene previamente mencionadas. A este respecto, un reciente estudio multicéntrico prospectivo realizado en EE.UU. sobre colonización por *Cándida* en neonatos de unidades intensivas destaca como el 19% del personal sanitario era portador de *C. parapsilosis* en sus manos, frente al 5% de *C. albicans*¹³. Por lo tanto, el elevado número de aislamientos de *C. parapsilosis* en la población pediátrica podría ser un indicador de una deficiente aplicación de las medidas de higiene del personal sanitario al cuidado de neonatos y prematuros. *C. glabrata* siempre presenta forma de levadura. *C. krusei* y *C. parapsilosis* son microorganismos dimórficos, que pueden presentar forma de levadura o de pseudohifa. *C. albicans* y *C. tropicalis*, además de presentar forma de levadura y de pseudohifas, pueden formar hifas verdaderas^{6,9,13}. En el tejido infectado todas las especies, excepto *C. glabrata*, pueden presentar forma de levadura o filamentosa. Las diferentes especies de *Cándida* no son microorganismos especialmente invasivos, como se demuestra por su frecuente capacidad colonizadora sin producción de infección. No obstante, se han identificado recientemente diversos factores de virulencia intrínsecos como la calcineurina, proteinasas extracelulares, proteínas fijadoras de superficie o bien mutaciones en los genes que regulan el paso de la forma de levadura a la forma filamentosa^{6,7,11,12}.

2.3 Epidemiología

La epidemiología de la candidemia pediátrica se encuentra en evolución, desde el incremento de los factores de riesgo aunado al aumento de los avances en el cuidado de los pacientes oncológicos, prematuros y de pacientes trasplantados, con la introducción de nuevos agentes antifúngicos además de medicina invasiva en el cuidado de los pacientes críticos^{1,13}. En un seguimiento longitudinal de las candidemias efectuado en un único centro en Madrid, en las diferentes unidades de cuidados intensivos del hospital (incluidas la neonatal y la pediátrica). Entre los factores clásicamente asociados a candidemia, el más frecuente fue la inmunodepresión (39%), seguido de la enfermedad neoplásica (36%), la neutropenia (11%) y ser receptor de trasplante (8%). De los catéteres centrales investigados como posible foco de infección, se demostró la misma en un 57% de ellos. El 51% de los aislamientos correspondió a *C. albicans*, seguido de *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%) y *C. krusei* (4%)⁶.

Por lo tanto, los estudios epidemiológicos realizados, a nivel global, indican que la candidiasis invasiva es un problema de considerable magnitud en los individuos susceptibles, por lo que es importante conocer los factores de riesgo implicados en la infección y diseñar unas adecuadas estrategias, tanto para la prevención como para el tratamiento²⁻¹⁰.

2.4 Factores de riesgo

En las unidades de cuidados intensivos los factores de riesgo que se consideran más relevantes para el desarrollo de candidiasis invasiva son la cirugía abdominal previa, la presencia de catéteres intravasculares (catéter percutáneo principalmente en prematuros), el fallo renal agudo, la nutrición parenteral, la utilización de antibióticos de amplio espectro y varios esquemas previos, una estancia en Unidad de Cuidados Intensivos prolongada, el uso de inmunodepresores y la colonización en más de una localización por *Cándida*.

En cuanto a la infección nosocomial por *Cándida* en pediatría. Todo recién nacido debe considerarse como un individuo inmunodeficiente funcional ya que los componentes de su sistema inmunológico son inmaduros en el momento del nacimiento. El grado de inmunosupresión está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer. En este grupo de pacientes también se ha experimentado un incremento de las infecciones fúngicas nosocomiales, aumento que está ligado a la mayor supervivencia de la población pediátrica y a los avances que se han producido en los medios diagnósticos y terapéuticos. Las áreas hospitalarias donde suelen presentarse con mayor frecuencia son las unidades de cuidados intensivos (neonatales y pediátricas), considerándose que el 1.2% de los pacientes ingresados en estas unidades desarrollan una candidemia. Los niños tienen los mismos factores de riesgo que se han descrito para los adultos pero, al contrario que en estos, la gravedad de la enfermedad de base no es un factor de riesgo. En el recién nacido, la colonización puede ser secundaria a la transmisión vertical de madre a hijo o bien horizontal (nosocomial). La frecuencia de colonización es mayor en los niños prematuros que en los niños a término.^{15,16}

La mayoría de los factores de riesgo para la adquisición de candidemia son muy comunes en todos los pacientes hospitalizados, siendo difícil determinar el grupo de pacientes con mayor riesgo para desarrollar este tipo de infección. Algunos de estos factores actúan produciendo inmunosupresión (neutropenia, malnutrición, quimioterapia, radioterapia, etc.); otros, facilitan la ruta de la infección (catéter, quemaduras, colonización previa) pero, lo más frecuente, es que exista una combinación de varios factores (por ejemplo, la infusión de antibacterianos de amplio espectro puede inducir la proliferación de hongos en el tracto gastrointestinal desde donde pueden colonizar la piel y entrar).^{5,8,12.}

Las condiciones predisponentes más importantes para desarrollar candidemia son la neutropenia, los defectos en la inmunidad celular y la alteración de la flora microbiana.^{6,12} Debido a los diferentes hábitats colonizadores y a los distintos factores de virulencia que desarrollan, las diversas especies de *Cándida* presentan unas características epidemiológicas propias. *Cándida albicans* es un componente habitual de la microflora cutánea, tracto gastrointestinal y genital. Del 2 al 15% de los enfermos colonizados por esta especie desarrollan candidiasis diseminada casi siempre de origen endógeno, sobre todo en pacientes con procesos infecciosos que no han recibido quimioterapia previa. La mortalidad cruda de la candidemia por esta especie es motivada por los diversos factores de virulencia que *Cándida albicans* puede desarrollar (adherencia a células epiteliales y endoteliales, síntesis de enzimas hidrolíticas, formación de hifas y pseudohifas, cambio fenotípico, modulación antigénica, etc.) *Cándida parapsilosis*, comensal habitual de la piel, se aísla con mayor frecuencia en pacientes pediátricos, también desarrolla factores de virulencia, es la menos patógena de las especies con una mortalidad cruda atribuible del 30%, mientras que la mortalidad media de las otras especies es del 78%¹³. La capacidad invasora de *Cándida tropicalis* es mayor que la de *Cándida albicans*; se considera que entre el 50-60% de los colonizados por *Cándida tropicalis* desarrollan candidiasis invasoras. Afecta con más frecuencia a pacientes con enfermedad hematológica o receptores de médula ósea y suele adquirirse, mediante un mecanismo de transmisión endógeno, en los primeros días de hospitalización en ausencia de profilaxis antifúngica¹⁴.

Cándida glabrata y *Cándida krusei* afectan predominantemente a pacientes con antecedentes de profilaxis antifúngica con fluconazol no portadores de catéter y sin antibioterapia previa a la fungemia, *Cándida glabrata* es la menos virulenta de todas; sin

embargo, es la que presenta la segunda mayor tasa de mortalidad detrás de *Cándida krusei*; esta última es la especie que se aísla con mayor frecuencia en los pacientes con neoplasia hematológica ^{15,16}. *Cándida lusitaniae* forma parte de la flora del tracto gastrointestinal y respiratorio. Se han descrito pocos casos de infección nosocomial por esta especie, algunas por mecanismo de transmisión exógeno, y en otras por infección cruzada. Algunos autores consideran a esta especie como intrínsecamente resistente a anfotericina B; otros, sin embargo, han comunicado la existencia de cepas sensibles a este antifúngico ^{14,15,16}.

Los factores que influyen en la elevada tasa de mortalidad de las infecciones fúngicas son múltiples; pero entre todos destaca el retraso en la instauración del tratamiento, por la dificultad de atribuir a un aislamiento el carácter de patógeno en determinadas muestras, por la gravedad de la enfermedad de base que puede enmascarar la participación de la levadura en el proceso o la baja sensibilidad diagnóstica de los hemocultivos (50%). Además, los factores de virulencia producidos por algunas especies de *Cándida* (fosfolipasas, hidrolasas, adherencia) y las pocas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento también contribuyen a la elevada tasa de mortalidad de estas infecciones. ¹⁵

2.5 Presentación clínica

Los signos y síntomas de la candidemia no son específicos, no pudiéndose diferenciar muchas veces de los que aparecen en una bacteriemia. En recién nacidos y lactantes pueden ser muy sutiles, presentando inestabilidad térmica, letargia, apnea, hipotensión, dificultad respiratoria, distensión abdominal, hiperglucemia, intolerancia a la alimentación y trombocitopenia en sangre periférica. En el paciente inmunodeprimido suele manifestarse inicialmente como fiebre persistente a pesar de la antibióticoterapia de amplio espectro, pudiendo desencadenar seguidamente un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica con choque y fallo multiorgánico. Clínicamente, también pueden presentarse signos y síntomas derivados de la afectación de determinados órganos por la diseminación de *Cándida* desde el torrente sanguíneo con afectación del sistema nervioso central, endocardio, ocular, renal y hepático.

Candidiasis diseminada crónica

La candidiasis diseminada crónica (CDC) es fundamentalmente una complicación grave del tratamiento quimioterápico de pacientes con leucemia aguda y de pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos, estando asociada a una elevada morbimortalidad. Aun así, la incidencia estimada en la población está entre el 3 y el 7%. Los principales factores de riesgo son la neutropenia prolongada de más de 15 días de duración, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (en esta institución no se realiza), la rotura de membranas mucosas (mucositis grave), el uso de corticoides y tratamientos inmunosupresores, la nutrición parenteral total, el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, el uso de catéteres venosos centrales y la colonización por *Cándida*.

En la Candidiasis Diseminada Crónica los órganos más frecuentemente afectados son el hígado, el bazo y el corazón. Por este motivo, también se la conoce por candidiasis hepatoesplénica, aunque su nombre más apropiado es el de CDC, ya que también se afectan otros órganos. Por orden de frecuencia, la infección se localiza en hígado, bazo, corazón, pulmón , riñón y con menor frecuencia en SNC, piel, retina, senos paranasales e intestino ^{16,22}. Las manifestaciones clínicas aparecen y se establece el diagnóstico cuando el paciente ya se ha recuperado de la neutropenia. El hemocultivo al diagnóstico suele ser negativo, pero se puede haber documentado una fungemia previo el diagnóstico de CDC en un tercio de los pacientes.

Los principales síntomas y signos de la infección son fiebre 86%, dolor abdominal 60%, hepatomegalia 55%, ictericia 30% y esplenomegalia 25%. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia 95%, aumento de fosfatasas alcalinas 86%, aumento de aspartato-transaminasa 50%, aumento de gammaglutamiltranspeptidasa 43% y aumento de bilirrubina 14%. Las fosfatasas alcalinas se correlacionan muy bien con la evolución de la enfermedad y se utilizan como un marcador para el seguimiento²².

El diagnóstico está basado en técnicas de imagen (ultrasonido, TAC, TC de alta resolución y RM), estudios histopatológicos, citológicos, visión microscópica directa y cultivos microbiológicos de material estéril y no estéril. El ultrasonido abdominal permite

ver el parénquima hepático y esplénico no homogéneo con numerosas áreas hipoecogénicas, con la típica imagen en ojo de buey. La Tomografía Computarizada visualiza múltiples y pequeñas áreas ovales o circulares de menor densidad que pueden afectar a los diferentes órganos: hígado, bazo, pulmón y riñón. La Tomografía Computarizada de alta resolución permite ver lesiones aún más pequeñas que la Tomografía Convencional y la Resonancia Magnética tiene todavía mayor sensibilidad y especificidad que esta última. El diagnóstico de infección probada, probable o posible se establecerá según los criterios de categorización establecidos por el grupo de consenso EORTC/MSG ²².

2.6 Diagnóstico

El hemocultivo, aunque se considera el estándar de oro para el diagnóstico de candidemia, requiere de varios días para el establecimiento del diagnóstico específico. Dado que existe retraso, poco aislamiento y baja sensibilidad para el diagnóstico, se requiere de métodos más rápidos, sensibles y específicos que permitan el diagnóstico temprano y confiable de este tipo de infecciones ^{7,16}.

El diagnóstico de laboratorio de las micosis invasoras se basa en la utilización de diferentes técnicas que se complementan: observación microscópica directa, cultivo convencional, detección de antígeno y anticuerpos, y amplificación de material genético por técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR), obteniendo muestras clínicas que mejor represente al foco probable de infección.

- **Observación Microscópica:** Mediante Tinción de Gram, permite la visualización de estructuras levaduriformes indicativas del género *Cándida*, la tinción con blanco de Calcoflúor y su posterior examen al microscopio de fluorescencia nos permite observar estas estructuras exhibiendo fluorescencia azul brillante, altamente demostrativas de formas fúngicas, el examen directo debe seguirse siempre del cultivo micológico para identificar el microorganismo, en ocasiones, el examen directo presenta una mayor sensibilidad que el cultivo, puesto que el crecimiento del microorganismo puede verse inhibido en aquellos pacientes que han recibido tratamiento antifúngico previo. Por ello, y por su rapidez, el examen directo debería

ser la primera opción de diagnóstico ante la sospecha de una infección fúngica profunda.

- Cultivo Micológico: Identificación del agente etiológico y el estudio de sensibilidad in vitro, entre las 24 y 48 horas de incubación se puede aislar la mayoría de levaduras y hongos filamentosos de crecimiento rápido, sin embargo en el caso de infecciones profundas, la difícil obtención de muestras adecuadas puede limitar el diagnóstico.
- Hemocultivo: Baja sensibilidad para la detección de candidemias (40-70%) por lo que se recomiendan otras técnicas diagnósticas⁸.
- Detección de antígeno de Manano: El manano es un antígeno de la pared de algunas especies de *Cándida* (sobre todo *C.albicans*, *C.glabrata* y *C.tropicalis*), alcanzando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 93%.
- Detección de antígeno de Glucano: El glucano es un componente de la pared fúngica que se libera durante la infección y puede detectarse en líquidos biológicos de pacientes con distintos tipos de micosis invasoras, por lo que se trata de un marcador panfúngico que debe complementarse con otras pruebas que permitan la identificación del género y la especie.
- Detección de Material genético: El diagnóstico mediante técnica de PCR sin ser utilizado de manera rutinaria⁸.

2.7 Estudio de extensión

Ante toda candidemia y más aún ante la persistencia de hemocultivos positivos pasadas 72 horas del inicio del tratamiento, debe realizarse un estudio de extensión, investigando la posibilidad de diseminación de la infección a otros órganos. Para ello se realizará una ecocardiografía, un estudio de fondo de ojo, ecografía abdominal y estudio de sistema nervioso central mediante punción lumbar y estudio de imagen.^{16,17}

2.8 Medidas de prevención recomendadas

Los métodos de prevención de una candidemia tienen como objetivo reducir los factores de riesgo identificados. Así, ante una colonización en pacientes de alto riesgo, es aconsejable la instauración de profilaxis antifúngica, profilaxis no exenta de riesgo ya que,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

a su vez, puede seleccionar cepas resistentes a los azoles como son *Cándida glabrata* y *Cándida krusei*. Además, la realización de pruebas de sensibilidad antifúngica ayuda a comprender la contribución de la resistencia a los antifúngicos al fracaso terapéutico.

La administración de citocinas y factores de crecimiento puede paliar la intensidad de la neutropenia y acortar la duración de la misma, aunque no hay evidencia probada que la incidencia de infecciones fúngicas disminuya con el uso de estos fármacos. Por otra parte, las medidas de higiene tanto del enfermo como de su habitación y baño ayudan a impedir la transmisión horizontal, siendo también importante disponer de un fácil acceso al lavado de las manos por parte del personal sanitario. Además, a los enfermos de alto riesgo (receptores de médula, hematológicos, etc.) es recomendable ingresarlos en habitaciones con los mayores niveles de seguridad ambiental (presión positiva de aire, control de esterilidad de los alimentos, etc.). En aquellos pacientes susceptibles de desarrollar infección nosocomial por *Cándida*, es conveniente hacer cultivos periódicos de vigilancia para detectar posibles colonizaciones, teniendo en cuenta que tanto la candiduria como la bacteriemia pueden ser indicadores útiles de candidiasis sistémica.

2.9 Tratamiento

La decisión del tratamiento en un niño con infección micótica depende de múltiples factores, entre los que se encuentran el estado clínico del paciente, la toxicidad de los medicamentos, el género y especie de agente micótico aislado y la exposición previa a antifúngicos.

En la actualidad existen múltiples antifúngicos para la infección por *Candida* y otros agentes micóticos, por lo que es importante conocer sus características para su utilización en diferentes pacientes con alteraciones inmunitarias. Las opciones en el manejo de la candidemia y otras infecciones por hongos en pediatría incluyen la Anfotericina B desoxicolato, las preparaciones lipídicas de Anfotericina B (anfotericina de complejo lipídico, anfotericina liposomal y anfotericina de dispersión coloidal), Equinocandinas (caspofungina, anidalo fungina y micafungina), y azoles (fluconazol, voriconazol, ravuconazol)^{18,19}.

El tratamiento de elección para la candidiasis sistémica es la anfotericina B desoxicolato, a dosis de 1mg/kg/día (A-II). No se requiere dosis de prueba o escalonada en recién nacidos; ya que la anfotericina es mejor tolerada en neonatos que otros grupos de edad; se administra con una velocidad de infusión de 4 a 6 horas. Es importante la monitorización de potasio, magnesio y pruebas de función renal. La anfotericina B es efectiva contra la mayoría de las especies de *Candida* excepto para aislamientos de *Candida guilliermondi* y *C. lusitanae*. La penetración de anfotericina B desoxicolato al líquido cefalorraquídeo es de 5% al 10% de los niveles séricos en los adultos y en los neonatos pretérmino alcanza entre el 40% al 90% de los niveles séricos.

En la candidemia relacionada con catéter el tratamiento es de 10 a 14 días después del retiro del catéter. Efectos adversos. Los efectos más importantes, tanto en el neonato como en el niño mayor, son la nefrotoxicidad que se manifiesta por oliguria, azotemia, y elevación sérica de creatinina se presentan en el 80% de los pacientes. La hipokalemia y la hipomagnesemia ocurren por incremento en las pérdidas renales y se pueden presentar aún con la dosis inicial. Por lo que se recomienda monitoreo cada 7 días de electrolitos séricos y pruebas de función renal. En el 10% de los casos se presenta elevación de transaminasas. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son trombocitopenia y anemia normocítica y normocrómica detectada 7-10 días después del inicio del tratamiento. Por lo que el monitoreo adecuado de los neonatos que reciben anfotericina B debe incluir una biometría hemática completa con cuantificación de plaquetas, pruebas de función renal y electrolitos séricos (dos veces por semana) y pruebas de función hepática (cada semana).

El fluconazol es otra alternativa de manejo, éste es un imidazol, antifúngico triazol, efectivo contra diferentes tipos de levaduras. Existen estudios desde 1994 que reportan eficacia y seguridad en el tratamiento de candidemia neonatal, con mínimos efectos secundarios. Se recomienda una dosis de 3 a 12 mg/kg/día. Se considera una alternativa segura en el tratamiento de la candidemia en adultos, pero aún faltan más estudios controlados en el periodo neonatal que permitan definir las dosis óptimas y la duración del tratamiento. Es el tratamiento de elección para candidiasis esofágica y orofaríngea. Con buena absorción en el tracto gastrointestinal con concentraciones de hasta 90% de las séricas. Se une poco a proteína (11%). Después de una dosis de 1mg/kg se alcanzan

concentraciones de 1.4 mcg/ml tiene buena penetración a sistema nervioso central con concentraciones del 50 al 90% de las concentraciones séricas que incrementan en caso de meningitis. La distribución a otros tejidos es excelente, el 90% se elimina por vía renal y su vida media es de 28 a 30 hrs. Los efectos secundarios más importantes son: el incremento en transaminasas hasta en 20% de los casos, y en forma excepcional hepatotoxicidad severa (CID 41:301, 2005) y otros como náusea en 3.7%, cefalea 1.9% y exantema en 1.8% principalmente en pacientes adultos. Su espectro de actividad incluye: *C. albicans*, *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, sin embargo las especies de *C. glabrata* y *C. krusei*, así como *Aspergillus spp.* son resistentes.

Otra excelente alternativa de manejo en las candidiasis sistémicas es la anfotericina B liposomal (AmM-L), esta anfotericina se encuentra encapsulada en liposomas, algunos estudios han demostrado que este tipo de anfotericina B alcanza valores plasmáticos más altos y tiene menor toxicidad.

La infusión resulta en un área bajo la curva más alta que la que se obtiene con anfotericina B convencional. Tiene buena distribución en los tejidos especialmente en los órganos reticuloendoteliales, lo que explica el mayor éxito en el tratamiento de candidiasis hepatoesplénica resistente al tratamiento. Su vida media inicial es de 7 horas y su vida media terminal de 100 a 150 hrs. Las reacciones adversas disminuyen cuando se aplica en infusión continua de 30 a 60 minutos^{20,21}. En candidiasis sistémica del recién nacido la dosis utilizada es a 1.5mg/kg/día y se incrementa semanalmente hasta una dosis de 5mg/k/día.

MANEJO DEL CATÉTER VASCULAR EN LA PRESENCIA DE CANDIDEMIA: En el paciente neutropénico como en el no neutropénico, se recomienda, en general, la retirada de catéter. La retirada es obligada en ambos grupos de pacientes en las siguientes circunstancias:

- Cultivos cuantitativos periférico y de catéter que demuestre que el foco u origen de la candidemia es la infección del catéter endovascular.
- Flebitis, celulitis o signos de infección de la puerta de entrada de la vía.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Choque o sepsis grave (una vez se dispone de un nuevo acceso venoso).
 - Hemocultivos positivos tras 72 horas del inicio de tratamiento adecuado.
 - Candidemia producida por una especie de *Cándida* sensible al azol que el paciente recibía como profilaxis.
 - Candidemia por *Cándida parapsilosis*.
 - Endocarditis o bien factores de riesgo de endocarditis (cardiopatía congénita, válvula protésica y candidemia previa)²².

En pacientes no neutropénicos con candidemia y catéter donde no se objetiva otro posible foco de infección que la presencia de catéter y no pudiéndose realizar estudios cuantitativos o diferenciales del mismo, éste debe ser retirado y remitido a cultivo. En el paciente neutropénico en la misma situación, el aislamiento de *Cándida* en sangre no siempre indica que el origen de la infección se encuentre en el catéter, ya que su origen puede ser endógeno, a partir de la mucosa digestiva, sobre todo si existe mucositis, en este grupo de pacientes se valorará la situación de forma individual^{17,18,19}.

Duración del tratamiento

- 1.-Candidemia sin fungemia persistente o complicaciones metastásicas es de 2 semanas después de documentar hemocultivo negativo y resolución de neutropenia.
- 2.-Infección asociada a catéter:7 a 10 días.
- 3.-Artritis séptica : 6 semanas.
- 4.-Osteomielitis: 6 a 12 meses
- 5.-Endoftalmitis : 4 a 6 semanas
- 6.- Endocarditis: 4 a 6 semanas

3. METODOLOGÍA

3.1 Justificación

Las infecciones por *Cándida* en el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, son frecuentes, por lo que es necesario conocer la tasa de las mismas y las especies involucradas, para así establecer estrategias de prevención y tratamiento.

3.2 Planteamiento del problema

Cándida es el principal agente responsable de micosis infantil, la patología causada por este microorganismo es muy amplia, abarcando desde la infección cutaneomucosa en pacientes sanos hasta la enfermedad invasiva grave, sin contar con el adecuado seguimiento, por lo que se pretende conocer la prevalencia de *Cándida* en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

3.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de infecciones por *Cándida* en el Departamento de pediatría del Centenario Hospital Hidalgo?

3.4 Objetivos

Objetivo general:

Conocer la prevalencia de infecciones por *Cándida* en el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Objetivos específicos:

1.-Conocer las características generales de las infecciones por *Cándida* en el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

2. Identificar las especies de *Cándida* que están predominando en nuestro medio y su sensibilidad.
3. Conocer la frecuencia de la infección por probables grupos de riesgo.
4. Identificar los probables grupos de riesgo en esta unidad hospitalaria.



4. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

4.2 Tipo y diseño del estudio

Tipología: Observacional.

Diseño: Retrospectivo y transversal.

4.3 Definición del universo

Se analizarán todos los casos de pacientes pediátricos hospitalizados que cuenten con seguimiento en expediente clínico del aislamiento de *Cándida* de Julio 2010 a Julio del 2013 en el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

4.4 Definición operativa

Las cepas se identificaron según un método estándar, que incluyó observación, análisis e interpretación de las características del cultivo estéril (urocultivo, hemocultivo, expectoración por trampa, aspirado percutáneo, cultivo de LCR , cultivo de líquido pleural y cultivo de líquido de diálisis peritoneal).

4.5 Captación de la información

La información se obtuvo de los registros de aislamiento de *Cándida* en el Laboratorio Clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo complementando con expedientes clínicos completos de cada paciente con aislamiento por *Cándida* (se anexa hoja de captación de datos) .

4.5 Descripción de las variables

Variables independientes

1. Edad.
2. Sexo.
3. Patología de Base.
4. Especie de *Cándida* aislada.
5. Forma de Diagnóstico de *Cándida*.
6. Grados de Desnutrición.
7. Catéter Venoso Central y Percutáneo.
8. Uso de más de dos esquemas antibióticos de amplio espectro.
9. Sensibilidad.

Variables dependientes (de resultado)

Tasa de infección por *Cándida* asociadas a factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos Hospitalizados.

4.6 Criterios de inclusión

1. Pacientes hospitalizados en los diferentes servicios del departamento de pediatría con edades desde el nacimiento hasta los 15 años.
2. Cualquier Sexo.
3. Aislamiento de *Cándida* en cultivo estéril.
4. De Julio 2010 a Julio del 2013 en el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

4.7 Criterios de exclusión

Datos insuficientes para análisis de expedientes incompletos o extraviados.

4.8 Criterios de eliminación

1. Paciente con infección de *Cándida* previo al ingreso al Hospital Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
2. Pacientes con aislamiento de *Cándida* en Coprocultivo, Punta de Catéter o exudado de herida.

4.9 Análisis estadístico

Estadística descriptiva:

Medidas de tendencia central : Media .

Medidas de dispersión: Desviación estándar.

Histogramas univariados y sus propiedades en forma, centro y dispersión.

Tablas de frecuencias y porcentajes para variables categóricas.

Se utilizó el programa Estadística 7.

4.10 Consideraciones éticas

De acuerdo a lo que norma la Ley General de la Salud, se solicitó autorización al Comité Local de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, debido a que se realizó una búsqueda de los datos en los expedientes clínicos de los pacientes no fue necesaria una carta de consentimiento bajo información.

5. RESULTADOS

Se cuenta con una base de datos de registros de aislamiento de *Cándida* de diferentes cultivos estériles en el Laboratorio Clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con un resultado de 103 pacientes, de los cuales se revisó expediente clínico para verificar su diagnóstico, evolución de la patología y el tratamiento aplicado en cada una de las infecciones, en un periodo de Julio del 2010 a julio del 2013.

Por lo tanto de los 103 pacientes con aislamiento de *Cándida*, se excluyeron a los aislamientos en coprocultivo y punta de catéter, se contó con 72 aislamientos de *Cándida* en el servicio de pediatría. La prevalencia de aislamiento de *Cándida* en el servicio de pediatría es de 0.58% en el periodo de Julio 2010-Julio 2013, con un total de 12,274 pacientes hospitalizados (Gráfica 1).

El aislamiento de *Cándida* tuvo predominio en el sexo masculino con un 76.39% y un 23.61% en el sexo femenino.(Gráfica 2 y Tabla 1). De los 72 pacientes se encontraban en los siguiente servicios: UTIP 34.7% (25), Urgencias Pediátricas 16.6%(12), Infectopediatría 11.1% (8), UCIN 18% (13), SETIN 1.4% (1), Medicina Interna 5.6%(4) y Estancia en 2 o más servicios 12.5%(9).(Gráfica 4 y Tabla 2), La media de la edad fue de 19.2 meses con un mínimo de 1 mes y un máximo de 96 meses.(Tabla 3)

El diagnóstico con mayor prevalencia fue de: Sepsis 45% (32) seguido de recién nacido pretérmino 19.5% (14), 2 o más diagnósticos 15.3% (11), Falla renal aguda 6.95% (5), Neutropenia 5.55% (4), neoplasia 4.16%(3) e inmunodeficiencia 2.77% (2).(Gráfica 5 y Tabla 4) De los 72 pacientes, únicamente 27.8 %(20) eran pacientes sin desnutrición, el resto de los pacientes contaban con un grado de desnutrición: Leve 19.5%(14), Moderada 36.1%(26) y Severa 16.6 % (12). (Gráfica 6 y Tabla 5)

La especie de *Cándida* aislada en mayor frecuencia corresponde a:*Cándida albicans* 51.3%, *Cándida glabrata* 13.88% , *Cándida tropicalis* 19.4%, *Cándida parapsilosis* 8.3%, *Cándida lusitaniae* 2 ,*Cándida krusei* 2 y *Cándida* no especificada 1.38%.(Gráfica 7 y Tabla 6)

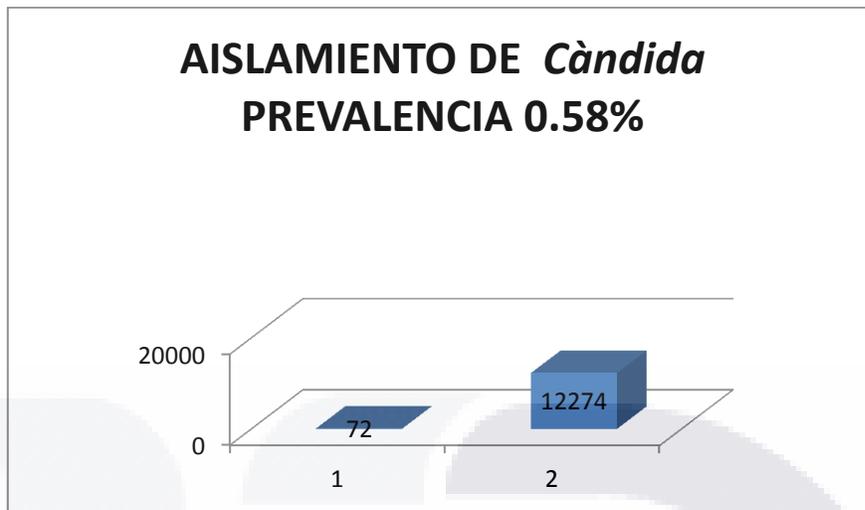
Forma de aislamiento de *Cándida* es la siguiente: Hemocultivo 26.3%, Expectoración con trampa 16.6%, Urocultivo 40.2%, Líquido Pleural 2.77%, Urocultivo y Expectoración con trampa 2.77%, Hemocultivo y Urocultivo 8.3%, Líquido de diálisis Peritoneal 2.77%, No especificado 0%.(Gráfica 8 y Tabla 7). Se realizó ecocardiograma únicamente al 6.94% de los pacientes y el 1.37% presentó alguna alteración producida por *Cándida*.

De los 72 pacientes el 59.72% no necesitó ventilación mecánica, el 21% ocupó intubación orotraqueal de emergencia y el 8% intubación electiva (Tabla 8), La mayoría de los probables factores de riesgo para la adquisición de infección de *Cándida* son muy comunes en todos los pacientes hospitalizados, nuestros pacientes cuentan con los siguientes: El 26.38% de los pacientes cuentan con antecedente de nutrición parenteral.(Tabla 9). De los 72 pacientes 23.61% de los pacientes utilizaron inmunosupresores, 20.83% no utilizaron y el 55.5% se ignora su uso.(Gráfica 9)

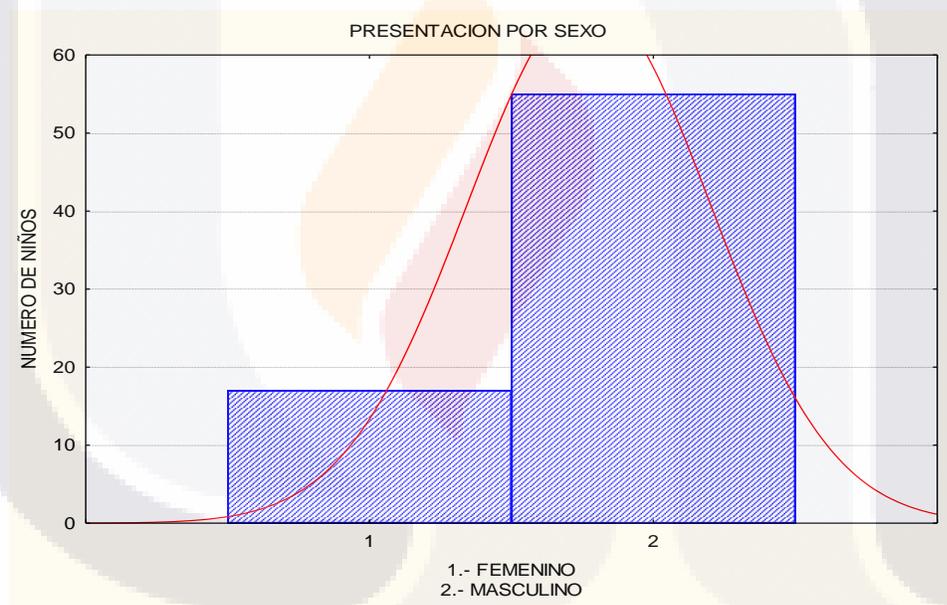
Se contó con 43.05% pacientes con antecedente de más de 2 esquemas antibióticos previos, 1.38% paciente sin haber recibido antibioterapia y 55.5% de pacientes que no se encuentra en expediente la confirmación de su uso de antibiótico.(Tabla 10 y Gráfica 10). Con estancia prolongada en hospitalización mayor a 7 días 56.3% pacientes y 43.8% pacientes con hospitalización menor a 7 días. Presencia de mucositis en 7 pacientes el 9.72% de los 72 pacientes con aislamiento de *Cándida*. Presencia de Catéter Venoso Central 26.38% (19) pacientes, sin colocación de Catéter 18.05% (13).(Gráfica 11)

De los neonatos y Lactantes 11.1% (8) pacientes alguna vez contaron con un Catéter Percutáneo (Tabla 11), no se presentó resistencia a Anfotericina B en los 72 aislamientos de *Cándida* reportado en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de Julio 2010-Julio 2013. El 100% de los aislamientos de *Cándida albicans*, *Cándida glabrata*, *Cándida lusitaniae* y *Cándida krusei* fueron sensibles a flucitosina, fluconazol y Voriconazol (Tabla 12), El 20% de los aislamientos de *Cándida tropicalis* resultó resistente a flucitosina con sensibilidad a Fluconazol, Voriconazol y anfotericina B.

La condición de egreso de los 72 pacientes con aislamiento de *Cándida* correspondió a: 30.55% de los pacientes con defunción y 69.44% de los pacientes egreso por mejoría.(Tabla 13 y Gráfica 12).



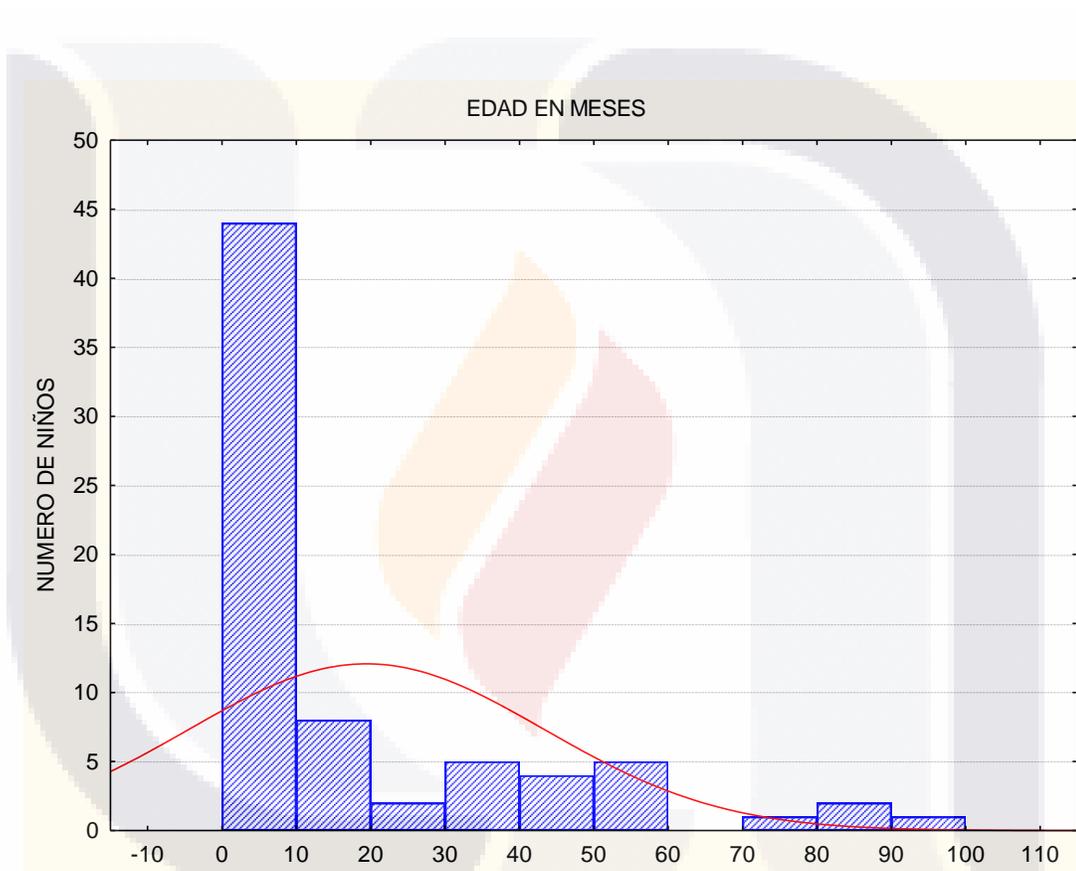
Gráfica 1. Aislamiento de cándida prevalencia 0.58%



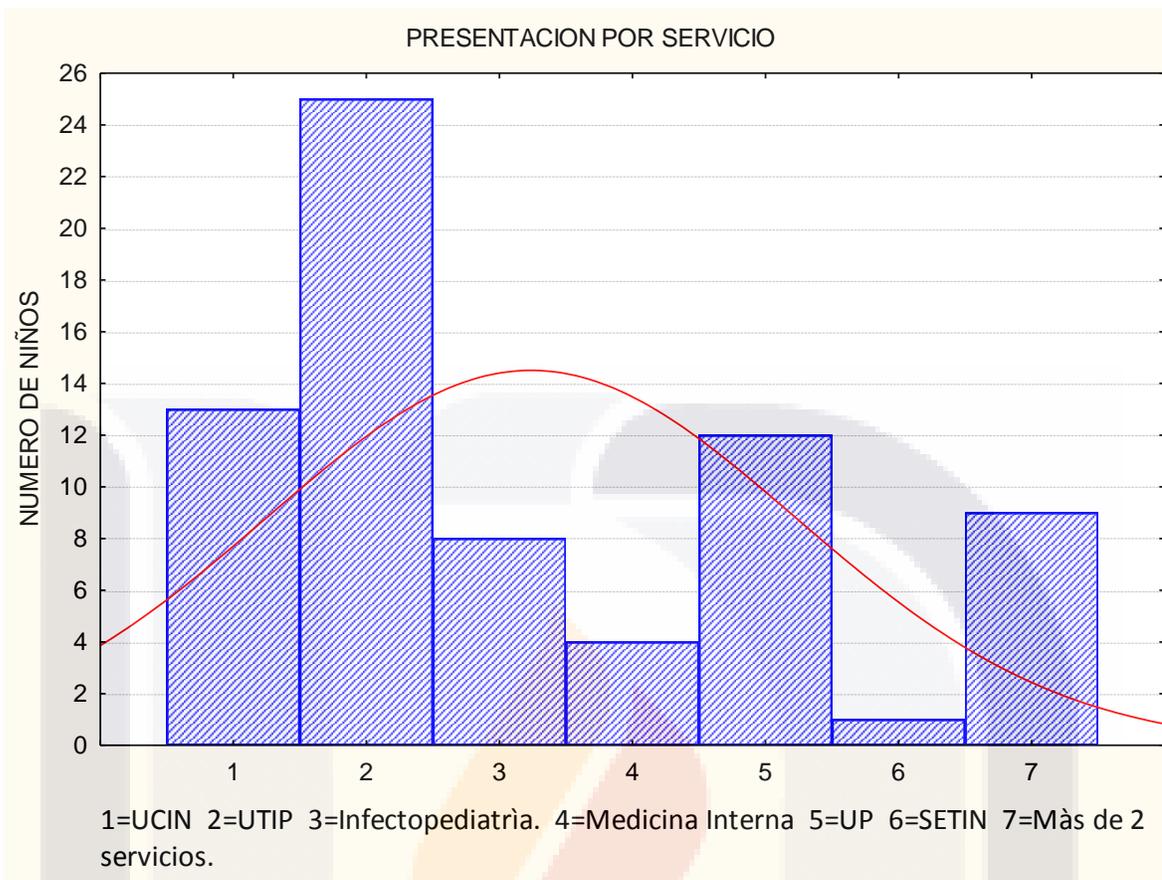
Gráfica 2. Presentación por sexo

Tabla 1. Frecuencias: Sexo

	Casos	Porcentaje
FEMENINO	17	23.61
MASCULINO	55	76.39
Total	72	100.0



Gráfica 3. Edad en sexo



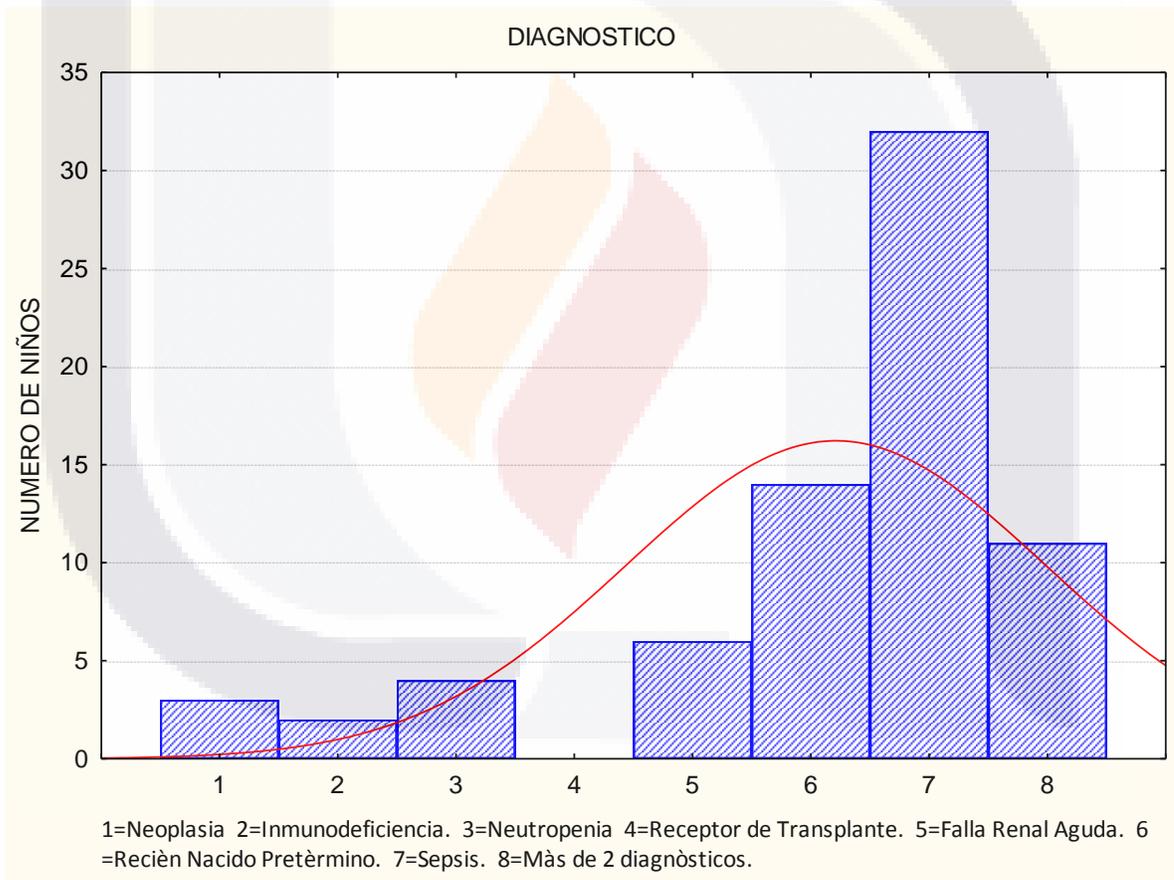
Gráfica 4. Presentación por servicio

Tabla 2. Servicios de hospitalización

SERVICIOS DE HOSPITALIZACION	PORCENTAJE
INFECTOPEDIATRIA	11.1%
SETIN	1.4%
UTIP	34.7%
UCIN	18%
MEDICINA INTERNA	5.6%
URGENCIAS PEDIATRICAS	16.6%

Tabla 3. Media de edad en meses

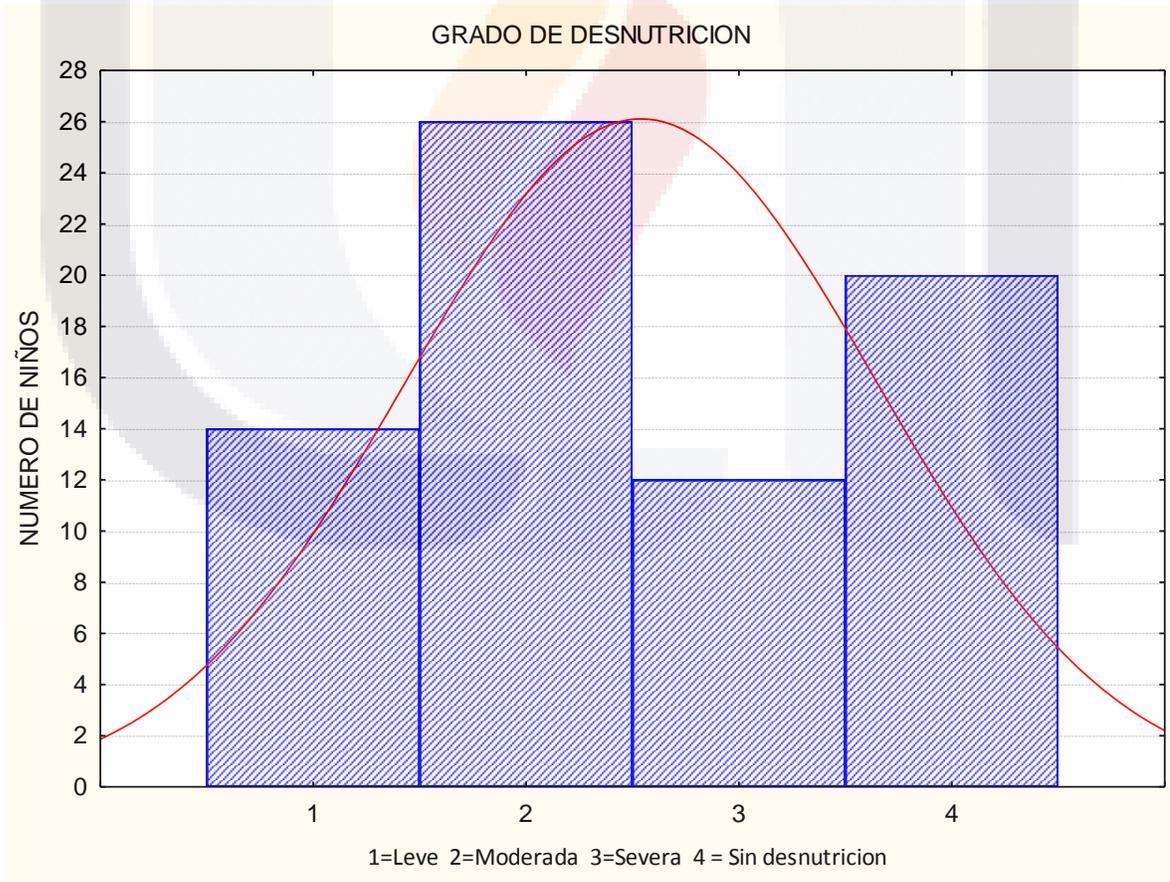
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	72	1.00	96.00	19.2639	23.77891
N válido (según lista)	72				



Gráfica 5. Diagnóstico

Tabla 4. Tabla de frecuencias: diagnóstico

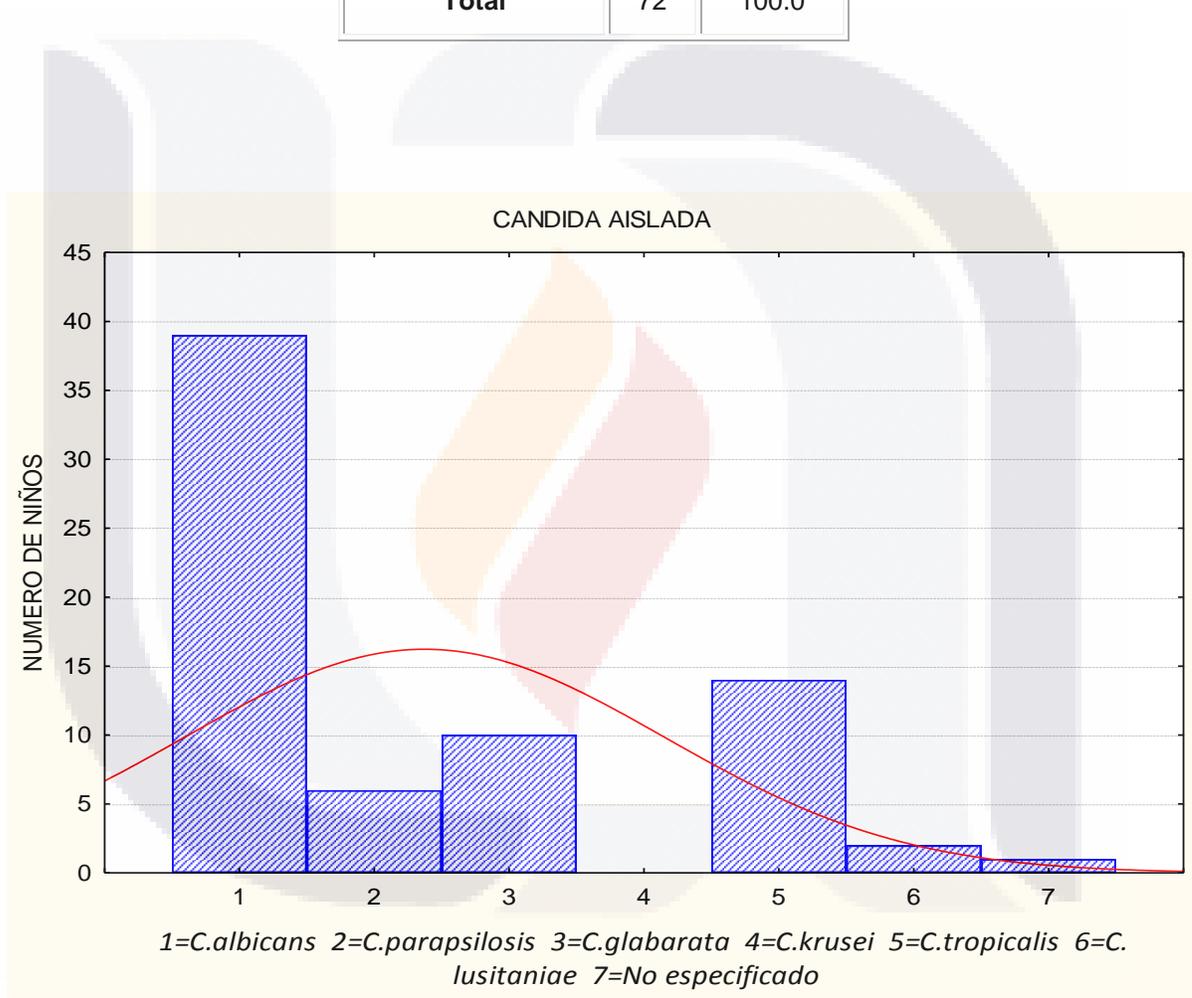
	Casos	Porcentaje
NEOPLASIA	3	4.16
INMUNODEFICIENCIA	2	2.77
NEUTROPENIA	4	5.55
TRASPLANTE RENAL	0	0
FALLA RENAL AGUDA	5	6.95
RECIEN NACIDO PRETERMINO	14	19.5
SEPSIS	32	45
Total	72	100.0



Gráfica 6. Grados de desnutrición

Tabla 5. Tabla de frecuencias: grado de desnutrición

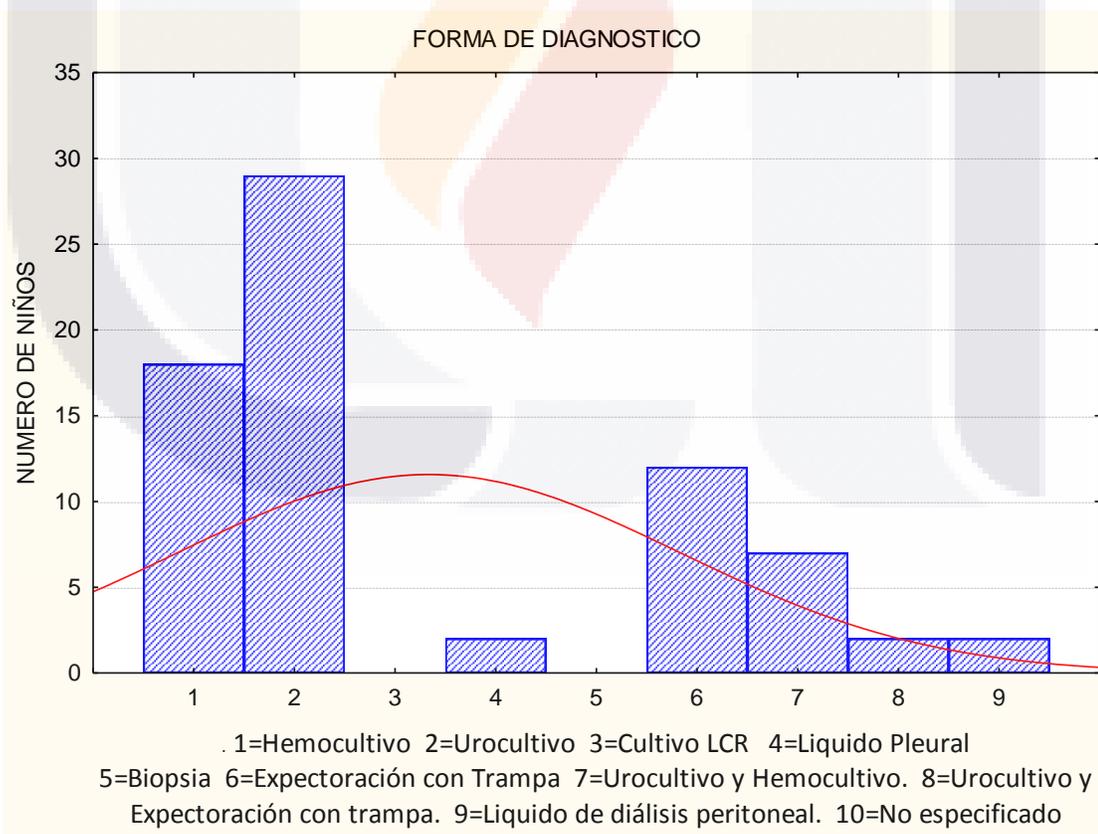
	Casos	Porcentaje
LEVE	14	19.44
MODERADA	26	36.11
SEVERA	12	16.66
SIN DESNUTRICIÓN	20	27.77
Total	72	100.0



Gráfica 7. *Cándida* aislada

Tabla 6. Tabla de Frecuencias: *Càndida* aislada

	Casos	Porcentaje
1=C.albicans	37	51.3
2=C.parapsilosis	6	8.33
3=C.glabarata	10	13.88
4=C.krusei	2	2.77
5=C.tropicalis	14	19.4
6=C.lusitaniae	2	2.77
7=No especificada	1	1.38
Total	72	100.0



Gráfica 8. Forma de diagnóstico

Tabla 7. Frecuencias: forma de diagnóstico

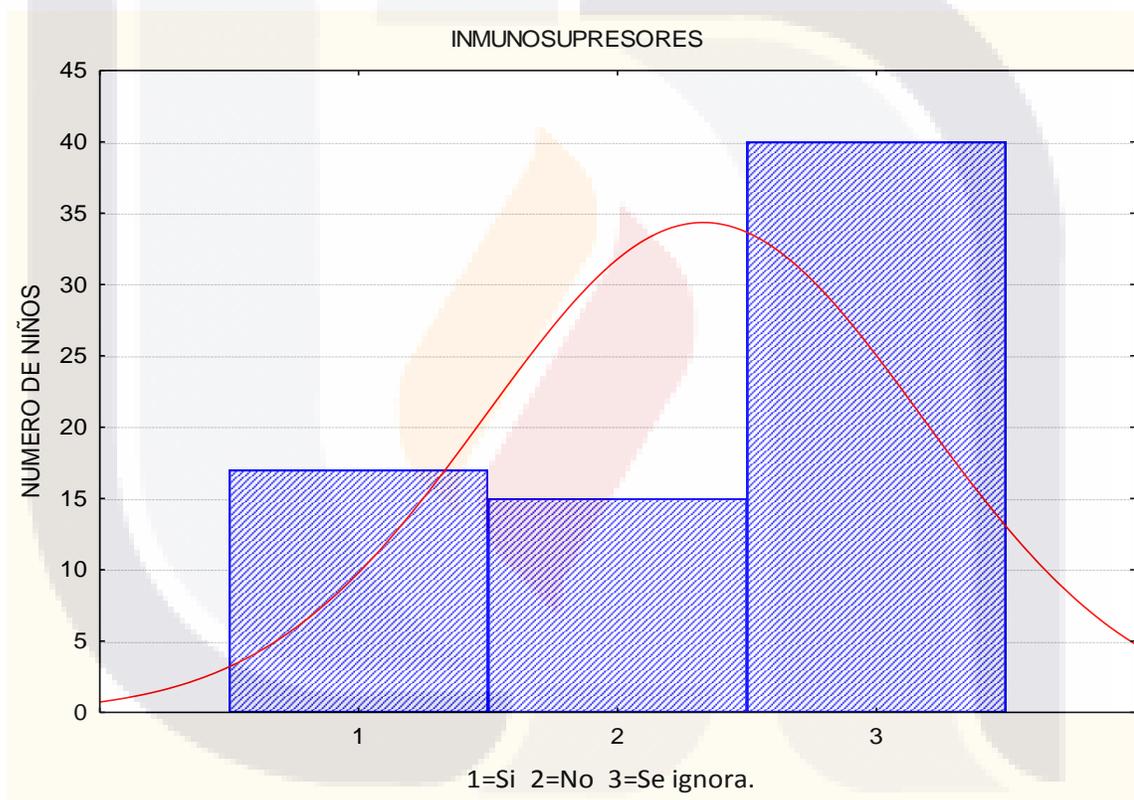
	Casos	Porcentaje
1=Hemocultivo	19	26.3
2=Urocultivo	29	40.27
3=Cultivo LCR	0	0
4=Líquido Pleural	2	2.77
5=Biopsia	0	0
6=Expectoración con Trampa	12	16.6
7=Urocultivo y Hemocultivo.	6	8.3
8=Urocultivo y Expectoración en Trampa	2	2.77%
9=Líquido de Diálisis Peritoneal.	2	2.77%
10.No especificado.	0	0
Total	72	100.0

Tabla 8. Tabla de frecuencias: Intubación orotraqueal

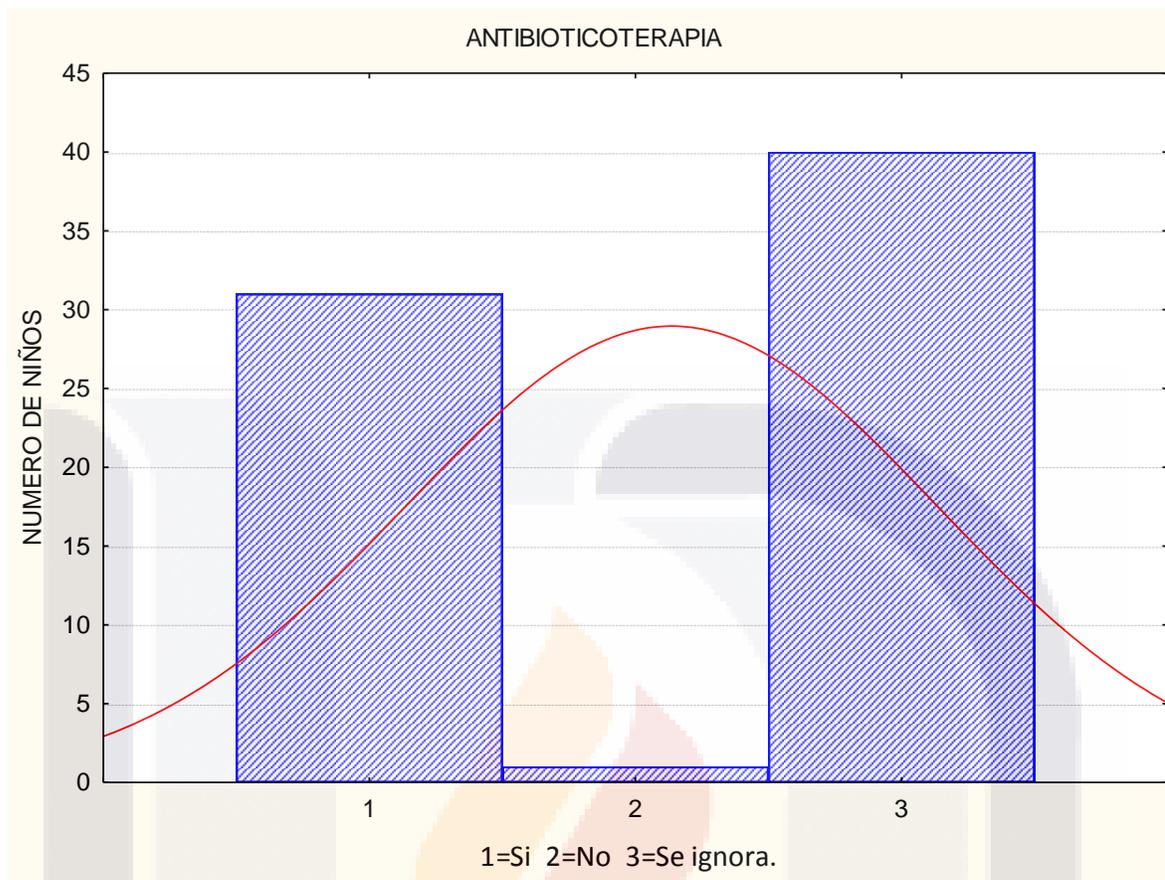
	Casos	Porcentaje
EMERGENCIA	21	29.16
ELECTIVA	8	11.11
NO INTUBACION	43	59.72
Total	72	100.0

Tabla 9. Tabla de Frecuencias: nutrición parenteral

	Casos	Porcentaje
SI	19	26.38
NO	14	19.44
SE IGNORA	39	54.16
Total	72	100.0



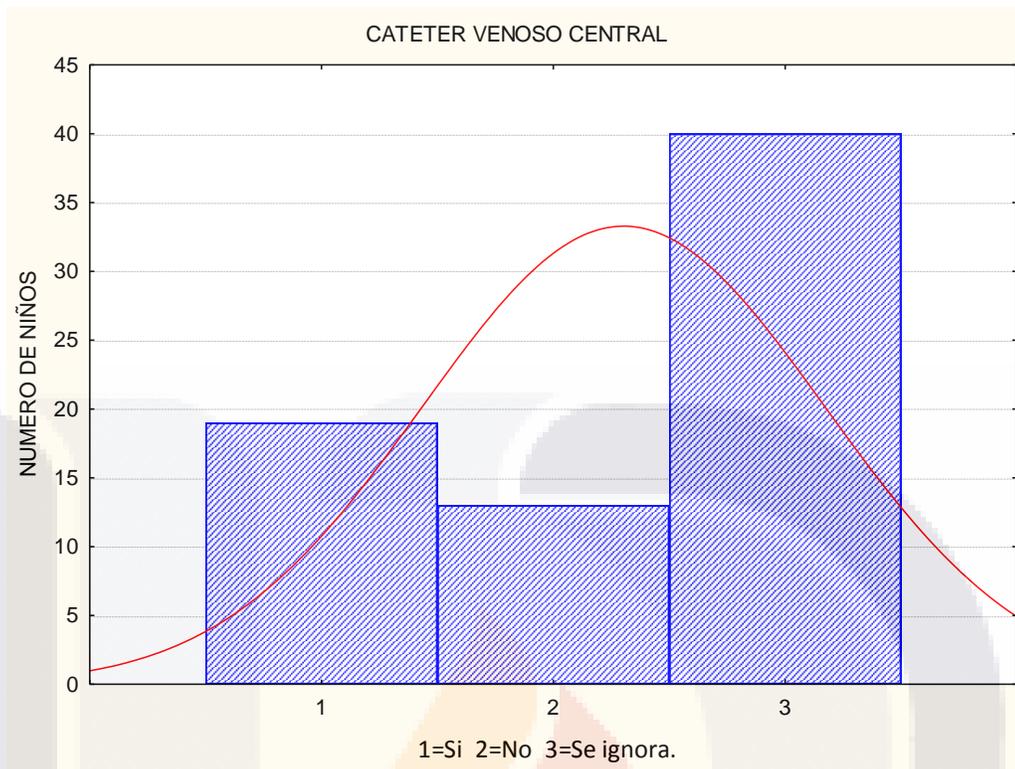
Gráfica 9. Inmunosupresores



Gráfica 10. Antibioticoterapia

Tabla 10. Frecuencia: Antibioticoterapia

	Casos	Porcentaje
SI	31	43.05
NO	1	1.38
SE IGNORA	40	55.55
Total	72	100.0



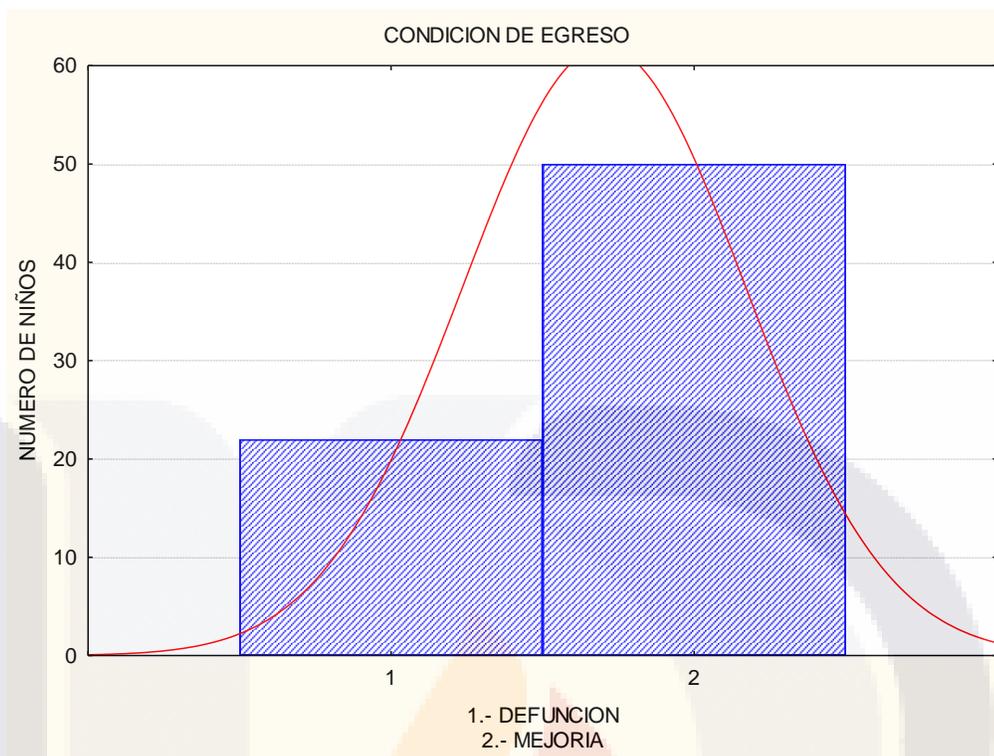
Gráfica 11. Cateter venoso central

Tabla 11. Frecuencias: Cateter percutáneo

	Casos	Porcentaje
SI	8	11.11
NO	24	33.33
SE IGNORA	40	55.55
Total	72	100.0

Tabla 12. Tabla de Frecuencias: Sensibilidad

	Casos	Porcentaje
1=Anfotericina B.	72	100
2=Voriconazol.	72	100
3=Fluconazol	72	100
4=Flucitosina	52	72.2



Gráfica 12. Condición de egreso

Tabla 13. Condición de egreso

	Casos	Porcentaje
DEFUNCIÓN	22	30.55
MEJORÍA	50	69.44
Total	72	100.0

6. DISCUSIÓN

Con el advenimiento de mejores tratamientos y una mayor supervivencia en los pacientes críticamente enfermos, las infecciones por gérmenes oportunistas son cada vez más frecuentes. Si bien se ha reportado por diversos autores un aumento en el aislamiento de especies de *Càndida* no *albicans*^{8,20} hasta de 70%, principalmente en terapias intensivas pediátricas, siendo las especies *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* las más frecuentemente reportadas, otros autores han informado un mayor porcentaje de aislamientos por *C. albicans*.¹⁸

La importancia de esclarecer las especies involucradas va más allá del simple conocimiento de la epidemiología, ya que de la identificación y sensibilidad dependerá el éxito del tratamiento antifúngico. Es bien sabido que las especies de *Càndida* no *albicans* presentan mayor resistencia a los tratamientos antimicóticos que las especies de *Càndida albicans*.²² La resistencia global reportada en este estudio epidemiológico fue nula, no se reportó resistencia en ningún caso de aislamiento de *Càndida*.

En México la desnutrición es la causa más frecuente de inmunodeficiencia y se considera un factor de riesgo de muerte infantil, por lo que en un estudio transversal comparando un grupo control de niños aparentemente sanos con tres grupos de niños en riesgo de desarrollar infecciones oportunistas entre enero 2008 y diciembre del 2009 por la UNAM se encontró que la desnutrición leve incrementa 4.5 veces el riesgo de colonización por *Càndida*, aseveración que coincide con los resultados del presente estudio.¹¹

Se pone especial interés en los prematuros como factor de riesgo para mortalidad. En la literatura mundial se ha reportado que la presencia de enfermedad maligna subyacente es un factor de riesgo importante para una mayor mortalidad, como ejemplo los pacientes con diagnóstico de neoplasias.

La colocación de catéteres venosos centrales y catéter percutáneo es uno de los factores más frecuentemente encontrados en la mayoría de los estudios reportados en la literatura. Las infecciones ocasionadas por levaduras del género *Càndida*, especialmente *C. albicans*, predominan en la mayoría de los reportes (60–80%)²⁻⁷ Existe un incremento de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

casos ocasionados por especies diferentes a *C. albicans* que en conjunto se denominan no *albicans*; tales como: *Càndida krusei*, *Càndida tropicalis*, *Càndida parapsilosis*, entre otras.⁴⁻⁷ Se estima que de 10 a 20% de todas las infecciones nosocomiales en unidades de terapia intensiva son causadas por especies de *Càndida*.^{8,9} La mitad de las infecciones fúngicas ocurren en terapias intensivas, siendo el sitio más frecuente de aislamiento en la sangre con 40.2%, seguido por el de orina e infecciones de mucosas en comparación con nuestro estudio con aislamiento en hemocultivo 26.3%, expectoración con trampa 16.6%, urocultivo 40.2%, líquido Pleural 2.77%, urocultivo y expectoración con trampa 2.77%, hemocultivo y urocultivo 8.3%, líquido de diálisis Peritoneal 2.77% y No especificado 0%.

La incidencia de candidemia se ha incrementado, principalmente en las unidades de cuidados intensivos más que en otras áreas hospitalarias. Para que este microorganismo comensal se convierta en un patógeno, es necesario la interrupción de mecanismos de defensa normales;¹⁴ existiendo ciertas condiciones como: leucemia, leucopenia, quemaduras, enfermedad gastrointestinal, y prematuridad. Los principales factores predisponentes son el uso previo de antibióticos de amplio espectro por tiempos prolongados, uso de catéteres permanentes y aislamiento de *Càndida* en otros sitios fuera de hemocultivos.^{15,16} Los principales procedimientos que se han asociado a un mayor riesgo, según los resultados del estudio epidemiológico sobre candidemias con mayor número de casos recogidos en España en 24 meses de estudio consecutivo, incluido en el estudio epidemiológico multicéntrico europeo auspiciado por la ECMM (Confederación Europea de Micología Médica) son: nutrición parenteral total (43.3%), cánulas endotraqueales (29.9%), Catéter venoso central (25.8%), cirugía previa (14.4%) y uso de antibióticos de amplio espectro (90%).¹²⁻¹³

Dentro de los hallazgos importantes de este trabajo se encuentra el aspecto de los antibióticos, ya que si bien se reporta el uso de éstos^{16,25} como probable factor de riesgo para desarrollar infecciones por *càndida* y muerte por la misma, en el presente trabajo, un hallazgo fue que un gran porcentaje contó con este antecedente.

La importancia del estudio epidemiológico es para esclarecer los probables factores de riesgo para infección por *càndida* en esta unidad y así establecer manejos que disminuyan su presencia, para disminuir la morbimortalidad en esta unidad.

7. CONCLUSIONES

Se puede concluir que las infecciones por *Cándida* continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad; varios factores influyen, destacando la presencia de neutropenia, intubación endotraqueal, antecedente de nutrición parenteral, colocación de catéter percutáneo y venoso central, uso de antibióticos, así como la edad, siendo especialmente alta la mortalidad en el grupo de neonatos de bajo peso y lactantes.

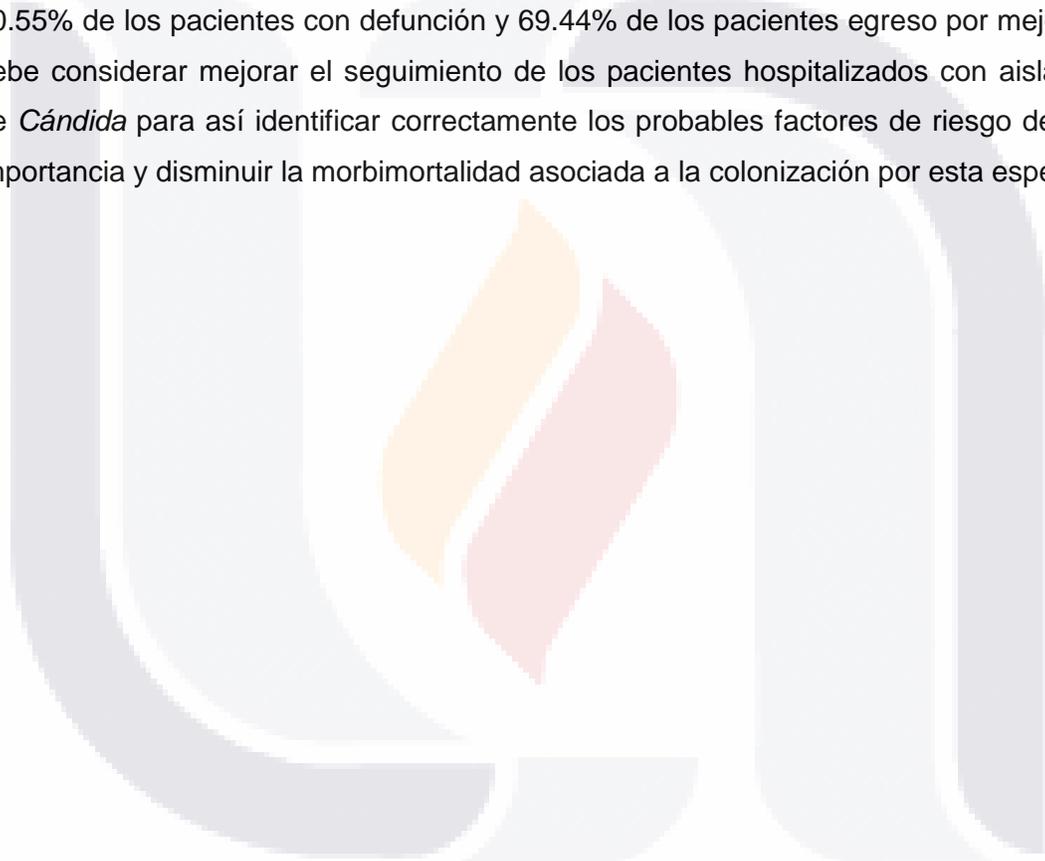
En el Centenario Hospital Miguel Hidalgo se contó con 72 aislamientos de *Cándida* una prevalencia de 0.58% en un periodo de 3 años de Julio 2010 a Julio del 2013 con un porcentaje mayor en el sexo masculino de 76.39% frente al 23.1% en el sexo femenino. *Cándida albicans* sigue siendo la especie mayormente aislada con un 51.3% y seguida de *Cándida tropicalis* 19.4%, *Cándida glabrata* 13.88%, *Cándida parapsilosis* 8.3%, *Cándida lusitaniae* 2.77%, *Cándida krusei* 2.77% y *Cándida* no especificada 1.38% pese al incremento en el aislamiento de especies de *Cándida* no *albicans*.

Se encontró mayor aislamiento de *Cándida* en el servicio de UTIP con el 34.7% y UCIN con 18% se relaciona a las características de los pacientes hospitalizados en ese servicio que cuentan con mayores probables factores de riesgo para inmunosupresión y colonización por *Cándida*, como es el 72.2% de los pacientes con aislamiento de *Cándida* presentaban desnutrición, acompañado de un 29% de pacientes con antecedente de intubación lo que se refleja en un 19.37% de aislamiento de *Cándida* en Expectoración con trampa, para poder continuar con su manejo integral fueron pacientes que requirieron larga estancia hospitalaria (más de 7 días) con 2 o más esquemas antibióticos en un 43.05%, presencia de Catéter Venoso Central 26.38% y 11.1% con Catéter Percutáneo con aislamiento de *Cándida* en Hemocultivo del 26.3%.

De los 72 pacientes el 59.72% no necesitó ventilación mecánica, el 21% ocupó intubación orotraqueal de emergencia y el 8% intubación electiva (Tabla 8), la mayoría de los probables factores de riesgo para la adquisición de infección de *Cándida* son muy comunes en todos los pacientes hospitalizados, nuestros pacientes cuentan con los siguientes:

En cuanto a la sensibilidad no se presentó resistencia a Anfotericina B en los 72 aislamientos de *Cándida* reportado en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y el 100% de los aislamientos de *Cándida albicans*, *Cándida glabrata*, *Cándida lusitaniae* y *Cándida krusei* fueron sensibles a flucitosina, fluconazol y Voriconazol con excepción del 20% de los aislamientos de *Cándida tropicalis* resultó resistente a flucitosina con sensibilidad a Fluconazol, Voriconazol y anfotericina B.

La condición de egreso de los 72 pacientes con aislamiento de *Cándida* correspondió a: 30.55% de los pacientes con defunción y 69.44% de los pacientes egreso por mejoría. Se debe considerar mejorar el seguimiento de los pacientes hospitalizados con aislamiento de *Cándida* para así identificar correctamente los probables factores de riesgo de mayor importancia y disminuir la morbimortalidad asociada a la colonización por esta especie.



BIBLIOGRAFIA

1. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just littleadults: Candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungalsusceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:1360–8.7
- 2.C.Figueras,C.Díaz de Heredia, J.J. García,M.Navarro,J.Ruíz-Contreras,R.Rossich, J.Rumbao, M.A; et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *Anales de Pediatría*.2011;74(5): 337.e1-337.e17.
3. Maria E. Santolaya, Flavio de Queiroz Telles, Tito Alvarado Matute, Arnaldo Lopes et al. Recomendaciones para el manejo de la Candidemia en niños en América Latina.*Revista Iberoamericana de Micología*.2013;11:100-106.
4. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 685-702.
5. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20: 1119-24.
6. *Ricardo Rabagliati B,Gino Fuentes L, Ana Maria Guzman D,Eric Orellana.Invasive Fungal Disease in hematooncological and hematopoietic stem cell transplantation patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile using revised EORTC/MSG diagnostic criteria.Revista Chilena Infectologia 2009;Vol.26 (3):212-219.*
7. Javier Pemán, Emilia Cantón, Ana Orero, Ángel Viudes,et .Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España patrocinado por la Confederación Europea de Micología Médica (ECCM)* *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 30-35
8. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5: 369-74.

9. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:S87—91.

10. NORMA OFICIAL MEXICANA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES.

11. Sánchez-Huerta G, Díaz-Ponce H, Díaz-Ramos RD, Jiménez-Galicia C, Solórzano-Santos F, Miranda-Navales G. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Cándida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2004;61: 289-95.

12. Ellis M, Al-Ramadi B, Bernsen R, Kristensen J, Alizadeh H, Hedstrom U. Prospective evaluation of mannan and anti-mannan antibodies for diagnosis of *Candida* infections in patients with neutropenic fever. *J Med Microbiol*. 2009;58:606—15.

13. Garcia-Ruiz JC, Arilla MC, Regúlez P, Quindós G, Álvarez A, Pontón J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patient with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol*. 1997;35:3284—7.

14. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3)- β -D-glucan assay as an aid to the diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005;41:654-9.

15. Pazos C, Moragues MD, Quindós G, Ponton J, Del Palacio A. Diagnostic potential of (1-3)- β -D-glucan and anti-*Candida albicans* germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:209-15.

16. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al., Australian Candidemia Study. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:1360-8.

17. Pickering JW, Sant HW, Bowles CAP, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of (1-3)- β -D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5957-62.

18. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura S, et al. (1-3)- β -D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis.* 2008;46:878—85.

19. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tollernar J, Ljungman P, et al. Prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *BMT.* 2009;43:553-61.

20. Lehmbecher T, Koehl U, Wittekindt B, et al. Changes in host defense induced by malignancies and antineoplastic treatment: Implication for immune-therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2008;9:269-278.

21. Lewis DB, Wilson CB (eds) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Philadelphia, PA, W. B. Saunders, 25-138.

22. Lau A, Halliday C, Chen SC, Playford EG, Stanley K, Sorrell TC. Comparison of whole blood, serum, and plasma for early detection of candidemia by multiplex-tandem PCR. *J Clin Microbiol.* 2010;48:811-6.

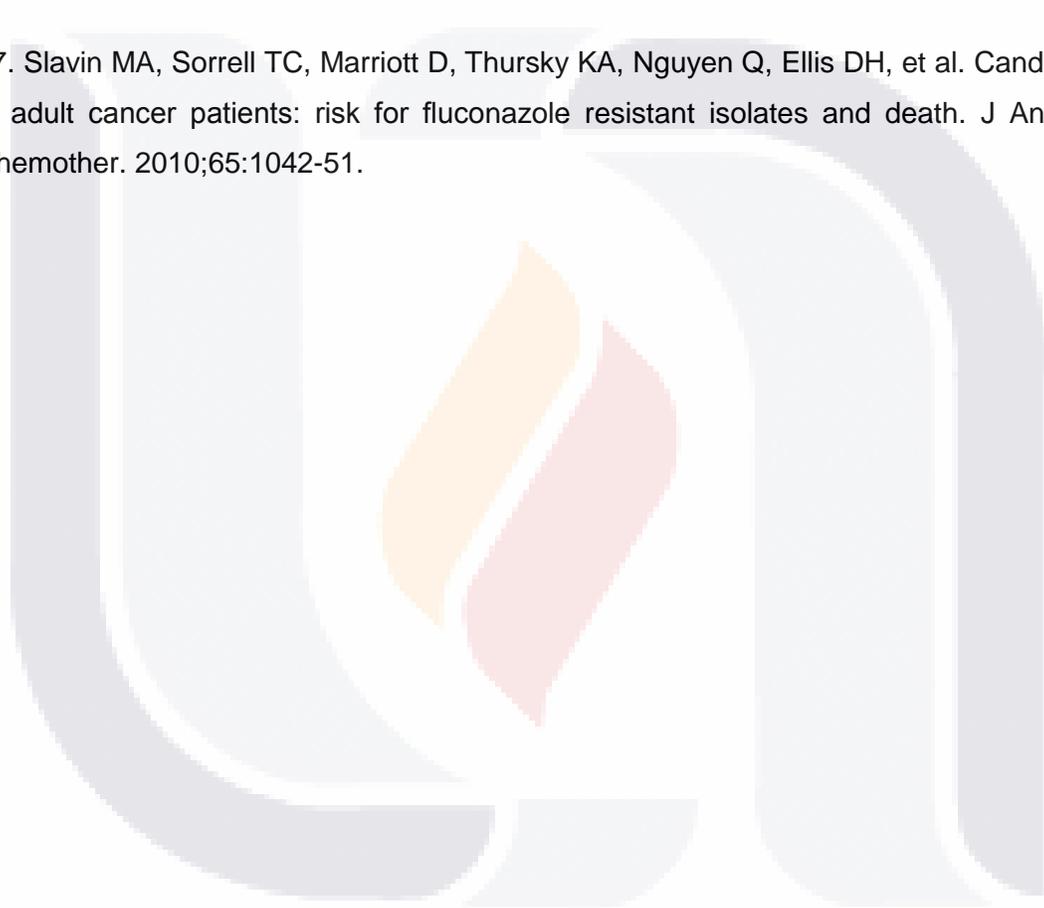
23. Wellighausen N, Siegel D, Winter J, Gebert S. Rapid diagnosis of candidemia by real-time PCR detection of *Candida* DNA in blood samples. *J Med Microbiol.* 2009;58:1106-11.

24. De Pauw B, Walsh, T J, Donnelly P, Stevens D A, Edwards J E, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.

25. Khlif M, Mary C, Sellam H, Sellami A, Dumon H, Ayadi A, et al. Evaluation of a nested and real-time PCR assays in the diagnosis of candidemia. *Clin Microbiol Inf.* 2009;15:656-61.

26. Peman J, Cantón E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:23-30.

27. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risk for fluconazole resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1042-51.





ANEXOS

ANEXO A. (HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS)

AISLAMIENTO DE Cándida
HOSPITAL CENTENARIO MIGUEL HIDALGO
SERVICIO DE PEDIATRIA
HOJA DE CAPTACION DE DATOS

NUMERO _____ **DE**

EXPEDIENTE: _____

NOMBRE _____

FECHA _____ **DE**
INGRESO: _____

1. PESO: _____

1) Menor 1000 grs. 2) 1000-1500 grs 3) 1500-2500 grs. 4) 2500grs-10 kgs. 5) Mayor 10 kgs.

2. SERVICIO _____

1) UCIN 2) UTIP 3) Infectopediatría 4) Medicina Interna 5) Urgencias Pediátricas
6) SETIN 7) Mas de 2.

3. DIAGNÓSTICO: _____

- 1) Neoplasia .
- 2) Inmunodepresión.
- 3) Neutropenia.
- 4) Receptor de Transplante.
- 5) Falla Renal Aguda
- 6) Recién Nacido Pretérmino.
- 7) Sepsis.
- 8) Más de 2 diagnósticos.

4. PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS :

- 1) Leucemia mieloide aguda
- 2) Leucemia linfática aguda
- 3) Leucemia linfática crónica
- 4) Otras leucemias
- 5) Linfomas
- 6) NO

7)Otras Neoplasias.

5.ESPECIE DE CANDIDA AISLADA:_____.

1)C.albicans 2)C. Parapsilosis 3)C.glabarata 4)C. krusei 5)C. tropicalis. 6)C.Lusitaniae.7)No especificado.

6.FORMA DE DIAGNÒSTICO DE CANDIDA_____.

- 1) Hemocultivo
- 2) Urocultivo
- 3) Cultivo LCR
- 4) Liquido Pleural
- 5) Aspirado percutáneo
- 6)Expectoración con Trampa
- 7)Punta de Catéter
- 8)Exudado de Herida
- 9)Coprocultivo
- 10)Urocultivo y Expectoración con Trampa.
- 11)Hemocultivo y Punta de Catéter.
- 12)Aspirado percutáneo, Urocultivo y Coprocultivo.
- 13)No especificado.

7- SE REALIZÓ ECOCARDIOGRAMA

- 1.- SI_____ 1) NORMAL_____ 2) ANORMAL
- 2.- NO_____
- 3.-No se realizó.

8.- Se realizó ultrasonido abdominal

- 1.-SI_____
- 2.- NO_____ 1) NORMAL_____ 2) ANORMAL_____
- 3.No se realizó.

FACTORES PREDISPONENTES:

9. Edad :_____.

1) Menor de 1 mes. 2)1-6 m 3)6-12m 4)1ª 5) 2ª 6) 3ª 7) 4ª 8) 5a

10. Sexo:_____ 1)Femenino 2) Masculino

***Contestar: 1=SI 2=No 3=Se Ignora**

10. Tipo de Cirugia:_____

1) Abdominal 2)Torácica 3)Neurocirugía 4)Ninguna 5)Abdominal y Toràica.

11. Intubación:

1) Emergencia 2) Intubación Electiva 3) Reintubación. 4) No Intubación

12. Ventilación mecánica por más de 48 horas ____ 1) Si 2) No

14. Tipo de Ventilación:

1) Invasiva 2) No Invasiva 3) Controlada 4) Sincrónica 5) No Convencional (VAFO) 6) No Invasiva y VAFO.

15. Desnutrición ____ Grado de Desnutrición: ____ 1) Leve 2) Moderado 3) Severo. 4) No

16. Nutrición Parenteral ____ 1) Si 2) No

18. Inmunosupresores ____ 1) Si 2) No

19. Antibióticos previos ____ 1) Si 2) No

21. Número de Esquemas Antibióticos 1) Uno 2) Dos 3) Mas de Tres.

22. Estancia prolongada (>7 días): ____ 1) Si 2) No

23. Patología Bucal (Mucositis) ____ 1) Si 2) No

24. Invasión torácica (sello pleural) ____ 1) Si 2) No

25. Presencia de Catéter Venoso Central ____ 1) Si 2) No

26. Catéter Percutáneo en Neonatos ____ 1) Si 2) No

27. Inmunodeficiencia Primaria ____ 1) Si 2) No

28. Profilaxis ____ 1) Si 2) No

29. Duración en días de la Profilaxis: ____ Días.

30. GERMEN AISLADO EN SECRECIÓN BRONQUIAL: ____ 1=Si 2=No 3=Se ignora

31. Radiografía con: 1) Consolidación 2) Infiltrado Parahiliar 3) Ninguna Alteración.

32. SENSIBILIDAD DEL GERMEN

AISLADO _____.

33.- Tratamiento recibido

1).- Anfotericina B

2).- Fluconazol

3).- Voriconazol

4).- Caspofungina

5).- Defunción

6) Ninguno

7) Anfotericina B y fluconazol.

34- Duración de tratamiento en días _____.