

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Pediatría  
Para obtener el grado de Maestra  
en ciencias en Pediatría

Marzo 2013



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HACE CONSTAR QUE:**

La Doctora: Evelyn Karina Chávez López

Carné Universitario No.: 100018004

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Pediatría, el trabajo de tesis **"Incidencia de Infecciones sistémicas por hongos en neonatos"**.

Que fue asesorado: Dr. Mario Melgar Toledo

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2013.

Guatemala, 23 de enero de 2012



**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
COORDINACION PROGRAMA DE POST-GRADO  
MAESTRIA EN PEDIATRIA  
HOSPITAL ROOSEVELT



Guatemala 04 de julio de 2012

Doctor  
Edgar Rolando Berganza Bocaletti  
Docente Responsable Maestría en Pediatría  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio le informo que he sido ASESOR del trabajo de Investigación titulado **"INCIDENCIA DE INFECCIONES SISTEMICAS POR HONGOS EN NEONATOS"** correspondiente al estudiante *Evelyn Karina Chávez López* de la Maestría en Pediatría.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Mario Melgar Toledo  
Infectólogo Pediatra  
Hospital Roosevelt  
ASESOR



Oficio CPP.EEP/HR 070/2012  
Guatemala, 04 de julio de 2012

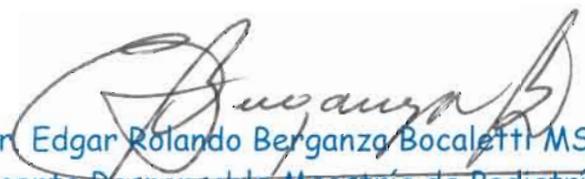
Doctor  
Luis Alfredo Ruiz Cruz  
COORDINADOR GENERAL  
Programas de Maestrías y Especialidades  
Presente

Estimada Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR el trabajo de tesis titulado: "INCIDENCIA DE INFECCIONES SISTEMICAS POR HONGOS EN NEONATOS" Realizada por el Doctora *Evelyn Karina Chávez López*, de la Maestría de Pediatría el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,

  
Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.  
Docente Responsable Maestría de Pediatría  
Coordinador Específico de Programas Postgrados  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Hospital Roosevelt  
Revisor



c.c. Archivo  
ERBB/lai

## Agradecimientos

A Dios

Por darme la vida, inteligencia y sabiduría para manejar las adversidades, gracias por el amor incondicional que me brinda, por tomar mi mano y guiar mi camino hacia este nuevo éxito.

A la Virgen María

Por proteger mi vida con su manto divino, por darle a mi corazón la fortaleza y ser mi ejemplo de bondad ante los más necesitados.

A mis Padres

Especialmente a mi mami Viole por enseñarme a luchar por cada uno de mis sueños, por ser mi mejor amiga y amarme sin límites. Gracias a todos sus cuidados y apoyo hoy nuevamente alcanzo una meta y éste éxito alcanzado es nuestro éxito.

A mis Familiares

A mis hermanos Gaby y Maquito, por tener un corazón noble, siempre abierto a la complicidad de mis sueños y por cada una de aquellas palabras y frases de aliento para seguir luchando por un sueño.

A mi abuelita Carmen, por ser la mujer que ha dedicado toda su vida en cuidarme, amarme y ser como mi madre. Gracias por tanto amor y por existir en mi vida.

A mi tío Edgar, gracias por el apoyo y por formar parte de esta felicidad.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por ser mi casa de estudio, por brindarme los conocimientos para llegar a ser una profesional de éxito y porque gracias a cada uno de sus maestros hoy todas sus enseñanzas son consolidadas en esta meta.

Al Hospital Roosevelt

Por ser mi hogar y ser el lugar donde pude realizar el sueño de ser Pediatra. Gracias al Hospital y a todos aquellos padres que confiaron la vida de sus hijos en los médicos residentes, obtuve conocimientos, habilidades y destrezas. Me llevo en el corazón cada una de las enseñanzas y sonrisas de los niños.

## ÍNDICE

Resumen	
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
III. Objetivos	14
IV. Material y Métodos	15
V. Resultados	21
VI. Discusión y Análisis	25
VII. Referencias	29
VIII. Anexos	31

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la incidencia acumulada de infecciones sistémicas por hongos en la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt, período de enero-octubre 2010. **Método.** Se estudiaron a todos los neonatos que presentaron cualquier tipo de cultivo positivo para hongos. **Resultados.** De los 1,701 neonatos ingresados en la Unidad, el 3% (52) presentaron infección sistémica fúngica, el género masculino se representó en un 62% y el 38% restante por el género femenino; la edad gestacional fue el 77% pretérmino y 81% de peso bajo al nacer. Los tres diagnósticos más frecuentes fueron neumonía con choque séptico, enterocolitis necrotizante y enfermedad de membrana hialina representados con un 21%, 19% y 17% respectivamente, el hemocultivo fue positivo 33%, los hongos aislados con mayor frecuencia fueron la *Candida albicans* 50%, *Candida dubliniensis* 29% y *Candida tropicalis* 17%; entre los factores de riesgo más comunes fueron el peso bajo al nacer, prematuridad, catéter central, uso prolongado de antimicrobianos y alimentación parenteral. **Conclusiones.** La incidencia de infección sistémica por hongos en neonatos del hospital Roosevelt fue de 3%.

## I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hongos constituyen un problema creciente en las unidades de neonatología. La candidiasis sistémica se asocia a alta mortalidad, secuelas en el neurodesarrollo y retinopatía del prematuro entre otras. La infección sistémica fúngica es un cuadro similar a una sepsis bacteriana con diseminación hematógena y compromiso de cualquier órgano y/o cavidad estéril. (8)

Las infecciones fúngicas invasoras son un problema de importancia creciente, su aumento sustancial podría explicarse por diferentes factores, el uso generalizado de antibioticoterapia de amplio espectro, cirugías, los portadores de accesos vasculares de forma prolongada y la alimentación parenteral entre otros.

A pesar de las mejoras en la atención de apoyo, la infección micótica invasiva está asociada con una significativa tasa de mortalidad y altos costos en la atención de la salud. (11)

Durante los últimos años se ha reportado un incremento dramático en la incidencia de infecciones causadas por levaduras y hongos filamentosos, una proporción substancial de pacientes neonatales han sido colonizados por *Candida* sp., durante su estancia intrahospitalaria, pero sólo unos cuantos desarrollan, subsecuentemente, infecciones graves. Las infecciones ocasionadas por levaduras del género *Candida*, especialmente *C. albicans*, predominan en la mayoría de los reportes (60–80%). (2)

La letalidad de la candidiasis sistémica neonatal es alta, en parte porque el diagnóstico clínico es difícil por ser indistinguible de la septicemia bacteriana y, además porque la confirmación del diagnóstico por métodos de laboratorio puede demorar varios días. (8)

A continuación se presenta el estudio de tipo prospectivo-descriptivo en el cual se estudiaron todos los pacientes ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt periodo enero-octubre 2010; que presentaron un cultivo positivo para hongos, teniendo como objetivo determinar la incidencia de dicho problema.

## II. ANTECEDENTES

La infección sistémica por hongos es una infección en la sangre o de otros sitios normalmente estériles. Diagnosticándolo con cualquier cultivo que sea positivo a estos microorganismos.

El término candidemia hace referencia principalmente al aislamiento en sangre de especies pertenecientes al género *Candida* que, por otra parte, son la causa más frecuente de fungemia. La candidemia es una infección micótica de origen hospitalario en la gran mayoría de los casos, tal como lo demuestran los resultados de numerosos estudios realizados en todo el mundo. Su alta morbimortalidad es atribuida, en parte, al tiempo prolongado de internación del enfermo. Aunque los registros de mortalidad por candidemia son menores en pacientes pediátricos que en los adultos, el reconocimiento de factores de riesgo, así como la detección temprana y el tratamiento oportuno de estas infecciones son las claves para reducir el peligro de mortalidad.

Estas micosis pueden tener un origen endógeno a partir de la microbiota colonizante, o bien exógeno, a través de la piel, catéter o alimentación parenteral. Se han comunicado numerosos trabajos que dan cuenta de hallazgos de infecciones producidas a través de las manos contaminadas del personal médico, enfermeras y auxiliares, infusiones, aparatos biomédicos, así como el medio ambiente hospitalario contaminado. Igualmente, múltiples investigaciones han determinado que las especies de género *Candida* comúnmente colonizan catéteres por lo que se les atribuye responsabilidad en las fungemias hospitalarias.

En los Estados Unidos las especies del género *Candida* representan el cuarto grupo más común de microorganismos que con mayor frecuencia se aíslan de sangre de pacientes hospitalizados y son responsables del 8% de todas las septicemias.

Se ha observado un incremento importante de aislamientos de otras especies fúngicas que hasta el momento habían sido consideradas inocuas. La aparición de *Pichia* como un patógeno oportunista parece coincidir con este aparente cambio epidemiológico. (22)

Las invasiones fúngicas son un problema de importancia creciente. Su aumento sustancial podría explicarse por diferentes factores, en los que destaca los avances médicos que han mejorado el pronóstico de determinadas enfermedades que precisan de un considerable número de procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos, y el uso generalizado de antibioticoterapia de amplio espectro en pacientes hospitalizados.

Se considera micosis diseminada o profunda la infección de uno o varios órganos, de líquidos orgánicos normalmente estériles y del torrente sanguíneo. Muchas especies causantes de estas infecciones forman parte de la flora humana habitual y pueden

recuperarse de diversas localizaciones anatómicas (piel, tubo digestivo, y tracto genitourinario), sin que esto indique infección y siendo difícil establecer su importancia clínica. En la mayoría de los casos, para establecer su patogenicidad, es necesario evaluar el tipo de muestra, las características del cultivo, la especie aislada y la situación clínica del paciente. Por ello, sólo tienen valor diagnóstico si se aíslan en el curso de cuadros clínicos bien definidos, de vísceras cerradas y de líquidos orgánicos normalmente estériles. Los aislamientos reiterados de una levadura en distintas localizaciones anatómicas se consideran diagnósticos de infección. Las infecciones inciden generalmente en personas con determinados factores predisponentes o de riesgo, que incluyen todas aquellas circunstancias que de una u otra forma disminuyen la resistencia del huésped. (22)

Una vez que las levaduras han penetrado en el torrente circulatorio, metastatizan a diferentes órganos, originando manifestaciones clínicas muy variables. El cuadro clínico suele comenzar de forma más o menos brusca, con fiebre persistente, a pesar de tratamiento antibiótico. Se asocia la sintomatología correspondiente a los órganos afectados: 1. Alteraciones de la función respiratoria, debidos a la presencia de infiltrados pulmonares generalmente difusos y bilaterales. 2. Alteraciones de la función renal con nefritis, pielonefritis y ocasionalmente infecciones vesicales que se asocian a sondas uretrales permanentes. 3. Alteraciones neurológicas por la presencia de microabscesos en el parénquima cerebral, meningitis y/o meningoencefalitis. 4. Endocarditis, sobre todo, tras cirugía cardíaca, prótesis valvulares y catéteres intravenosos que favorecen la colonización por las levaduras. 5. Afecciones oculares: endoftalmitis, coriorretinitis, que inicialmente se localizan en el polo posterior de la retina y más tarde afectan al humor vítreo, humor acuoso, cuerpo ciliar e iris. Puede ser asintomática o causar disminución de la agudeza visual.

Los episodios de fungemia han aumentado en la última década; *Candida* es el cuarto microorganismo recuperado en los hemocultivos y se asocia con mayores tasas de morbilidad y mortalidad. Aproximadamente el 50% de los episodios son ocasionados por *Candida albicans*, y el resto por especies de *Candida* no *C. albicans*. La distribución de las especies no *C. albicans* difiere según la década, el lugar de realización del estudio y los pacientes incluidos. La mayoría de las comunicaciones hacen referencia a candidemias debidas a una única especie (CUE) de *Candida*. La publicación de fungemias por múltiples especies de *Candida* (CME) es infrecuente e incluye aproximadamente del 2 al 10% de los casos, según diferentes series, pero muy pocos estudios se han focalizado en las CME.

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; existiendo ciertas condiciones como: leucemia, leucopenia, quemaduras, enfermedad gastrointestinal y prematurez. Los principales factores predisponentes son el uso previo de antibióticos de amplio espectro por tiempos prolongados, uso de catéteres permanentes, hemodiálisis, y aislamiento de *Candida* en otros sitios fuera de hemocultivos. Los principales procedimientos que se han asociado a un mayor riesgo son: nutrición parenteral total (43.3%), cánulas endotraqueales (29.9%) catéter venoso central (25.8%), cirugía previa (14.4%) y uso de antibióticos de amplio espectro (90%). (19)

Se reconocen 200 especies de *Candidas*, pero son 10 las que fundamentalmente producen enfermedad infecciosa en el hombre. El tipo de especie predominante varía según la edad del paciente y la zona geográfica. *Candida albicans* es la especie más frecuente en todas las regiones, en EUA y Europa le siguen en orden de frecuencia *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, mientras que en América Latina y España, la segunda especie predominante es *C. parapsilosis*. Otras especies identificadas son *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. pelliculosa*, *C. guilliermondii* y *C. dublinensis*.

Los agentes patógenos adquiridos en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatal pueden causar morbilidad considerable por Candidemia, oscila entre el 15 y el 59%, se considera la tercera causa más común de sepsis neonatal de aparición tardía en dicha unidad. (20)

En el estudio realizado en Barcelona, España que tenía como objetivo determinar la epidemiología de la candidemia en Neonatos de Cuidados Intensivos, participando cinco hospitales con áreas intensivas neonatales, obteniendo como resultados: 24 casos, con una incidencia anual de 32.6 casos por 100,000 nacidos vivos y 1.1 caso por 100 neonatos ingresados en cuidados intensivos dados de alta. La edad gestacional media fue 27.5 semanas (rango 24-40.5) se reportaron 21 casos entre muy bajo peso al nacer. Entre los 20 (83%) casos evaluados por la presencia de una infección orgánica, endoftalmítis, encontrado en dos casos, endocarditis, meningitis y peritonitis encontrado en 1 caso cada uno. *Candida parapsilosis* fue la especie aislada más frecuente (67%). La mortalidad fue del 21%. (20)

En el artículo factores de riesgo para la progresión de infección invasiva por hongos en neonatos pretérmino con colonización fúngica tuvo como objetivo investigar variables en recién nacidos prematuros colonizados en unidad de cuidados intensivos, del Hospital de Santa Ana, Italia. Resultados: la colonización se produjo en 201 lactantes (32.1% de muy bajo peso al nacer), infección micótica invasiva y se produjo en 51 (8.1%) de ellos, con una tasa de progresión, 0.25. En el análisis diez factores (es decir, bajo peso al nacer, la baja edad gestacional, el uso de las cefalosporinas de tercera

generación, intubación endotraqueal, la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, sepsis bacteriana, la colonización de catéter venoso central, de tubo endotraqueal, de aspirado gástrico o en 3 sitios) se asociaron con un mayor riesgo de progresión, mientras que la profilaxis con fluconazol se asoció a una disminución en el riesgo. Después de logística de regresión, solo la colonización de catéter venoso central y la colonización el múltiples sitios sigue siendo significativamente asociados con la infección micótica invasiva. Conclusiones: el catéter venoso central y la colonización de múltiples sitios son los factores de riesgo predictivos de la progresión de la sepsis por hongos en prematuros de muy bajo peso al nacer, recién nacidos colonizados por *Candida* spp durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos. Profilaxis con fluconazol es un factor protector independiente. (18)

En el artículo publicado por el Hospital Universitario Miguel Server, Zaragoza, España, indica que en los últimos años la incidencia de infecciones nosocomiales por *Candida* se ha incrementado bruscamente y representan un porcentaje importante en las sepsis tardías del recién nacido. La falta de especificidad de los signos clínicos reveladores de estas infecciones unido al retraso en la confirmación bacteriológica, determina una demora en el diagnóstico y en la instauración de un tratamiento eficaz se agrava su pronóstico. Éste está directamente relacionado con la precocidad de su detección y grado de extensión inicial de la afección. Esto hace importante la utilización de marcadores biológicos tempranos de infección (proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, trombocitopenia y otros) que, aunque inespecíficos, ayudan a evaluar precozmente la posibilidad de una sepsis neonatal para un tratamiento empírico. Se ha comprobado que las sepsis fúngicas se asocian más frecuentemente a trombocitopenia que las sepsis bacterianas, en particular las causadas por estafilococo coagulasa negativo. El objetivo fundamental del estudio fue analizar la trombocitopenia como marcador biológico de las sepsis tardías por *Candida*, confirmada por hemocultivo y determinar la existencia de diferencias en el recuento plaquetario según el agente etiológico (bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos) responsable de la sepsis. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 42 recién nacidos con sepsis tardías confirmadas por hemocultivo en nuestro servicio desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2004. Resultados, la edad gestacional al nacer y el peso de los recién nacidos con sepsis fueron de  $31,1 \pm 4,9$  semanas (24-41.5) y  $1.618 \pm 911$  g (750-4,070 g). Los varones eran 34 (81%) y las mujeres 8 (19%). El estudio comparativo no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de gérmenes, excepto en el peso al nacer, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), días de tubo torácico, días de ventilación mecánica, antibioterapia previa a la sepsis y trombocitopenia.

Fueron sepsis grampositivas el 47.6%; gramnegativas, el 33% y fúngicas, el 19%. La única responsable de las sepsis fúngicas fue *Candida*, principalmente *C. glabrata* (50%), seguida de *C. albicans* (37.5%) y *C. parapsilosis* (12.5%). El marcador de infección de sepsis por *Candida* más importante fue la trombocitopenia, que se constató en el 17,7% de todas las sepsis tardías. Fue significativamente mayor en las fúngicas que en las no fúngicas, aunque solo se pudo comprobar en dos casos de sepsis bacterianas por gramnegativos. La conclusión de este estudio fue la que trombocitopenia es un marcador muy específico de las sepsis neonatal por *Candida*. El recuento plaquetario es una prueba sencilla que facilita la orientación diagnóstica y la instauración de un tratamiento empírico precoz. (9)

Durante los últimos años se ha reportado un incremento dramático en la incidencia de infecciones causadas por levaduras, siendo creciente el aislamiento de especies de *Candida no albicans* en donde los principales factores asociados a mortalidad son: edad, procedimientos invasivos y uso previo de antibióticos. (19)

Si bien *C. albicans* es la especie más frecuente, *C. parapsilosis* es también un patógeno significativo y en menor proporción se encuentran *C. tropicalis*, *lusitanae*, *krusei* y *glabrata*. La colonización fúngica en neonatos internados y el riesgo de asociación con infecciones invasivas es bien conocida. La detección de *Candida* en el tubo endotraqueal, sobre todo en RNPT, se correlacionó con candidiasis invasiva. *Candida albicans* se vincula con mecanismos de transmisión vertical y *C. parapsilosis*, con transmisión horizontal en las UCIN, especialmente a partir de las manos del personal; recientes estudios jerarquizan la colonización nosocomial y posterior infección. (19)

La cepa *Candida parapsilosis* ha emergido como un importante patógeno nosocomial en los infantes de muy bajo peso al nacer (<1500 g). En modelos animales, *Candida parapsilosis* parece ser un patógeno menos virulento que *Candida albicans*, así como menos capaz para adherirse y penetrar el endotelio, es difícil determinar si el curso clínico de la infección por *Candida parapsilosis* es menos severa que la infección por *Candida albicans* en infantes de muy bajo peso al nacer. Estudio realizado en Estados Unidos que tenía como objetivo identificar las infecciones de *Candida parapsilosis* en infantes de muy bajo peso al nacer. Se identificaron 94 casos de infecciones fúngicas invasivas y se estimó una incidencia de 10 (95% intervalo confiable) casos por 1000 nacidos vivos de muy bajo peso al nacer. Las especies de *Candida* aislada en 87 (93%) casos; 23 (24%), fueron identificados como *C. parapsilosis* y 50 como *Candida albicans*. Se concluyó que *C. parapsilosis* ha emergido como un patógeno nosocomial importante en infantes de muy bajo peso al nacer. (10)

Varios estudios de la población basados en la vigilancia de *Candida* han sido reportados en los Estados Unidos. En contraste, la mayoría de los estudios europeos se

han llevado a cabo en los hospitales seleccionados o se han centrado en grupos específicos de pacientes. Pocos estudios de *Candida* se han realizado en la población de Europa. Las excepciones son un estudio de Islandia, que reportó un aumento en la incidencia anual de 1,4 casos por 100.000 entre la población de 1980 y 1984 a 4,9 casos por 100.000 habitantes entre 1995 y 1999 y un estudio de Finlandia entre 1995 y 1999, que detectó y aumentó la incidencia anual de 1,7 a 2,2 casos por 100.000 habitantes.

Estudio de epidemiología llevado a cabo en Barcelona, España, que determinó la incidencia de infección sistémica por candida, resistencia antifúngica y factores de riesgo para la mortalidad; se detectaron 345 casos de candidemia, la incidencia con un promedio anual de 4.3 casos por 100,000 de la población, pacientes comprometidos 11% de los casos y 89% tenían catéter venoso central en el diagnóstico. La mortalidad fue de 44%. *Candida albicans* fue la especie más frecuente (51% de los casos), seguido de *Candida parapsilosis* (23%), *Candida tropicalis* (10%), *Candida glabrata* (8%), *Candida Krusei* (4%) y las otras especies (3%), veinticuatro cepas aisladas (7%) disminuyó la susceptibilidad con fluconazol. El estudio concluye que la incidencia de candidemia y prevalencia de la resistencia de fluconazol son similares a otras ciudades de Europa, indicando que la rutina test de susceptibilidad antifúngica no es garantizado. La medicación antifúngica y el retirar catéteres están previniendo la mortalidad. (2)

Epidemiología de Candidemia en Brasil: Sentinela a nivel nacional vigilancia de Candidemia en Once Centros Médicos Objetivo: Evaluar la incidencia, la distribución de las especies, la frecuencia de resistencia a antifúngicos, y factores de riesgo de candidemia debido a resistentes fluconazol. Especies de *Candida*. Población: 11 hospitales de atención terciaria, representante de la opinión pública sistema de salud. Resultados: Se detectaron 712 casos, por una incidencia global de 2,49 casos por cada 1.000 admisiones y 0,37 casos por 1.000 días-paciente. De 30 días bruta de mortalidad fue del 54%. *C. albicans* fue la especie más común (40,9%), seguida de *C. tropicalis* (20,9%) y *C. parapsilosis* (20,5%). En general, la disminución de la sensibilidad a fluconazol, se produjo en 33 (5%) de los hechos aislados, 6 (1%) de los cuales se resistentes. Conclusiones: La primera conclusión importante de nuestro estudio fue la alta incidencia de candidemia. Nuestras tarifas de 2,49 casos por 1.000 admisiones y 0,37 episodios por 1.000 días-paciente son de 2 a 15 veces superiores a los reportados por los centros en el Hemisferio Norte, incluidos los Estados Unidos (0,28 a 0,96 por cada 1.000 admisiones), Canadá (0,45 por cada 1.000 admisiones), Europa (0,20 a 0,38 por cada 1.000 admisiones), Francia. (11)

En el estudio realizado en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Thessaloniki de Maryland, a cerca de candida tropicalis en la unidad de cuidados intensivos neonatales, hace mención que a pesar de que candida albicans ha sido

frecuentemente la especie aislada más común, las infecciones causadas por no-candida albicans candida spp ha sido diagnosticada con aumentada frecuencia en los últimos años. En particular, *Candida parapsilosis* ha venido a ser el patógeno fúngico en varias unidades de cuidados intensivos neonatales. Recientes estudios han demostrado que *C. parapsilosis* es a menudo una causa de fuente común.

La fungemia por *Candida tropicalis* en neonatos no ha sido descrita adecuadamente, y la colonización mucocutánea en neonatos por este patógeno permanece especulativo. El objetivo del estudio fue investigar la nueva tendencia de candidemia debido a la no *C. albicans*, *Candida spp* y examinar si la colonización mucocutánea se correlaciona con el aumento aparente en el aislamiento de *Candida tropicalis* de infecciones del torrente sanguíneo. La población estudiada fue la unidad de cuidados intensivos neonatales de la Universidad de Aristóteles. Resultados: setenta y dos recién nacidos fueron colonizados por levaduras (12,1%), de los cuales 30 fueron colonizados por *Candida albicans*, 17 fueron colonizadas por candida tropicalis y 5 fueron colonizados por candida parapsilosis. La fungemia ocurrió con mayor frecuencia en recién nacidos colonizados que en los recién nacidos no colonizados. El análisis genético de 11 aislamientos de colonización y de los dos finales de los aislados en sangre de *Candida tropicalis* demostraron dos genotipos. Conclusiones: se encontró que la invasión de candida tropicalis fue moderado y que el resultado de la infección era justa. La adquisición de candida tropicalis muy probablemente tuvo lugar en la unidad de cuidados intensivos neonatales por contaminación cruzada. (21)

La candidiasis invasiva es una causa importante en la mortalidad y morbilidad en la unidad de cuidados intensivos neonatales y más en infantes pretérmino. La meningitis por candida es una complicación de la candidiasis invasiva más a menudo en infantes que en adultos. El diagnóstico definitivo de meningitis por candida está determinado por el organismo aislado en el fluido cerebroespinal. Por lo tanto, las punciones lumbares en niños son a menudo retrasadas hasta después de la institución de la terapia empírica antifúngica o hasta que se conozcan los resultados positivos del cultivo de sangre, las delicadas condiciones de los niños, la ausencia específica de hallazgos clínicos o supuestos de bajo riesgo de meningitis.

Estudio realizado en el departamento de Pediatría, de la Universidad de Duke, Estados Unidos, describieron los parámetros del fluido cerebroespinal en niños con meningitis por *Candida*. Resultados veinte niños tuvieron un cultivo positivo para *Candida* meningitis, los parámetros del fluido cerebroespinal normales fueron encontrados en 43% de los infantes con meningitis por *Candida* y solamente 37% tuvieron un hemocultivo positivo para *Candida*. Las conclusiones fueron que los parámetros normales de líquido cerebroespinal no excluyen el diagnóstico neonatal de

meningitis por candida. La mayoría de los infantes en este cohorte con meningitis por candida no tuvieron evidencia de candidemia al mismo tiempo del diagnóstico. (25)

En el estudio realizado en el Departamento de Pediatría, división de neonatología, Universidad de Tennessee, hace referencia que la Candidiasis sistémica ha venido a incrementarse como causa importante de infección en los infantes de muy bajo peso al nacer. La candidemia neonatal ocurre en 1.6 a 9% de los infantes de muy bajo peso al nacer y 4 a 15% en infantes con extremadamente bajo peso al nacer, mortalidad aproximada de 40%.

La ocurrencia de candidemia ha sido reportada como un factor de riesgo independiente asociado con el desarrollo de retinopatía del prematuro y la retinopatía que requiere cirugía láser. El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre infección sistémica fúngica y el desarrollo de todas las categorías de la retinopatía y la retinopatía severa en recién nacidos de muy bajo peso al nacer por revisión sistemática y meta-análisis. Los resultados, los datos de retinopatía severa fueron disponibles en ocho estudios, encontrando siete retinopatías de los ocho estudios. La edad gestacional estimada  $24.7 \pm 1.6$  a  $28.6 \pm 4$  semanas y peso de nacimiento 673 (mediana). Un total de 261 de 303 recién nacidos con infección sistémica fúngica tuvo ROP vs 1081 de 1648 recién nacidos sin infección sistémica fúngica y 118 de 330 recién nacidos con infección fúngica tuvo ROP severa versus 1951 recién nacidos sin infección sistémica fúngica. La investigación concluye en que las infecciones sistémicas fúngicas son asociadas con el desarrollo de todas las categorías de retinopatía del prematuro y retinopatías severas en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. (7)

Estudio realizado en el departamento de Neonatología, Haifa, Israel. Hace referencia que un aumento significativo en la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer <1500 g ha sido alcanzado cerca de las pasadas dos décadas. Por lo tanto, ha habido un aumento concomitante en la tasa de sepsis adquirida por hongos a 2.6% a 10% en los neonatos prematuros. En 1980, *Candida albicans* fue el primer organismo en sepsis fúngicas adquiridas, pero las cifras de las no *Candida albicans* ha aumentado recientemente.

La sepsis fúngica adquirida es una complicación seria de la unidad de cuidados intensivos neonatales, causa severa de mortalidad, requiere diagnóstico diferencial de laboratorio para descartar la difusión de hongos, requiere tratamiento prolongado con antifúngicos y la hospitalización. El objetivo de este estudio fue la incidencia de neonatos con sepsis fúngica adquirida. Resultados, la incidencia de la sepsis fúngica adquirida fue de 4 a 2 casos por 1000 recién nacidos y el 3.8% al 12.9% de muy bajo peso al nacer en lactantes. En el inicio de las sepsis fúngicas, el 42.8% de los pacientes tenían hipertermia y el 40.9% contaban con glóbulos blancos normales. Los hongos aislados

fueron: *Candida albicans* 42.8%, *Candida parapsilosis* 26.5% y *Candida tropicalis* 20.4%. Conclusiones: *Candida albicans* se ha convertido en el microorganismo más frecuente en recién nacidos de sepsis fúngica adquirida. En segundo lugar, la ventilación mecánica y los agentes antibacterianos son importantes factores de riesgo para adquirir este tipo de sepsis. En tercer lugar, la hipertermia es un signo frecuente en la sepsis fúngica. En cuarto lugar, un recuento de glóbulos blancos normal no excluye sepsis fúngica. En quinto lugar, el compromiso meníngeo en la sepsis fúngica neonatal debe ser descartado antes de iniciar la terapia antifúngica. En sexto lugar, la política de terapia empírica antifúngica debe considerarse en la unidad de cuidados intensivos de forma individual. (16)

Anteriormente se han mencionado los factores de riesgo para la sepsis fúngica entre ellos se encuentra los catéteres venosos centrales; en un estudio realizado en la Universidad de Duke, Carolina del Norte, sobre Bacteremia, Catéteres centrales y neonatos, cuando retirar la línea, menciona que, los catéteres venosos son una piedra angular en la unidad de cuidados intensivos. Desafortunadamente los catéteres son relacionados con sepsis como una complicación frecuente. Aunque el catéter eliminado es un componente crítico del tratamiento médico en neonatos quienes son infectados con especies de *Candida*, el beneficio de retirar pronto los catéteres en neonatos con bacteremia.

El tratamiento de bacteriemia en infantes quienes han tenido un catéter central depende del organismo infectante. Aunque algunos reportes han sugerido que >70% de neonatos han sido infectados con estafilococos coagulasa-negativos pueden mantener sus catéteres centrales. Otros mencionan que la bacteremia persistente con estafilococos coagulasa-negativos garantiza remover los catéteres centrales. El retirar pronto los catéteres ha sido fuertemente sugerido en pacientes adultos quienes han presentado bacteremia con *Estafilococos aureus* y *Pseudomonas*, pero la guía de manejo de catéteres no ha sido establecido para infantes quienes presentan bacteremia con estos organismos. El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre la retirada del catéter venoso central y los resultados en bacteremia en neonatos, segundo objetivo determinar las especies de bacterias que se asocian con un mayor riesgo de enfermedad infecciosa en las complicaciones si el catéter no se elimina rápidamente. El tercer objetivo fue proporcionar recomendaciones basadas en pruebas de catéter central para la gestión. La población estudiada fueron neonatos de la unidad de cuidados intensivos de la Universidad de Duke. Los resultados: para los pacientes en los que el catéter central no fue eliminado dentro de las 24 horas del organismo identificado fue peor de lo que era para las personas cuyos catéteres se retiraron con prontitud. Para los pacientes que estaban infectados por el estafilococo aureus, el retraso del retiro del catéter se asoció

con bacteriemia complicada. Los lactantes que con cuatro cultivos consecutivos de sangre positivos para estafilococos coagulasa negativos estaban en riesgo significativamente mayor para los órganos y la muerte, en comparación con los lactantes que tenía 3 o menos hemocultivos positivos para estafilococo coagulasa negativos. Conclusiones la bacteremia experimentada en un menor número de lactantes relacionadas con la eliminación rápida del catéter venoso central. Un hemocultivo positivo para *S. aureus* o gramnegativa, garantiza la eliminación del catéter en un recién nacido. Los médicos que se enfrentan a un recién nacido que tiene un cultivo positivo para estafilococo coagulasa negativo pueden tratar médicamente sin la eliminación del catéter venoso central, pero la documentación del hemocultivo posterior es crucial. Una vez que el neonato tiene tres hemocultivos positivos, el catéter debe ser removido. (4)

En el estudio realizado en China, sobre el impacto de la infección micótica invasiva en la sepsis grave, combinado en un estudio de cohorte multicéntrico en pacientes quirúrgicos críticamente enfermos. Objetivo fue investigar el impacto que tiene la infección fúngica invasiva sobre los pacientes quirúrgicos críticamente enfermos con sepsis grave acompañado por medio de análisis de cohorte, también evaluar las características epidemiológicas de la infección fúngica invasiva de la población. La población estudiada fueron los ingresos en las unidades de cuidados intensivos, pacientes que cumplieron los criterios de la sepsis grave se incluyeron. Resultados: un total de 318 pacientes con sepsis grave se matricularon durante el período de estudio, de los cuales 90 (28,3%) fueron identificados con infección fúngica invasiva. Un total de 100 cepas de hongos (58% *Candida albicans*) fueron aislados en estos pacientes. De riesgo independiente en pacientes con sepsis grave incluidos los que recibieron ventilación mecánica (> 3 días). En comparación con el grupo control, la infección fúngica invasiva se asoció con el aumento de la mortalidad hospitalaria y la estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos. Las conclusiones: la infección fúngica invasiva en pacientes con sepsis grave en unidad de cuidados intensivos se asocia con exceso de riesgo de mortalidad. (24)

Los antibióticos de amplio espectro se han relacionado con el desarrollo de este tipo de sepsis, en la Universidad de Duke, departamento de pediatría, Carolina del Norte, se realizó el estudio sobre la Asociación del uso de cefalosporinas de tercera generación y candidiasis invasiva en recién nacidos extremadamente bajo peso al nacer, el objetivo del estudio fue evaluar la relación entre el antibiótico empírico y la incidencia de candidiasis, la población estudiada fueron infantes de muy bajo peso al nacer que sobrevivieron más de 72 horas. Las hipótesis de la investigación: la larga duración de la terapia antibiótica inicial empírica y cualquier régimen antibiótico está asociado con una alta incidencia de candidiasis invasiva, y centros que frecuentemente usan antibióticos de

amplio espectro, tales como cefalosporinas de tercera generación, por una terapia antibiótica empírica iniciada después del tercer día postnatal tiene una alta incidencia de candidiasis invasiva. Los resultados fueron los 3,702 niños de los 12 centros incluidos, 284 (7,7%) desarrollaron candidiasis invasiva. El uso de antibióticos de amplio espectro se asoció con candidiasis individuales para los niños. La incidencia de candidiasis oscilo entre el 2,4% al 20,4%. Las conclusiones: la incidencia de candidiasis invasiva difiere sustancialmente y la práctica de los antibióticos son posibles contribuidores en el centro de la variación para el riesgo de candidiasis. (12)

En el artículo publicado por The New England Journal sobre profilaxis del Fluconazol contra la colonización fúngica e infección en infantes pretérmino, hace mención que a pesar del tratamiento agresivo antifúngico de la infección invasiva por candida, la enfermedad sistémica fúngica ha aumentado en prevalencia y tiene una alta tasa de enfermedad y muerte entre los infantes pretérmino. Las especies de *Candida* rápido colonizan la piel y las membranas de las mucosas acerca del 60% de los neonatos críticamente enfermos y pueden progresar a una infección invasiva. La infección fúngica cuenta el 9% de los casos de la sepsis tardía en infantes quienes pesan menos de 1500 gramos y está asociado con una tasa de mortalidad de 28 por ciento, comparado con 7% entre los infantes quienes no desarrollan infección. Críticamente los neonatos enfermos han aumentado el riesgo de infección porque su desarrollo inmune inmaduro, aumenta la permeabilidad de su piel y las barreras de las mucosas, y el tiempo prolongado que necesita el acceso venoso central, nutrición parenteral, antibióticos de amplio espectro, esteroides postnatales y la ventilación mecánica. Este alto riesgo de la población podría beneficiar grandemente de la profilaxis efectiva.

Reduciendo la colonización fúngica podría prevenir el desarrollo de la infección fúngica en infantes pretérmino. Profilaxis antifúngica con fluconazol ha sido exitoso para reducir la colonización fúngica y la infección en pacientes sometidos a transplantes de órganos o infección virus de inmunodeficiencia humana, y en quienes han recibido radiación o quimioterapia. La eficacia de la profilaxis en estos grupos inmunocomprometidos sugiere que el fluconazol puede ser efectivo en la prevención de enfermedad fúngica invasiva en infantes pretérmino. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de la profilaxis con fluconazol en la prevención de la colonización de hongos y en la infección invasiva en los recién nacidos de bajo peso al nacer. La población estudiada fueron 100 recién nacidos prematuros con peso al nacer menos de 1000 g. Los resultados: 50 de los recién nacidos asignados al azar a fluconazol y el control de 50 niños fueron similares en términos de peso al nacer, edad gestacional y factores de riesgo para la infección por hongos. Durante seis semanas el periodo de tratamiento, fue la colonización de hongos documentada en 30 lactantes en el grupo placebo (60 por

ciento) y 11 lactantes en el grupo de fluconazol (22 por ciento, diferencia de riesgo 0,38; 95 por ciento de confianza intervalo de 0,18 a 0,56). Infección micótica invasiva con un crecimiento positiva de los hongos aislados en la sangre, orina, líquido cefalorraquídeo desarrollado en 10 infantes del grupo placebo (20 por ciento) y ninguna de los lactantes en el grupo de fluconazol. Conclusiones: la administración de fluconazol durante las primeras seis semanas de vida es eficaz en la prevención de hongos y la colonización micótica invasiva en recién nacidos con peso al nacer menos de 1000 g. (15)

### III. OBJETIVO

- Determinar la incidencia acumulada de infecciones sistémicas por hongos en la Unidad de Neonatología.

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### a) Tipo de estudio:

- Descriptivo-prospectivo.

### b) Población:

Recién nacidos atendidos en la Unidad Neonatología del Hospital Roosevelt con factores de riesgo como:

- Prematurez
- Peso bajo al nacer (<2500 grs.)
- Catéter central
- Uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro (> 10 días)
- Alimentación parenteral total
- Procedimiento quirúrgico mayor
- Uso de ventilación mecánica
- Uso de esteroides (> 10 días)
- Pacientes inmunocomprometidos

### c) Cálculo de muestra:

Se incluyeron al total de pacientes durante el período de estudio que cumplieron con los criterios de inclusión.

### d) Sujeto de estudio:

Los recién nacidos que presentaron un cultivo positivo para hongos de enero a octubre de 2010.

### e) Criterios de Inclusión y Exclusión

#### Criterios de inclusión:

1. Neonatos.
2. Con diagnóstico establecido de infección sistémica por hongos.
3. Hospitalización > 72 horas.
4. Con factores de riesgo:
  - a. Prematurez
  - b. Peso bajo al nacer (<2500 grs.)
  - c. Catéter central
  - d. Uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro (> 10 días)
  - e. Alimentación parenteral total
  - f. Procedimiento quirúrgico mayor
  - g. Uso de ventilación mecánica
  - h. Uso de esteroides (> 10 días)
  - i. Inmunocomprometidos.

**Criterios de exclusión:**

1. Referidos de otros centros asistenciales.

**f) Variables estudiadas:**

Incidencia acumulada, infección sistémica por hongo, sexo, edad y factores de riesgo asociados a infecciones sistémicas por hongos.

**g) Operacionalización de variables:**

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Unidad de Medición</b>
Incidencia acumulada	Número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.	Casos nuevos	Cuantitativa	Numérica	$IA = \frac{C. N.}{Población total} \times 100$
Infección sistémica por hongo	Tipo de infección que puede comprometer cualquier órgano o cavidad estéril, cerebro, riñones, pulmones, hígado, ojo; ya que corresponde a una diseminación hematógena.	Diagnóstico por cultivo	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico por cultivo
Sexo	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	0-28 días	Cuantitativa	Razón Numérica	Días

<p>Factor de riesgo asociado a infecciones sistémicas por hongos</p>	<p>Es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad</p>	<p>Prematurez (&lt; 37 semanas)  Peso bajo al nacer (&lt;2,500 grs.)  Catéter central  Uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro (&gt;10 días)  Alimentación parenteral total  Procedimiento quirúrgico mayor  Ventilación mecánica  Uso de esteroides. (&gt; 5 días)</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>*Prematurez (&lt; 37 semanas)  *Peso bajo al nacer (&lt;2,500 grs.)  *Catéter central  *Uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro (&gt;10 días)  *Alimentación parenteral total  *Procedimiento quirúrgico mayor  *Ventilación mecánica  *Uso de esteroides. (&gt; 5 días)</p>
--	---	--	--------------------	----------------	--

#### **h) Instrumento de recolección de datos**

Boleta de recolección de datos que incluyó: sexo, edad gestacional, peso, diagnóstico principal, días de hospitalización, tipo de cultivo, hongo aislado, factores de riesgo asociados y ayudas diagnósticas. (Ver anexo 1)

#### **i) Proceso de selección y recolección de la muestra**

Durante los meses de enero a octubre del año 2,010, se estudiaron a todos los pacientes ingresados en la unidad de neonatología que presentaron un cultivo positivo para hongos, ya sea cultivo en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), aspirado traqueal, entre otros.

Diariamente se solicitó información en el departamento de microbiología acerca de los cultivos que se realizaron en la unidad de neonatología, y los resultados de los mismos. Los procedimientos para el diagnóstico micológico se realizaron en dos tipos de estudios, el examen directo y el cultivo.

- El examen directo brindó información preliminar o presuntiva por ser una técnica rápida que puede ser útil y en algunos casos puede llegar a ser diagnóstica. Entre los principales exámenes directos se utilizaron el Hidróxido de Potasio (KOH); que disolvió rápidamente las células, permitiendo digerir material proteico, observando con mayor nitidez los elementos fúngicos. Se pudo emplear colorantes para pigmentar la pared de los hongos y mejorar la visualización.
- Cultivo de muestra de sangre, se inoculó la sangre recibiendo ventilación. Se incubó a 30 °C por 21 días. Se examinó dos veces por semana, hasta observar el crecimiento de microorganismos. Después de examinar diariamente los cultivos, se mezcló la fase líquida del medio de cultivo con el agar. Cultivo de orina, se inoculó 1 ó 10 µL de orina no centrifugada en una placa Petri que contenía agar Sabouraud, se incubó de 35 – 37 °C por 48 a 72 horas en aerobiosis y luego se realizó lectura. Cultivo de líquido cefalorraquídeo, la muestra se obtuvo por punción lumbar, y luego fue depositada en un tubo de vidrio o frasco estéril. El volumen requerido para un diagnóstico de hongos fue de 2 ml. Se centrifugó la muestra, el sedimento fue sembrado sobre agar de Micosel, se incubó a temperatura ambiente a 37 °C por cuatro semanas; la lectura e interpretación de los cultivos durante la primera semana se realizó a diario, luego dos veces por semana hasta completar el tiempo de incubación establecida. Una vez que se realiza el aislamiento primario se sembró en medios de cultivo selectivos para su tipificación.
- Cualquier otro tipo de cultivo se realizó en alguno de los medios convencionales para hongos Sabouraud y Micosel, el crecimiento de alguno de estos

microorganismos fue aproximadamente en 15 días; se realizaron lecturas dos veces por semana.

Una vez encontrados los cultivos positivos para hongos, se revisó el expediente y se llenó la boleta de recolección de datos (ver anexos).

De acuerdo a los resultados obtenidos se aplicaron procedimientos estadísticos, se discutieron los resultados y se analizaron los mismos.

**j) Aspectos éticos:**

Los datos obtenidos en la investigación fueron confidenciales.

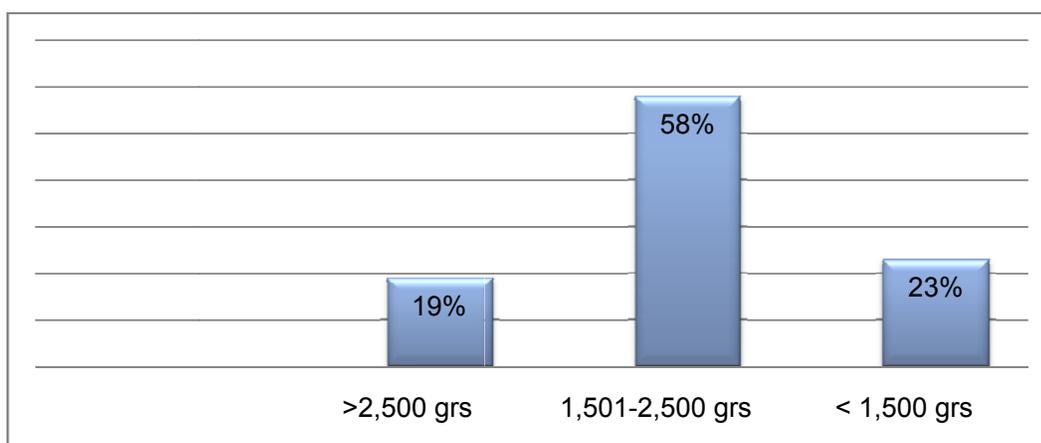
## V. RESULTADOS

La incidencia de infección sistémica por hongos fue presentada en un 3% (52) de los 1,701 neonatos ingresados. El género que con mayor frecuencia presentó la infección fue el masculino 62% (32) y el 38% (20) restante el género femenino. La edad gestacional de los neonatos en su mayoría fue de  $\leq 36$  semanas representado en un 77% (40) y con un 23%(12)  $\geq 37$  semanas.

**GRAFICA No. 1**

Incidencia de infecciones sistémicas por hongos en neonatos

Peso



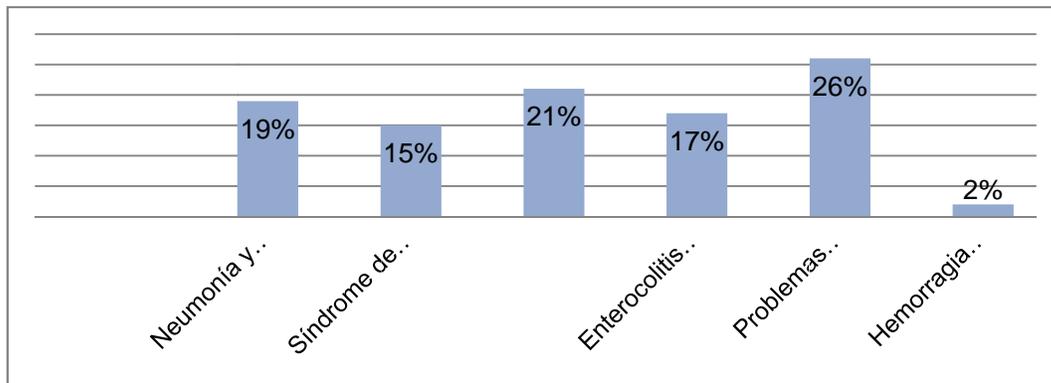
Fuente: Boleta de recolección de datos.

Interpretación: Se puede observar en la gráfica anterior que el peso de los neonatos con infección sistémica fúngica se representó en un 58% (30) 1,501-2,500 gramos, 23% (12) >2,500 gramos y en un 19% (10) <1,500 gramos.

Los días de hospitalización en su mayoría fue > 1 mes representado en un 42% (22), seguido de 21-30 días en un 35% (18) y en un 23% (12) 10-20 días.

### GRAFICA No. 2

Incidencia de infecciones sistémicas por hongos en neonatos  
Diagnósticos Principales

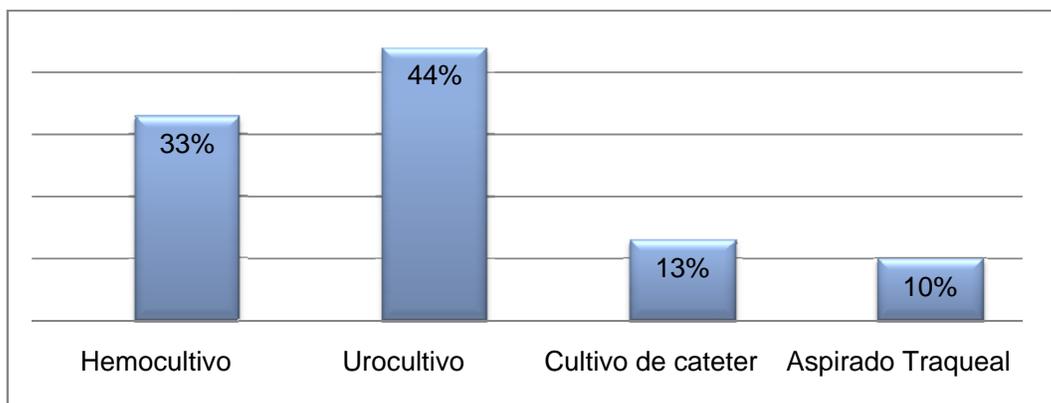


Fuente: Boleta de recolección de Datos

Interpretación: En esta gráfica se puede observar que el diagnóstico más frecuente presentado en los neonatos con infecciones sistémicas fúngicas fueron los problemas quirúrgicos neonatales en un 26% (13) (atresia duodenal, mielomeningocele, ano imperforado y hernia diafragmática), enfermedad de membrana hialina en un 21% (11), neumonía y choque séptico 19% (10), en un 17% (9) enterocolitis necrotizante, 15% (8) síndrome de aspiración de meconio, y 2% (1) restante Hemorragia clásica del RN.

### GRAFICA No. 3

Incidencia de infecciones sistémicas por hongos en neonatos  
Tipo de Cultivo



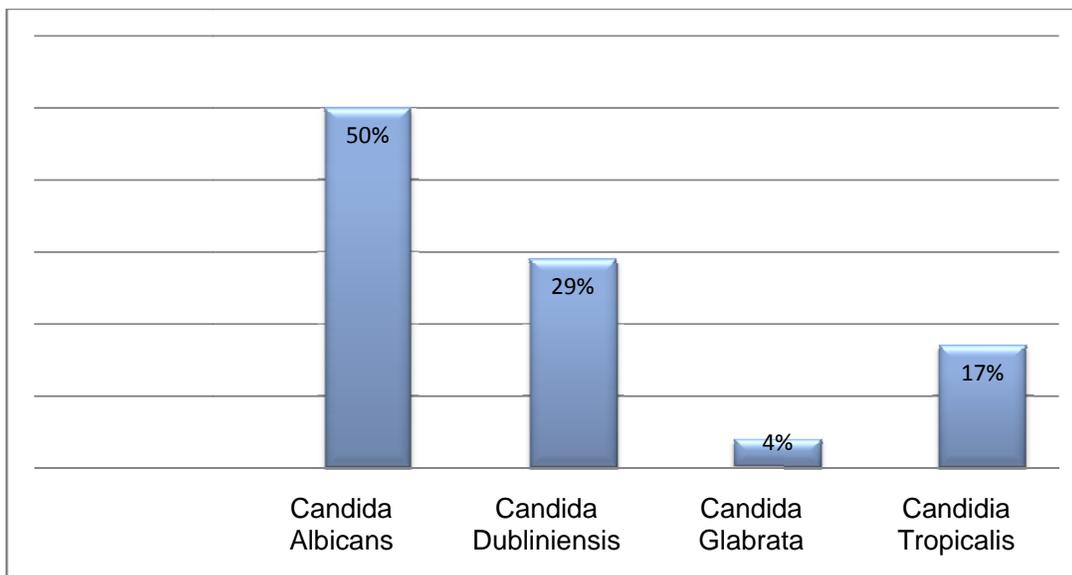
Fuente: Boleta de recolección de datos

Interpretación: En la gráfica anterior se observa que el tipo de cultivo que aisló con mayor frecuencia algún microorganismo fúngico fue el urocultivo por sondaje 44% (23), seguido por el hemocultivo con un 33% (17), cultivo de catéter 13% (7) y el aspirado traqueal un 10% (5).

#### GRAFICA No. 4

Incidencia de infecciones sistémicas por hongos en neonatos

Tipo de Hongo

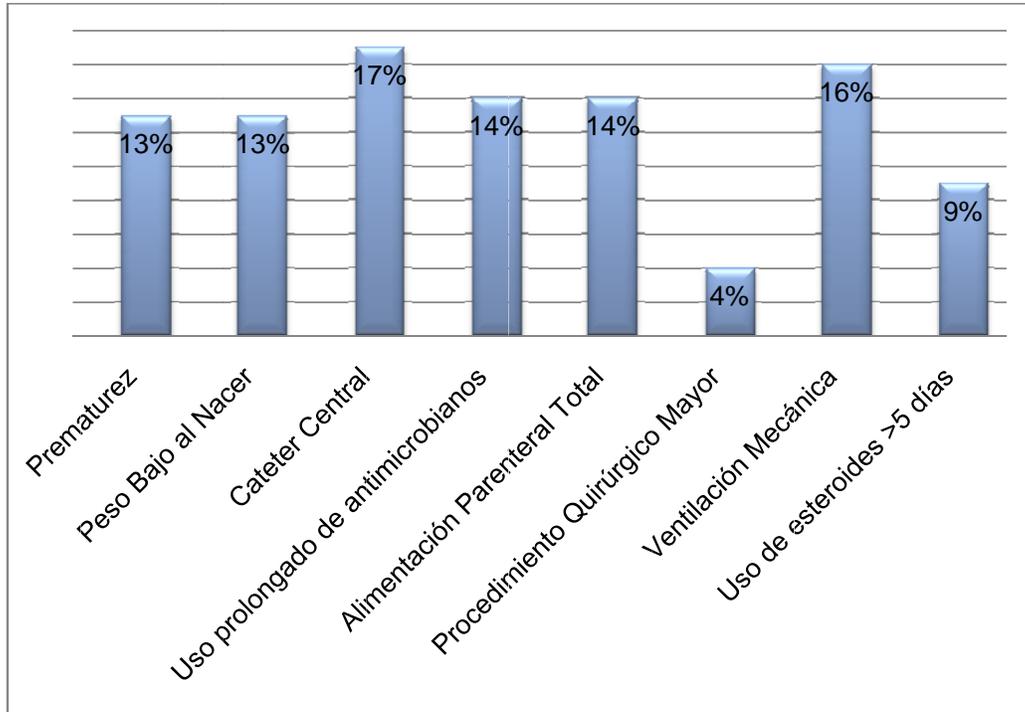


Fuente: Boleta de recolección de datos.

Interpretación: En esta gráfica se observa que el tipo de hongo aislado con mayor frecuencia fue *Candida albicans* representado por un 50% (26), seguido de *Candida dubliniensis* con un 29% (15), *Candida tropicalis* 17% (9) y con un 4% (2) *Candida sake*.

### GRAFICA No. 5

Incidencia de infecciones sistémicas por hongos en neonatos  
Factores de Riesgo Asociados



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Interpretación: En esta gráfica se observa que los factores de riesgo asociados se representaron así: 52 pacientes que tuvieron catéter central (17%), 49 pacientes bajo ventilación mecánica (16%), 45 pacientes en quienes se administró por tiempo prolongado antimicrobianos de amplio espectro y alimentación parenteral total (14%), 40 pacientes con peso bajo al nacer y prematurez (13%), 30 pacientes en quienes se utilizó esteroide > 5 días (9%) y 13 pacientes en quienes se realizó procedimiento quirúrgico mayor (4%).

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Se observa la incidencia de infecciones sistémicas fúngicas en los neonatos representada en un 3% de los 1,701 pacientes ingresados en la Unidad de Neonatología, este porcentaje tiene relación al descrito en el artículo publicado en The Journal of Pediatrics, infecciones invasivas fúngicas, en el que hace referencia en que aproximadamente 3-5% de los neonatos presentan infección sistémica por estos microorganismos. (16)

Según el género de los neonatos más afectados fue el masculino en un 62% y con un 38% el género femenino; en el artículo publicado por el Hospital de Tennessee, hace referencia que los recién nacidos de género masculino tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor que recién nacidos de sexo femenino. Así mismo se observa la edad gestacional en su mayoría fueron pretérmino menos de 37 semanas en un 77% y con un 23% neonatos a término, el peso (gráfica No. 1) está representado con un 58% peso bajo al nacer 1,501-2,500 gramos, 23% <1,500 gramos y con 19% restante recién nacidos con peso adecuado al nacer. La infección sistémica fúngica es oportunista afectando así a los recién nacidos pretérminos y los de peso bajo al nacer. (10)

Los días de hospitalización representan el tiempo de estancia de los neonatos ingresados en la unidad, se observó un 42% >1 mes, en el rango de 21-30 días 35% y el 23 % restante 10-20 días. La estancia tan prolongada se convierte en factor de riesgo para adquirir las infecciones por hongos siendo responsables en un 10% de las sepsis en los recién nacidos. (13)

Los diagnósticos principales (gráfica No. 2) se encontraron, los problemas quirúrgicos neonatales en un 26%, enfermedad de membrana hialina en un 21%, neumonía y choque séptico 19%. Los factores de riesgo relacionados (gráfica No. 5) el uso de catéter central 17%, prematuridad y peso bajo al nacer 13%, así como el uso prolongado de antimicrobianos y alimentación parenteral total 14% y la ventilación mecánica 16% entre otros. Se ha demostrado que la candidiasis no es una infección que ocurre al azar, sino que hay factores de riesgo identificables como lo demuestran éste y otros estudios. El uso prolongado de alimentación parenteral está asociado con candidemia e infecciones por candida en otras localizaciones, ésta es un excelente medio de cultivo para los hongos; así como los catéteres usados son un sitio de fácil anidación de hongos, una vez que estos están en la sangre; la desconexión y conexión frecuente de los catéteres para administrar medicamentos facilita la entrada de microorganismos. (14) Así también el uso prolongado de antibióticos suprime la flora bacteriana normal, con lo que permite la aparición de organismos oportunistas como *Candida*, lo mismo sucede con pacientes inmunocomprometidos con antibióticos por tiempo prolongado. Los recién nacidos pretérmino y peso bajo son los más susceptibles a éste tipo de

infecciones. Entre otros factores de riesgo se mencionan la ventilación mecánica asistida, el uso prolongado de corticoesteroides y procedimiento quirúrgico mayor entre otros. (15)) El tipo de cultivo (gráfica No. 3) que se aisló con mayor frecuencia estos microorganismos, está representado con un 33% el hemocultivo, un 44% urocultivo por sondaje, cultivo de catéter 13%; y aspirado traqueal con un 10%. La obtención de hongo en el cultivo de punta de catéter central y las secreciones bronquiales de un neonato ventilado puede reflejar colonización fúngica y no necesariamente infección sistémica; por lo que se realizaron exámenes de apoyo diagnóstico; entre ellos ecocardiogramas, ultrasonido renal, hepático y evaluación oftalmológica.

De los 7 recién nacidos que presentaron cultivo de punta de catéter positivo a candida; a los mismos se les diagnosticó vegetaciones al momento de realizarles el ultrasonido cardiaco.

Por último se logró conocer el tipo de hongo aislado con mayor frecuencia (gráfica No. 4), representado con un 50% se encuentra *Candida albicans*, en un 29% *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis* 17% y 4% *Candida glabrata*. En los Estados Unidos las especies del género *Candida* representan el cuarto grupo más común de microorganismos que con mayor frecuencia se aíslan de sangre de pacientes hospitalizados y son responsables del 8% de todas las septicemias. (22) *Candida albicans* es la especie más frecuente en todas las regiones, en EUA y Europa le siguen en orden de frecuencia *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, mientras que en América Latina y España, la segunda especie predominante es *C. parapsilosis*. Otras especies identificadas son *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. pelliculosa*, *C. guilliermondii* y *C. dublinensis*. (20)

## CONCLUSIONES

- De los 1,701 recién nacidos ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Roosevelt periodo enero-octubre 2,010, la incidencia de infección sistémica fúngica fue de 3% (52 pacientes).
- El tipo de hongo aislado con mayor frecuencia fue *Candida albicans* en un 50%, seguido por *Candida dubliniensis* con un 29%, *Candida tropicalis* 17% y con un 4% *Candida sake*.
- El tipo de cultivo en que se aisló un microorganismo fúngico fue el urocultivo por sondaje 44%, seguido por el hemocultivo con un 33%, cultivo de catéter 13% y el aspirado traqueal un 10%.
- El factor de riesgo más común presentado por los 52 neonatos con infección fúngica fue el uso de catéter central en un 17% y la edad gestacional más afectada estuvo comprendida en 33-36 semanas representado con un 58%.
- La mortalidad asociada a infecciones fúngicas fue 0.5% de los 8,904 recién nacidos atendidos en Hospital Roosevelt.

## **RECOMENDACIONES**

- Tomar en cuenta los factores de riesgo, que favorecen la infección micótica sistémica, para minimizarlos dentro de lo posible. Es importante también tener un alto índice de sospecha ante un recién nacido con un cuadro de sepsis que no responde a la antibioticoterapia antibacteriana y que tiene uno o varios de los factores de riesgo.
- Establecer un programa de prevención y control de infecciones, que tenga como componentes más importantes: las definiciones de Infecciones hospitalarias claras y objetivas, un método de recolección confiable, uso de denominadores adecuados tales como número de admisiones, días de paciente, días de exposición a procedimientos invasivos, estratificación de las tasas de infección según peso al nacer. Los datos obtenidos permitirán concentrar los esfuerzos en los pacientes de mayor riesgo y evaluar la efectividad de las intervenciones efectuadas. Todo esto tendrá el objetivo de disminuir el número de infecciones en el área de neonatología.

## VII. REFERENCIAS

1. Abelson J.A., et al., "Frequency of Fungemia in Hospitalized Pediatric Inpatients Over 11 Years at a Tertiary Care Institution". *Pediatrics*, July 2005, Volumen 116 No. 1.
2. Almirante B., et al., "Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003". *Journal of Clinical Microbiology*, April 2005, p. 1829-1835.
3. Benetucci A., et al., "Factores de riesgo asociados a candidemias causadas por múltiples especies". *Revista Argentina de Microbiología* 2008, Volumen 40, p. 30-36.
4. Benjamin D.K., et al., "Bacteremia, Central Catheters, and Neonates: When to Pull the Line". *Pediatrics*, June 2001, Volumen 107 No. 6.
5. Benjamin D.K., et al., "Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months". *Pediatrics*, January 2006, Volumen 117 No. 1.
6. Benjamin D.K., et al., "Neonatal Candidemia and End-Organ Damage: A Critical Appraisal of the Literature Using Meta-analytic Techniques". *Pediatrics*, September 2003, Volumen 112 No. 3.
7. Bharwani S.K., et al., "Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review". *Journal Perinatology* 2008, p. 61-66.
8. Boccia M. C., et al., "Candidemia in intensive care patients". *Minerva*, 2004, Volumen 70.
9. Claveras S.T., et al., "Infecciones nosocomiales por Candida y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso". *An Pediatric Barcelona*, 2007, p. 544-7.
10. Clerihew L., et al., "Candida parapsilosis infection in very low birthweight infants". *Child Fetal Neonatal*, 2007, Volumen 92, p. 127-129.
11. Colombo A. L., et al., "Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers". *Journal of Clinical Microbiology*, August 2006, p. 2816-2823.
12. Cotten C.M., et al., "The Association of Third-Generation Cephalosporin Use and Invasive Candidiasis in Extremely Low Birth-Weight Infants". *Pediatrics*, August 2006, Volumen 118 No. 2.
13. Fridkin S.K., et al., "Changing Incidence of Candida Bloodstream Infections Among NICU Patients in the United States: 1995-2004". *Pediatrics*, May 2006, Volumen 117 No. 5.

14. Karlowicz M. G., et al., "Should Central Venous Catheters Be Removed as Soon as Candidemia Is Detected in Neonates?. *Pediatrics*, November 2005, Volumen 106 No. 5.
15. Kaufman D., et al., "Fluconazole Prophylaxis Against Fungal Colonization and Infection in Preterm Infants". *The New England Journal Medicine*, December 2001. Volumen 345 No. 23.
16. Makhoul I.R., et al., "Review of 49 Neonates With Acquired Fungal Sepsis: Further Characterization". *Pediatrics*, January 2001; Volumen 107 No. 1.
17. Manzoni P., et al. "Prophylactic Fluconazole Is Effective in Preventing Fungal Colonization and Fungal Systemic Infections in Preterm Neonates: A Single-Center, 6-Year, Retrospective Cohort Study". *Pediatrics*, January 2006, Volumen 117 No. 1.
18. Manzoni P., et al., "Risk Factors for Progression to Invasive Fungal Infection in Preterm Neonates With Colonization". *Pediatrics*, December 2006; Volumen 118 No. 6.
19. Reséndiz J., et al., "Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. en niños". *Boletín Médico Hospital Infantil Mex*, abril 2007, Volumen 64.
20. Rodriguez D., et al., "Candidemia in Neonatal Intensive Care Units". *The Pediatric Infectious Disease Journal*, March 2006, Volumen 25 No. 3.
21. Roilides E., et al., "Candida tropicalis in a Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiologic and Molecular Análisis of an Outbreak of Infection with an Uncommon Neonatal Pathogen". *Journal of Clinical Microbiology*, February 2003, p. 735-741.
22. Runco R., et al., "Fungemias por *Pichia* anómala en pacientes pediátricos inmunocomprometidos hospitalizados". *Boletín Micológico*, 2005, Volumen 20, p. 103-108.
23. Sandven P., et al., "Candidemia in Norway (1991 to 2003): Results from a Nationwide Study". *Journal of Clinical Microbiology*, June 2006, p. 1977-1981.
24. Xie G. H., et al., "Impact of invasive fungal infection on outcomes of severe sepsis: a multicenter matched cohort study in critically ill surgical patients". *Critical care*, 2008, Volumen 12 No. 1.
25. Wolkowicz M. C., et al., "Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures". *Journal Perinatology* 2007, p. 97-100.

VIII. ANEXO

Universidad de San Carlos de Guatemala

División de Ciencias de la Salud

Posgrado de Pediatría

Ficha de Recolección de Datos

Incidencia de Infecciones Sistémicas por Hongos en Neonatos

Expediente No. \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

**Sexo**

F  M

**Edad Gestacional**

≥ 37 semanas

33-36 semanas

≤ 32 semanas

**Peso**

> 2,500 g

1,501 - 2500 g

< 1,500 g

**Diagnóstico Principal**

**Días de hospitalización**

**Tipo de Cultivo**

Hemocultivo

Urocultivo

Cultivo de LCR

Otro/ Especificar

**Hongo Aislado**

**Factores de Riesgo Asociados**

Prematurez

Peso bajo al nacer

- Catéter central
- Uso prolongado de antimicrobianos  
de amplio espectro (> 10 días)
- Alimentación parenteral total
- Procedimiento quirúrgico mayor
- Ventilación mecánica
- Uso de esteroides (> 5 días)
- Inmunosupresión

Tipo: \_\_\_\_\_

**Ayudas de Diagnóstico**

- USG cardíaco
- USG hepático
- USG renal
- Evaluación oftalmológica

## **PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "INCIDENCIA DE INFECCIONES SISTÉMICAS POR HONGOS EN NEONATOS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala de lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.