

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO



RIESGO DE CANDIDIASIS PROFUNDA EN NIÑOS HOSPITALIZADOS

LISELY MAYARI NORIEGA NATARENO

Tesis

Presentada ante las autoridades de la

Escuela de Estudios de Postgrado de la

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica

Marzo 2015



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: Lisely Mayari Noriega Natareno

Carné Universitario No.: 100013612

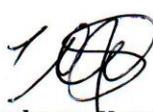
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, el trabajo de tesis "**Riesgo de candidiasis profunda en niños hospitalizados**"

Que fue asesorado: Dr. Mario Augusto Melgar Toledo MSc.

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para octubre 2014.

Guatemala, 14 de octubre de 2014.



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

Guatemala, 13 de agosto de 2014

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Coordinador Específico Programa de Postgrados
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

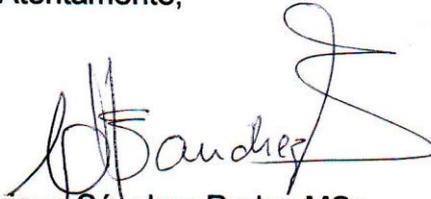
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

“Riesgo de candidiasis profunda en niños ingresados al Hospital Roosevelt durante el 2012”

Realizado por la estudiante Lisely Mayarí Noriega Natareno, de la Maestría de Infectología Pediátrica, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc
Docente de Investigación
Departamento de Pediatría
Hospital Roosevelt
REVISOR

Guatemala, 13 de agosto de 2014

Dr. Mario Augusto Melgar Toledo
Docente Responsable
Maestría de Infectología Pediátrica
Departamento de Pediatría
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Melgar:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

“Riesgo de candidiasis profunda en niños ingresados al Hospital Roosevelt durante el 2012”

*Realizado por **Lisely Mayari Noriega Natareno**, de la Maestría de Infectología, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.*

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Mario Augusto Melgar Toledo
Encargado de Maestría de Infectología Pediátrica
Hospital Roosevelt
ASESOR

RESUMEN

La fungemia muy importante como infección nosocomial que se produce más frecuentemente sin que contemos con datos en nuestro país. Por lo que se realizó el estudio observacional, analítico, de casos y controles, entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2012 en pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt Guatemala.

Pretendíamos determinar factores de riesgo asociados a candidiasis profunda en pacientes menores de 15 años ingresados a dicho hospital, estableciendo la prevalencia de dichas infecciones y su tasa de letalidad. Conociendo además las especies de *Cándida* predominantes y el riesgo de presentar candidiasis profunda al usar catéteres vasculares profundos, nutrición parenteral, antibióticos; y en pacientes con antecedente de cirugía abdominal y trombocitopenia.

Se estudiaron 38 casos de candidiasis profunda. Con una prevalencia anual de 4.5 casos/1000 niños_ingresados/año, y tasa de letalidad de 31.5%. El 55% de los pacientes fueron de sexo masculino, el 66% menor de 1 año y el 73% de áreas críticas. El sitio de mayor aislamiento fue el hemocultivo con 76%, seguido con el 10% por el líquido peritoneal. *C. albicans* fue la especie más aislada con 73% del total, seguida por *C. parapsilosis* con 18%. Al 47% de los pacientes se les solicitó ecocardiograma y de estos en el 17% se documentó endocarditis. Como factor predictivo de candidiasis profunda encontramos: El uso de carbapenems >7 días (OR, 3.48; IC95%, 1.17-10.32); los siguientes no fueron concluyentes como factores de riesgo: Uso de catéter vascular profundo > 10 días (odds ratio[OR], 0.79; intervalo de confianza al 95%[IC95%], 0.31-2.03); Uso de Nutrición parenteral >7 días (OR, 2,10; IC95%, 0.78-5.66); Antecedente de cirugía abdominal (OR, 1.11; IC95%, 0.45-2.78); uso de vancomicina >7 días (OR, 2.46; IC95%, 0.81-7.45); uso de tigeciclina (OR, 0.65; IC95%, 0.10-4.12); uso de piperacilina-tazobactam(OR, 0.71; IC95%, 0.27-1.82); uso de penicilinas y cefalosporinas (OR,0.62; IC95%, 0.24-1.62) y no resultó factor predictivo la Trombocitopenia <150,000/ml (OR, 0.38; IC95%, 0.15-0.95).

La prevalencia de candidiasis profunda en nuestro estudio es de 4.5 casos/1000 niños_ingresados/año, y una tasa de letalidad de 31.6%. *C. albicans* es la especie más aislada y sin resistencia a antimicóticos, predominan en los niños menores de un año y críticamente enfermos. Y únicamente el uso de Carbapenems por más de 7 días se encontró como un factor de riesgo para la infección profunda por candida. El resto de factores no son estadísticamente significativos sus resultados para ser considerados factores de riesgo.

INDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	8
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	9
V. RESULTADOS	14
VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS	27
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31
VIII. ANEXOS	32

INDICE DE TABLAS

	PÁGINA
TABLA No. 1	14
TABLA No. 2	14
TABLA No. 3	15
TABLA No. 4	15
TABLA No. 5	16
TABLA No. 6	16
TABLA No. 7	17
TABLA No. 8	18
TABLA No. 9	19
TABLA No. 10	19
TABLA No. 11	20
TABLA No. 12	20
TABLA No. 13	21
TABLA No. 14	21
TABLA No. 15	22
TABLA No. 16	22
TABLA No. 17	23
TABLA No. 18	23
TABLA No. 19	24
TABLA No. 20	24
TABLA No. 21	25
TABLA No. 22	25
TABLA No. 23	26

I. INTRODUCCION

La fungemia es un problema que se produce cada vez con más frecuencia en nuestros hospitales, (aunque lamentablemente estadísticas exactas a nivel nacional NO existen) y ha cobrado una importancia relevante dentro de las infecciones nosocomiales. La especie más frecuentemente productora de fungemia es *Candida sp.*

Se estima que de 10 a 20% de todas las infecciones nosocomiales en unidades de terapia intensiva son causadas por especies de *Candida*.⁽⁸⁾ La mitad de las infecciones fúngicas ocurren en terapias intensivas, siendo el sitio más frecuente de aislamiento en la sangre con 40.2%.^(8,10) y se le adjudica una mortalidad entre el 30-40%.^(1,13)

La fungemia implica una importante morbilidad y mortalidad. Existen factores predisponentes en el huésped, entre los que destacan la inmunosupresión y la realización de procedimientos invasivos. También están implicados los tratamientos antibacterianos de amplio espectro como un factor favorecedor. Tomando en cuenta la gran importancia que tiene este tipo de infecciones en cuanto al pronóstico del paciente nuestra investigación pretendía responder a la siguiente pregunta: ¿Cuál es el riesgo de padecer infección profunda por *Cándida spp.* por el uso de antibióticos, accesos vasculares profundos, nutrición parenteral, antecedente de cirugía abdominal y trombocitopenia en pacientes pediátricos ingresados al Hospital Roosevelt durante el 2012? Incluyó únicamente las infecciones profundas por *Cándida spp.*, las cuales engloban la candidemia, candidiasis sistémica y la candidiasis diseminada, siendo un estudio de casos y controles, ya que son este tipo de infecciones las únicas que ponen en peligro la vida del paciente.

La epidemiología de la fungemia está variando, tomando importancia creciente las especies diferentes de *C.albicans*. Algunas como *C.glabrata*, *C.krusei* y *C.guilliermondii*, se caracterizan por presentar una sensibilidad disminuida a los antifúngicos derivados azólicos. Esto tiene relevancia a la hora de plantear un tratamiento antifúngico empírico. La epidemiología de la fungemia no es universal y existen diferencias geográficas. Por ejemplo, *C.albicans* es aún la primera causa de fungemia, sin embargo, mientras en Estados Unidos y el norte de Europa *C.glabrata* ocupa el segundo lugar, en el sur de Europa *C.parapsilosis* ocupa esta segunda posición, pero en nuestro país también desconocemos totalmente esta distribución por lo que también pretendemos conocer estos datos al finalizar nuestro trabajo.

En nuestros hospitales y por consiguiente en nuestro país desconocemos totalmente la incidencia y prevalencia de esta patología, pero nos llama la atención el marcado el uso de terapia antimicótica y en algunos casos su uso indiscriminado. (Ejemplo: 36% de los pacientes ingresados durante todo el mes de junio del 2012 a UCIP Hospital Roosevelt, en los cuales NO se aisló en ningún sitio el hongo). Era por lo tanto importante conocer nuestra propia distribución de Candidiasis invasiva, así como las características y sensibilidades de nuestros aislamientos de *Cándida spp*.

Consideramos necesario tener nuestras propias estadísticas, y como objetivo general determinar esos factores asociados a candidiasis profunda en los pacientes pediátricos ingresados al Hospital Roosevelt durante el 2012, y como objetivos específicos: conocer la prevalencia de infecciones profundas por *Candida spp*, así como la tasa de letalidad. Conocer las especies de *Cándida* más frecuentemente asociadas a infecciones profundas y determinar el riesgo de infección invasiva (o profunda) por el uso de antibióticos, catéteres vasculares profundos, nutrición parenteral, antecedente de cirugía abdominal y antecedente de trombocitopenia.

Todo esto con el fin de tener nuestras propias estadísticas locales, hacer un mejor abordaje del paciente y un uso racional de nuestros medicamentos.

II. ANTECEDENTES

2.1 INTRODUCCIÓN

Candida es el principal agente responsable de micosis infantil. La patología causada por este microorganismo es muy amplia, abarcando desde la infección cutáneo mucosa en pacientes sanos hasta la enfermedad invasiva grave en pacientes con factores de riesgo. La candidiasis invasiva tiene una importante relevancia clínica especialmente por su gravedad y elevada mortalidad. La mayor parte de las candidiasis invasivas están producidas por *Candida albicans* (*C.albicans*), si bien en los últimos años se está observando un aumento considerable de las infecciones por *C. no albicans*, posiblemente debido, en parte, al amplio uso de fluconazol. ^(2,10,11)

En un estudio internacional (hospitales de Estados Unidos y Europa) que duró 5 años (2007-2011) y evaluaron a 196 niños menores de 18 años y 25 neonatos, encontraron que ambos grupos predominaron los aislamientos de especies No albicans con 56% y 52% respectivamente⁽¹¹⁾. En Chile, se realizó un estudio similar que duró 2 años (2008-2010), encontrando 308 cultivos positivos a *Cándida* en menores de 18 años, de ellos 89 eran neonatos y describen un 54% de aislamiento de especies No albicans en este ultimo grupo, que fue en el que se enfocaron.⁽⁷⁾

2.2 BIOLOGIA Y PATOGENIA

Candida es un hongo que pertenece a la familia de las *Cryptococcaceae*. Las especies de *Candida* que producen infección en humanos más frecuentemente son: *C. albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.kruseiy*, *C. tropicalis*. *C. 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 micro flora bacteriana o de la inmunidad del huésped ocasiona un sobre crecimiento fúngico que puede llegar a causar infección y de forma subsiguiente sintomatología ⁽¹⁰⁾. La colonización se puede producir en el neonato durante el paso a través del canal del parto, por ingesta de las levaduras, o de forma posnatal por contaminación cruzada a partir de otros individuos o del personal sanitario ⁽⁹⁾. *C. albicans* se aísla con frecuencia en los dedos de las manos, que actuarían como vector en la diseminación interpersonal. *C. glabrata* siempre presenta forma de levadura. *C. krusei* y

C. parapsilosis son micro organismos dimórficos, que pueden presentar forma de levadura o de pseudohifa. *C. albicans* y *C. tropicalis*, además de presentar forma de levadura y pseudohifas, pueden formar hifas verdaderas ⁽⁴⁾. En el tejido infectado todas las especies, excepto *C. glabrata*, pueden presentar forma de levadura o filamentosa. Las diferentes especies de *Candida* no son microorganismos especialmente invasivos, como se muestra 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.

2.3 DEFINICIONES:

COLONIZACIÓN: Presencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras no estériles (exudados de heridas o mucosas, orina, heces, líquido gástrico, aspirado bronquial, drenajes, catéteres), con o sin signos de infección diseminada.

INFECCIÓN: Presencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras significativas (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido articular, biopsias de tejidos, pus o exudado de cavidades o abscesos) que deben obtenerse por un procedimiento estéril (biopsia, punción percutánea, intervención quirúrgica), con sospecha clínica o radiológica de infección. ^(2,4)

Las infecciones por *Candida spp.* pueden causar un gran número de entidades clínicas con manifestaciones variadas, que dependen del lugar de la infección y del tipo de paciente: candidiasis superficiales, que engloban las infecciones de la piel, uñas, mucosa orofaríngea y mucosa vaginal; candidiasis profundas, que engloban las infecciones que afectan a órganos, mucosa gastrointestinal y torrente sanguíneo. Las infecciones profundas afectan a pacientes con un alto grado de inmunosupresión o con otros factores desencadenantes que favorecen la colonización y posterior infección como ocurre en los pacientes críticos en las unidades de cuidados intensivos, y engloban tres entidades:

2.3.1 Candidemia: presencia de *Candida spp* en el torrente sanguíneo.

2.3.2 Candidiasis sistémica: infección de uno o más órganos que puede producirse por vía hematológica, o por alteraciones locales de la anatomía o cuerpos extraños que permiten la entrada del hongo.

2.3.3 Candidiasis diseminada: candidiasis sistémica con afectación de dos o más órganos sin relación de contigüidad, produciéndose la extensión vía hematológica.

2.4 DIAGNÓSTICO:

Los criterios de la EORTC para el diagnóstico de infecciones fúngicas, no son aplicables a pacientes NO neutropénicos, por lo que el diagnóstico se establece en base a: 1) sospecha clínica, 2) factores de riesgo, 3) estudios microbiológicos. ^(3,4)

Las *pruebas de laboratorio* tienen poco valor predictivo, aunque nos ayudan a determinar la presencia de criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y estratificar la gravedad del paciente. Las *pruebas de imagen* tienen también poco valor predictivo, aunque pueden ser útiles en el contexto de candidiasis diseminadas. El *estudio histopatológico* de muestras estériles puede contribuir al diagnóstico.

2.4.1 Sospecha clínica:

-La persistencia de criterios de SRIS en un paciente no neutropénico que está recibiendo antibioterapia de amplio espectro con cultivos bacterianos negativos ha de hacernos sospechar la posibilidad de una candidiasis profunda, y por tanto iniciar las exploraciones y pruebas complementarias pertinentes.

-No existen signos ni síntomas clínicos específicos de infección candidiásica profunda. Se recomienda realizar las siguientes exploraciones en aquellos pacientes con sospecha de infección por *Candida*:

- A) Exploración clínica general** que nos oriente hacia un foco posible de infección, y/o nos permita estratificar la gravedad del paciente.
- B) Buscar lesiones cutáneas y/o en mucosas** que sugieran infección candidiásica superficial y/o colonización, pudiendo orientar sobre la presencia de una infección profunda.
- C) Examen del fondo de ojo** para buscar la presencia de endoftalmitis, la cual debe considerarse como un signo de infección diseminada por levaduras (en el 10-20% de las candidemias se produce siembra ocular). Actualmente no parece indicado realizar de forma rutinaria si no hay hemocultivos positivos, aunque tengan factores de riesgo.

-La estratificación de la gravedad se realiza en base a la presencia o ausencia de criterios de Sepsis, Sepsis Grave y Shock Séptico. ^(3,4,8)

2.4.2 Factores de riesgo:

La presencia o no factores de riesgo nos reforzará la sospecha clínica y la decisión de iniciar tratamiento antifúngico empírico en pacientes no neutropénicos. Los factores de riesgo más significativos se dividen en 4 apartados: 1) colonización previa por *Candida* spp., 2) gravedad de la enfermedad de base, 3) uso de antibióticos de amplio espectro, 4) factores asociados a la asistencia del paciente. ^(9,10,11,12)

2.4.3 Estudios microbiológicos:

Los estudios microbiológicos recomendados ante la sospecha de candidemia y/o candidiasis diseminada, son:

Cultivos: *Hemocultivos*; Cultivo de *muestras estériles* representativas del posible foco de infección (si lo hubiera).; Cultivo de *muestras no estériles* (exudados de heridas o mucosas, aspirado bronquial, orina, ó líquido gástrico, drenajes) para conocer si el paciente está colonizado: la colonización se ha identificado como un factor de riesgo asociado significativamente con la candidemia y candidiasis diseminada (60-80% de los pacientes con candidemia han estado previamente o de forma concomitante colonizados por la misma especie de candida).

Especificar que se solicita *búsqueda de hongos*, para el procesamiento adecuado de las muestras por microbiología (los hongos tienen un crecimiento más lento que las bacterias y a veces precisan medios de cultivo selectivos), y realizar pruebas de sensibilidad si procede. ^(2,4,5,6) No contamos en nuestro hospital de pruebas inmunológicas ni PCR para *Candida spp*

2.5 TRATAMIENTO:

2.5.1 Recomendaciones generales para la elección del tratamiento: ^(1,2,9)

Instaurar de forma precoz ante la sospecha clínica y la presencia de factores de riesgo, sin esperar a la confirmación microbiológica, y por vía intravenosa: **“Tratamiento Empírico”** (el tratamiento empírico adecuado y la precocidad del mismo reducen de forma significativa la mortalidad en pacientes con candidiasis profundas).

Elección del fármaco en función de: gravedad del paciente (situación hemodinámica y fallos orgánicos), toxicidad relativa, posibles alteraciones en la depuración por presencia de disfunción orgánica, exposición previa a antifúngicos, resultados de cultivos positivos de colonización previos, y conocimientos sobre el uso del fármaco en la población de pacientes concreta.

En pacientes graves (sepsis grave o shock séptico) se recomiendan fármacos fungicidas con cobertura de amplio espectro.

+Los azoles son en general seguros y bien tolerados aunque pueden tener múltiples interacciones (vía citocromo P-450). El *fluconazol* precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal. +Anfotericina, se recomienda utilizar formulaciones lipídicas, con las que se reducen ambos tipos de eventos (particularmente con la *anfotericina liposomal*, que consigue además mayor biodisponibilidad en tejidos infectados con dosis menores que la anfotericina complejo lipídico) → (*Clin Infect Dis.2000; 1: 1155-6 / Rev Iberoam Micol 2006; 23:39-49*)

+Las equinocandinas ofrecen la ventaja de menor frecuencia de reacciones adversas y nefrotoxicidad, aunque la caspofungina precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática (no en el caso de la anidulafungina), cuyo metabolismo está basado en la degradación química espontánea) → (*Pharmacology 2006;78:161–177*)

+No hay evidencia científica para recomendar tratamiento combinado

2.5.2 Fármacos y dosificación iv:

1. AZOLES:

- FLUCONAZOL: 12 mg/Kg/d (máx 800 mg/día) seguido de 400mg/día. (cuando se confirme cepa sensible)
- VORICONAZOL: 6 mg/Kg/ 12 h (dosis de carga primer día) seguido de 3-4 mg/Kg/12h.*(Pocas ventajas respecto al fluconazol, se aconseja reservar como terapia secuencial en *C. krusei* y *glabrata* con sensibilidad demostrada.

2. ANFOTERICINAS:

- Anfotericina Liposomal 3mg/kg/día

3. EQUINOCANDINAS:

- CASPOFUNGINA: 70 mg/d (dosis de carga primer día) seguido de 50 mg/d (dosis de mantenimiento).
- ANIDULAFUNGINA: 200 mg/d (dosis de carga primer día) seguido de 100 mg/d (dosis de mantenimiento).

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

- 3.1.1 Determinar factores de riesgo asociados a candidiasis profunda en los pacientes pediátricos ingresados al Hospital Roosevelt durante el 2012

3.2 ESPECIFICOS

- 3.2.1 Determinar el riesgo de de desarrollar candidiasis profundas por los siguientes factores:
- + Uso previo de antibióticos
 - + Uso de catéteres vasculares profundos
 - + Uso de nutrición parenteral
 - + Pacientes con antecedente de cirugía abdominal
 - + Pacientes con antecedente de trombocitopenia
- 3.2.2 Establecer la prevalencia de infecciones profundas por *Candida spp* en el 2012 en pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt.
- 3.2.3 Identificar las especies de *Candida* más frecuentemente asociadas a infecciones profundas.
- 3.2.4 Determinar el riesgo de morir en pacientes que padecieron una infección profunda por *Cándida spp*.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio retrospectivo observacional analítico de casos y controles

4.2 Población

Paciente pediátrico \leq 15 años

4.3 Muestra

Se incluyeron el total de pacientes menores de 15 años de vida que fueron evaluados en el hospital Roosevelt con aislamiento de *Candida spp.* de sitio estéril del 1 de enero al 31 de diciembre del 2012.

4.4 Criterios de Inclusión

4.4.1 CASOS:

- Paciente menor de 15 años de edad cumplidos con cualquier patología de base
- Que ingresó a algún servicio pediátrico del hospital Roosevelt (Encamamiento, áreas críticas del área de pediatría y neonatos)
- Que durante su estancia hospitalaria se aisló *Candida spp.* de cualquier muestra estéril (Hemocultivo, líquidos corporales –Excepto orina-, Biopsia de tejidos).

4.4.2 CONTROLES:

- Paciente que se pareo con un CASO, por servicio de hospitalización, patología de base, edad y sexo similar al paciente caso.
- Que durante su estancia hospitalaria NO se aisló *Candida spp.* de ninguna muestra estéril (Hemocultivo, líquidos corporales –Excepto orina-, Biopsia de tejidos).
- En quién se aisló alguna bacteria patógena de una muestra de cultivo similar a la obtenida en su paciente CASO correspondiente.

4.5 Criterios de Exclusión

Si su expediente clínico no apareció o estaba incompleto en el archivo, que pudiera interferir con la obtención de los datos solicitados.

4.6 Procedimiento

Se solicitó al área de microbiología del Hospital Roosevelt, un listado de todos los cultivos obtenidos con *Cándida spp.* de sitios estériles (hemocultivos, líquidos corporales: Líquido cefalorraquídeo, peritoneal, pleural y Biopsia de tejidos) de todos los pacientes menores de 15 años, ingresados durante el 1 de enero al 31 de diciembre del 2012 a los servicios de pediatría. Posteriormente se revisó cada expediente clínico, anotando en una ficha de recolección de datos (ver anexo) datos generales de los pacientes y los factores de riesgo que se estaban estudiando a partir de la fecha de obtención del cultivo hacia atrás. (Presencia, tiempo y tipo de acceso vascular profundo; presencia de trombocitopenia y el valor de la misma; uso de antibióticos y tiempo de los mismos: Vancomicina, Imipenem/meropenem, Tigeciclina, Piperacilina-tazobactam, Quinolonas y otros; antecedente de cirugía abdominal; uso y tiempo de uso de nutrición parenteral total), y algunos otros datos, como la realización de ecocardiograma y el resultado del mismo y el resultado final del paciente (Egreso vivo, fallecido, etc). Se revisó posteriormente base de datos computarizada de pacientes ingresados del 1 de enero al 31 de diciembre 2012 de Infectología Pediátrica del Hospital Roosevelt para encontrar los controles, realizando el pareo por cada caso un control de la siguiente forma:

- + Por servicio de hospitalización
- + Por patología de base
- + Por rango de edad (< 28 días, 29 días<1 año, 1año < 5 años, 5 años <10 años y mayor de 10 años)
- + Por género

El primer paciente que coincidiera con la mayoría estos datos, se corroboraba en base de datos computarizada del laboratorio de microbiología del hospital que efectivamente no tuviera ningún cultivo positivo a *Cándida spp.* y que tuviera un cultivo positivo a una bacteria patógena similar al cultivo del caso con el que se estaba comparando, si no, se proseguía con el siguiente paciente de la base de datos, hasta obtener el que coincidiera más con el caso, y se obtenía una copia del cultivo correspondiente en laboratorio de microbiología, se revisaba el expediente de la misma forma y se llenaba la misma ficha recolectora de datos.

4.7 Análisis estadístico

Se realizaron tabulaciones en Excel tanto para casos y controles con los respectivos datos generales y factores de riesgo que se pretendían estudiar y tablas para describir el tipo de Cándida y su respectiva sensibilidad al tratamiento.

Posteriormente se realizaron las respectivas tablas 2x2 para poder realizar medidas de asociación: Odd Ratio (OR: Odds de exposición de los casos/Odds de exposición de los controles) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% y medidas de impacto: Proporción de riesgo atribuible en los expuestos (FEe) y formula de probabilidad para facilitar la interpretación. Se obtuvieron la prevalencia, incidencia y tasa de letalidad.

4.8 Aspectos éticos

El estudio se realizó utilizando únicamente base de datos del hospital Roosevelt, tanto del área clínica como del laboratorio de microbiología. No se recibió ninguna ayuda financiera.

4.9 Variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento.	Años	Escala numérica
Sexo	Diferencias geno y fenotípicas que diferencian al ser humano en hombre y mujer	Masculino Femenino	Escala Nominal
Prevalencia	Mide la proporción de personas que en un área determinada y periodo de tiempo establecidos sufren una determinada enfermedad (Casos presentes y casos nuevos)	Cantidad de pacientes con candidemia/ Total de pacientes ingresados en el mismo periodo.	Escala numérica
Caso	Sujeto (u otras entidades) caracterizado por presentar el desenlace, enfermedad o variable dependiente que se desea estudiar	Paciente en el que se documenta una candidiasis profunda por medio de un cultivo positivo (sangre, Líquidos corporales, excepto orina. Bx. De tejidos)	Escala Nominal
Control	Individuo libre de enfermedad	Paciente en el que NO se documenta una candidiasis profunda.	Escala Nominal

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Candidiasis profunda	Infecciones causadas por <i>Candida</i> spp, que engloban las infecciones que afectan órganos, mucosa gastrointestinal y torrente sanguíneo. (Muestras de sitios estériles)	Paciente con cultivo positivo para <i>Candida</i> spp. Obtenido en uno de los siguientes sitios sangre, líquido pleural, cefaloraquideo, peritoneal o pericardico, Biopsias de tejidos, exudado de cavidades o abscesos obtenidas por un procedimiento estéril	Escala Nominal
Factor de riesgo	Circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Acceso vascular profundo - Uso de antibióticos - Trombocitopenia - Antecedente de Cirugía abdominal - Uso de Nutrición parenteral (previos a presentar un cultivo positivo: <i>Candida</i> spp. para los CASOS y cualquier otra bacteria considerada infecciosa en los CONTROLES)	Escala nominal
Acceso vascular profundo	Inserción de un tubo plástico estéril delgado y flexible, o sea un catéter dentro de un vaso sanguíneo profundo (arterial o venoso) para proveer un método efectivo para sacar sangre o para entregar medicamentos y elementos nutritivos al torrente sanguíneo de un paciente durante un tiempo determinado	Presencia de uno o varios catéteres venosos o arteriales colocados en una vena o arteria profunda dentro del mes previo a la presentación del cultivo positivo.	Escala Nominal
Uso de antibióticos	Sustancias producidas por un microorganismo o sintéticas que tienen la capacidad de destruir o inhibir el crecimiento de las bacterias.	Uso de antibióticos dentro del mes previo de presentar el cultivo positivo. (Se incluirán los siguientes: Glucopeptidos, Carbapenems, Quinolonas, Tetraciclinas, penicilinas, macrólidos.	Escala Nominal

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Trombocitopenia	Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.	Conteo de plaquetas por debajo de 150,000 dentro de la semana previa a presentar el cultivo positivo.	Escala nominal
Uso de Nutrición parenteral	Consiste en la administración de nutrientes por vía venosa a través de catéteres específicos, para cubrir las necesidades energéticas y mantener un estado nutricional adecuado en aquellos pacientes en los que la vía enteral es inadecuada, insuficiente o está contraindicada.	Uso de Nutrición parenteral a través de un catéter central dentro del mes previo a la presentación de un cultivo positivo.	Escala nominal
Cirugía Abdominal	Procedimiento quirúrgico que abarca las operaciones del aparato digestivo: incluyendo el tracto gastrointestinal y el sistema hepato-bilio-pancreático.	Cirugía que involucre el tracto gastrointestinal realizada dentro de los 30 días previos al cultivo positivo	Escala nominal
Tasa de Letalidad	Proporción de personas que mueren por una <u>enfermedad</u> entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados	No. De muertes atribuibles a la infección profunda por <i>Candida</i> spp. durante el 2012/No. De pacientes que padecieron infección profunda por <i>Cándida</i> spp. durante el 2012	Escala numérica

V. RESULTADOS

Presentamos a continuación los resultados obtenidos, presentando en primer lugar datos generales descriptivos de nuestros pacientes, y posteriormente los factores que considerábamos predictivos para tener una infección invasiva por *Cándida spp.* Tomando en consideración que nuestra muestra de Casos (pacientes pediátricos que presentaron un cultivo con *Cándida spp.* en un sitio estéril) fue de **38** durante todo el año 2012, y se equipararon por servicio de encamamiento, sexo, edad y diagnósticos similares de ingreso con **38** pacientes controles (que no se aisló durante todo el ingreso un cultivo para *Cándida spp.*, pero **si** un cultivo positivo a alguna bacteria patógena de una muestra de cultivo similar a la obtenida en el paciente CASO).

Podemos observar a continuación que más de la mitad de nuestros pacientes son de sexo masculino, que dos terceras partes son menores de 1 año de vida, siendo la cuarta parte del total pacientes neonatos y de estos 44% prematuros (ver tablas 1, 2 y 3). Aproximadamente tres cuartas partes corresponden a pacientes ingresados a áreas críticas (tanto pediátricas como neonatales) como lo detallamos en las Tabla 4.

TABLA 1
DISTRIBUCIÓN POR SEXO
(Frecuencias y porcentajes)

SEXO	CASOS	CONTROLES
Masculino	21(55%)	22 (58%)
Femenino	17(45%)	16(42%)
TOTAL	38 (100%)	38 (100%)

TABLA 2
DISTRIBUCIÓN POR EDADES
(Frecuencias y porcentajes)

EDAD	CASOS	CONTROLES
< 1 mes	9(24%)	9(24%)
1 mes-1 año	16(42%)	16(42%)
1 año-5 años	4(10.5%)	3(8%)
5 años-10 años	5(13%)	4(10%)
> 10 años	4(10.5%)	6(16%)
TOTAL	38(100%)	38(100%)

TABLA 3
DISTRIBUCIÓN POR EDAD GESTACIONAL Y PESO DE LOS
PACIENTES PREMATUROS
(Frecuencias)

CASOS		CONTROLES	
Edad gestacional	Peso	Edad gestacional	Peso
34 semanas	1.3 kg	33 semanas	1.3 kg
35 semanas	1.3 kg	35 semanas	1.5 kg
36 semanas	1.8 kg	35 semanas	1.7 kg
36 semanas	1.5 kg	36 semanas	1.6 kg

TABLA 4
DISTRIBUCIÓN POR SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN
(Frecuencias y porcentajes)

SERVICIO	CASOS	CONTROLES
Área Crítica Pediátrica (UCIM,UCIP)	21(55%)	20(53%)
Encamamiento y especialidades pediátricas (Nefro, Hemato, Ortopedia, CP, 4to piso, Infantes)	6(16%)	6(16%)
Área Crítica Neonatal (AR, UCINE)	7(18.5%)	8(21%)
Encamamiento neonatal (Canguros, aislamiento, área general)	4(10.5%)	4(10%)
TOTAL	38(100%)	38(100%)

Enlistamos posteriormente las patologías de base en donde encontramos que la más repetida es la Laparotomía exploradora con un 25%, siguiendo la Neumonía adquirida en la comunidad y la Prematurez con un 10% cada una. Se puede observar en la tabla 5 el listado completo de patologías, y la similitud entre casos y controles.

TABLA 5
DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍA
(Frecuencias)

PATOLOGÍAS	CASOS	CONTROLES
Osteomielitis	2	2
ERC V	2	3
Post LPE	10	9
Neumonía Nosocomial	2	2
TCE	3	3
VIH	1	1
Choque séptico	2	2
Neumonía neonatal	1	2
Prematurez	4	4
Sepsis neonatal	3	3
Hemorragia tardía del RN	1	1
Sospecha de NEC	1	0
Enfermedad de Nieman Pick	1	0
Diabetes Mellitus	0	1
Sx. Convulsivo	0	1
NAC	4	3
Absceso cerebral	1	1
TOTAL	38	38

El 76% de los cultivos positivos se obtuvieron de hemocultivos, el 10% para cultivos de líquidos peritoneales, y el resto para cultivos de líquido cefalorraquídeo, biopsia de hueso y drenaje de un absceso cerebral, como lo muestra la Tabla 6.

TABLA 6
DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE MUESTRA
(Frecuencias)

TIPO DE MUESTRA	CASOS	CONTROLES
Sangre	29	29
LCR	2	3
Líquido peritoneal	4	4
Hueso	2	2
Absceso Cerebral	1	0
TOTAL	38	38

Respecto a la especie de *Cándida* aislada con mayor frecuencia, se encontró que el 73% corresponde a *C. albicans*, el 18% a *C. parapsilosis* y el 3% para cada una de las siguientes *C. pelliculosa*, *C. guilliermondi* y *C. tropicales*, encontrando en la Tabla 7 la distribución de las mismas por tipo de muestra de donde se obtuvieron. Mencionando que el 100% de todas las *Cándidas* aisladas son sensibles a la Anfotericina B, Flucitosina, Fluconazol y Voriconazol.

TABLA 7
MICROORGANISMOS FUNGICOS OBTENIDOS POR CULTIVO
EN LOS CASOS
(Frecuencias y porcentajes)

Microorganismo	Hemocultivo	LCR	Liq. Peritoneal	Hueso	TOTAL
<i>C. albicans</i>	21(72.5%)	3(100%)	2(50%)	2(100%)	28(73%)
<i>c. parapsilosis</i>	5(17%)	-	2(50%)	-	7(18%)
<i>C. pelliculosa</i>	1(3.5%)	-	-	-	1(3%)
<i>C. guilliermondi</i>	1(3.5%)	-	-	-	1(3%)
<i>C. tropicales</i>	1(3.5%)	-	-	-	1(3%)
TOTAL	29(100%)	3(100%)	4(100%)	2(100%)	38(100%)

En nuestro grupo control el 16% de las bacterias aisladas son gram positivas, el 3% correspondiente a *M. avium* y el restante 81% correspondiente a bacterias gram negativas. Ocupando *A. baumani complex* un lugar predominante con un 26% del total de los aislamientos, seguido por *Pseudomonas spp* con el 20% y *K. pneumoniae* con el 18%. Puede observar en la tabla 8 el resto de los aislamientos por tipo de muestra.

TABLA 8
MICROORGANISMOS BACTERIANOS OBTENIDOS POR CULTIVO
EN LOS CONTROLES
(Frecuencias y porcentajes)

Microorganismo	Hemocultivo	LCR	Liq. Peritoneal	Hueso	TOTAL
<i>P. putida</i>	2(7%)	-	-	-	2(5%)
<i>P. aeruginosa</i>	2(7%)	1(33%)	1(25%)	2(100%)	6(15%)
<i>B. cepacia</i>	2(7%)	-	-	-	2(5%)
<i>K. pneumoniae</i>	7(25%)	-	-	-	7(18%)
<i>S. aureus</i>	4(14%)	-	-	-	4(10%)
<i>A. Baumann</i>	8(28%)	2(67%)	-	-	10(26%)
<i>S. marcescens</i>	-	-	1(25%)	-	1(3%)
<i>E. coli</i>	-	-	1(25%)	-	1(3%)
<i>E. fecales</i>	1(3%)	-	-	-	1(3%)
<i>S. malthofila</i>	1(3%)	-	-	-	1(3%)
<i>S. agalactiae</i>	1(3%)	-	-	-	1(3%)
<i>E. aerogenes</i>	1(3%)	-	-	-	1(3%)
<i>M. avium</i>	-	-	1(25%)	-	1(3%)
TOTAL	29(100%)	3(100%)	4(100%)	2(100%)	38(100%)

Continuaremos presentando en tablas, las características que se habían descrito como factores de riesgo para presentar Candidiasis profunda, recordando que nuestra comparación se realizó con otros pacientes con similares características y que presentaban una infección bacteriana (pero ausencia de infección por *Cándida* spp.)

Se realizaron tablas de 2x2, realizando Odds ratio (OR) y su respectivo intervalo de confianza de 95% de confiabilidad y para entender mejor la interpretación se utilizó la fórmula de probabilidad y en algunos casos se realizó también proporción de riesgo atribuible en los expuestos.

La variable trombocitopenia se definió como un conteo inferior a 150,000, en algún hemograma obtenido durante la semana previa a obtener el cultivo positivo como podemos observarlo en la tabla 9, en la que además detallamos por intervalos los conteos específicos de plaquetas. Siendo este un factor protector al encontrarse por debajo de la unidad el OR, podemos indicar que los pacientes con candidiasis profunda tienen un 62% menos de chance de presentar trombocitopenia respecto a los pacientes con una infección bacteriana profunda. Siendo la asociación estadísticamente significativa.

**TABLA 9
CONTEO DE PLAQUETAS
(Frecuencias)**

CONTEO DE PLAQUETAS	CASOS	CONTROLES
> 150,000	23	14
100-150,000	9	10
50-100,000	4	9
< 50,000	2	5
TOTAL	38	38

Odds Ratio	IC 95%
0.38	0.15-0.96

La variable acceso vascular profundo, se definió como la presencia de un catéter central arterial o venoso dentro del mes previo a la presencia del cultivo positivo, en el cual observamos que la presencia del mismo como factor de riesgo para candidiasis profunda nos arroja un OR de 1, lo que hace que no exista esta relación (Ya que es lo mismo decir que la candidiasis profunda aparecerá tantas veces como este un catéter central, como cuando no lo este) (Ver Tabla 10)

**TABLA 10
ACCESO VASCULAR PROFUNDO
(Frecuencias)**

ACCESO VASCULAR	CASOS	CONTROLES
Venoso	33	27
Arterial	0	0
Ambos	2	8
Ninguno	3	3
TOTAL	38	38

Odds Ratio	IC 95%
1	0.19-5.30

Se pudo observar que la permanencia de catéteres centrales en el 46% fue mayor a 10 días, (ver tabla 11) lo que nos arroja un OR de 0.79 por lo que sería un factor protector, PERO no tiene significancia estadística.

TABLA 11
DURACIÓN EN DIAS DE LA PERMANENCIA
DE UN CATETER PROFUNDO
(Frecuencias)

DURACION DE CATETER	CASOS	CONTROLES
< 5 días	4	4
5-10 días	15	13
>10 días	16	18
TOTAL	35	35

Odds Ratio uso de catéter > 10 días	IC 95%
0.79	0.31-2.03

El uso de nutrición parenteral (APT), se definió como el uso de la misma a través de un catéter central dentro del mes previo al cultivo positivo, obteniendo que existe un 52.6% de probabilidad de que un paciente con candidiasis profunda este asociado al uso de nutrición parenteral, esta probabilidad aumenta a un 68% cuando la APT se ha utilizado por más de 7 días, pero ambos resultados no tiene significancia estadística. Se atribuye que en los pacientes que usaron APT, el 10% de las infecciones por Cándida spp. se asociaron al uso de la misma, este porcentaje aumenta al 52% de infecciones cuando la APT se utilizo por más de 7 días. (ver tabla 12y13)

TABLA 12
UTILIZACION DE NUTRICIÓN PARENTERAL
(Frecuencias)

USO DE APT	CASOS	CONTROLES
SI	16	15
NO	22	23
TOTAL	38	38

Odds Ratio	IC 95%	FEE
1.11	0.45-2.78	9.9%

TABLA 13
DURACIÓN EN DIAS DE LA UTILIZACIÓN
DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL
(Frecuencias)

DURACION DE APT	CASOS	CONTROLES
< 7 días	1	6
7-14 días	7	5
> 14 días	8	4
TOTAL	16	15

Odds Ratio Uso de APT>7 días	IC 95%	FEE
2.10	0.78-5.66	52%

En cuanto al antecedente de cirugía abdominal previó al cultivo positivo se obtuvo un 52.6% de probabilidad de que un paciente con candidiasis profunda este asociado a este antecedente lo cual no tiene significancia estadística. Se atribuye que en los pacientes con antecedente de cirugía abdominal, el 10% de las infecciones por *Cándida spp.* se asociaron a este antecedente. (ver tabla 14)

TABLA 14
ANTECEDENTE DE CIRUGIA ABDOMINAL
(Frecuencias)

CIRUGIA ABDOMINAL	CASOS	CONTROLES
SI	16	15
NO	22	23
TOTAL	38	38

Odds Ratio	IC 95%	FEE
1.11	0.45-2.78	9.9%

Respecto a los antibióticos usados durante el mes previo a la obtención del cultivo positivo para *Cándida spp.* presentamos el listado en la tabla 15, en la cual observamos que los más utilizados fueron la vancomicina y los carbapenémicos en aproximadamente la mitad de los pacientes, seguido por el uso de piperacilina-tazobactam y otras penicilinas y cefalosporinas en un 25% aproximadamente.

TABLA 15
LISTADO DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS PREVIO AL CULTIVO POSITIVO
(Frecuencias)

ANTIBIÓTICOS	CASOS	CONTROLES
Vancomicina	20	23
Carbapenems	19	14
Tigeciclina	2	3
Ciprofloxacina	0	0
Piperacilina-tazoactam	12	15
Penicilinas y cefalosporinas	11	15
Aminoglicosidos	9	9
Lincosamidas	0	1
Anfotericina B	0	3
Metronidazol	1	3
Linezolid	1	0
Fosfomicina	1	0
Ganciclovir	1	0
TMP-SMX	1	0
TOTAL	78	86

En cuanto a la utilización de vancomicina durante más de 7 días, previo a la presentación de un cultivo positivo para *Cándida* spp. se obtuvo un 71% de probabilidad de que un paciente con candidiasis profunda este asociado a este hecho, pero NO tiene significancia estadística al incluir su intervalo de confianza del 95% la unidad. Se atribuye que en los pacientes con utilización de vancomicina por más de 7 días, el 59% de las infecciones por *Cándida* spp. se asociaron a este hecho. (ver tabla 16)

TABLA 16
DURACIÓN EN DIAS DE LA UTILIZACIÓN
DE VANCOMICINA PREVIO AL CULTIVO POSITIVO
(Frecuencias)

Tiempo de uso: Vancomicina	CASOS	CONTROLES
< 7 días	8	17
7-14 días	9	5
> 14 días	3	1
TOTAL	20	23

Odds Ratio Uso de ATB>7 días	IC 95%	FEE
2.46	0.81-7.46	59%

En relación a la utilización de carbapenems (Imipenem y Meropenem) durante más de 7 días, previo a la presentación de un cultivo positivo para *Cándida* spp. se obtuvo un 78% de probabilidad de que un paciente con candidiasis profunda este asociado a este hecho, evento que si tiene significancia estadística. Se atribuye que en los pacientes con utilización de carbapenems por más de 7 días, el 71% de las infecciones por *Cándida* spp. se asociaron a este hecho. (ver tabla 17)

TABLA 17
DURACIÓN EN DIAS DE LA UTILIZACIÓN DE CARBAPENEMS
(Imipenem-Meropenem) PREVIO AL CULTIVO POSITIVO
(Frecuencias)

Tiempo de uso: Carbapenems	CASOS	CONTROLES
< 7 días	4	8
7-14 días	9	5
> 14 días	6	1
TOTAL	19	14

Odds Ratio Uso de ATB>7 días	IC 95%	FEE
3.48	1.17-10.32	59%

Con respecto a la utilización de Tigeciclina, Piperacilina-tazobactam y otras penicilinas y cefalosporinas previo a la presentación de un cultivo positivo para *Cándida* spp. se obtuvieron OR de 0.65, 0.71 y 0.62 respectivamente lo que sugeriría que son factores protectores; pero ninguno es estadísticamente significativo. (ver tablas 18,19 y 20)

TABLA 18
DURACIÓN EN DIAS DE LA UTILIZACIÓN
DE TIGECICLINA PREVIO AL CULTIVO POSITIVO
(Frecuencias)

Tiempo de uso: Tigeciclina	CASOS	CONTROLES
< 7 días	0	2
7-14 días	1	1
> 14 días	1	0
TOTAL	2	3

Odds Ratio	IC 95%
0.65	0.10-4.12

TABLA 19
DURACIÓN EN DIAS DE LA UTILIZACIÓN
DE PIPERACILINA-TAZPBACTAM PREVIO AL CULTIVO POSITIVO
(Frecuencias)

Tiempo de uso: Piptazo	CASOS	CONTROLES
< 7 días	6	11
7-14 días	6	4
> 14 días	0	0
TOTAL	12	15

Odds Ratio	IC 95%
0.71	0.27-1.82

TABLA 20
DURACIÓN EN DIAS DE LA UTILIZACIÓN DE PENICILINAS Y CEFALOSPORINA
(Ampicilina, Penicilina G, Cefotaxima, Ceftriaxone,)
PREVIO AL CULTIVO POSITIVO
(Frecuencias)

Tiempo de uso: Penicilinas y Cefalosporinas	CASOS	CONTROLES
< 7 días	5	10
7-14 días	6	4
> 14 días	0	1
TOTAL	11	15

Odds Ratio	IC 95%
0.62	0.24-1.62

En todo seguimiento de pacientes con candidiasis profundas, guías internacionales de manejo sugieren realizar un ecocardiograma como parte del control de seguimiento, razón por la que se decidió observar con que frecuencia se solicitaba este procedimiento y el resultado del mismo. Obteniendo resultados interesantes como podemos ver en las tablas 21 y 22. En primer lugar solo se solicitaron 47% de los Ecocardiogramas que se debían haber solicitado y de estos el 17% presentaron endocarditis, un 39% anomalías cardíacas estructurales y el restante 44% normales.

TABLA 21
REALIZACIÓN DE ECOCARDIOGRAMA AL OBTENER
RESULTADOS DE CULTIVOS POSITIVOS
(Frecuencias)

ECOCARDIOGRAMA	CASOS	CONTROLES
SI	18	10
NO	20	28
TOTAL	38	38

TABLA 22
RESULTADOS OBTENIDOS DEL ECOCARDIOGRAMA
(Frecuencias)

RESULTADOS DE ECOS	CASOS	CONTROLES
Endocarditis	3	1
CCA	4	0
Ins. Tricuspeida	2	0
Hipertrofia ventricular izq	1	0
Miocarditis dilatada	0	1
Normales	8	8
TOTAL	18	10

En relación al resultado final de los pacientes, observamos que el 60% de los pacientes con candidiasis profunda egresaron finalmente, comparado con un 50% de los pacientes controles (o sea que presentaban una infección bacteriana), se desconoce el resultado final de los pacientes egresados contraindicadamente y del paciente contrareferido. Y para realizar nuestras tasas de letalidad se tomaron en cuenta los pacientes fallecidos en el hospital. Lo que nos indica que de los pacientes con infecciones profundas por *Cándida spp.* fallecieron el 31.6% y de los pacientes con infecciones profundas por bacterias fallecieron el 42.1%.

TABLA 23
RESULTADO FINAL DE LOS PACIENTES
(Frecuencias)

RESULTADO FINAL	CASOS	CONTROLES
Egresados	23	19
Fallecidos	12	16
Contrareferido	1	0
Egresos contraindicados	2	3
TOTAL	38	38

Tasa de letalidad por Cándida:	31.60%
Tasa de letalidad por Bacterias	42.10%

Para un total de ingresos que proporcione Registro y Estadística del hospital Roosevelt durante el 2012 de 8786 pacientes al área de pediatría, se puede determinar una incidencia de 4 pacientes con Candidiasis profunda por cada 1000 ingresos al área de pediatría y neonatología y una prevalencia similar con 4.55 pacientes por cada 1000 ingresos durante el 2012.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La fungemia ha cobrado una importancia relevante dentro de las infecciones nosocomiales⁽⁸⁾ y se produce con más frecuencia en nuestros hospitales, pero en nuestro medio teníamos muy pocos datos en relación a esta infección. *Cándida spp* es la más frecuente, por lo que la candidiasis profunda fue el tema a investigar. Pretendíamos conocer y describir el tipo de paciente que las presentan, así como las especies mayormente vinculadas, su prevalencia, así como su letalidad. Hemos notado que la mayoría de la literatura que habla sobre infecciones fúngicas enlista una serie de factores de riesgo ^(1,12), pero, ¿serán realmente estos factores, muchos de ellos procedimientos invasivos, predictores de SOLAMENTE infecciones fúngicas? O ¿son factores que por si mismos, pueden favorecer la infección por cualquier agente infeccioso (o sea bacterias y micobacterias)? Interrogantes que nos llevaron a plantear nuestro estudio observacional, retrospectivo de casos y controles para determinar el riesgo asociado a candidiasis profunda en los pacientes pediátricos ingresados al Hospital Roosevelt durante el 2012. Utilizamos para el mismo, los factores que la literatura señala como predominante y los comparamos en pacientes enfermos con similar edad, sexo, patología de base y servicio de hospitalización (para tratar de que tuvieran la misma gravedad); nuestros CASOS con un cultivo de sitio estéril positivo a alguna especie de *Cándida*, y nuestros CONTROLES con un cultivo de igual sitio al encontrado en el caso negativo para *Cándida*, pero positivo para cualquier otro agente considerado infeccioso.

Encontramos que la mayor parte de nuestros pacientes con candidiasis profunda son menores de un año (66%) y de estos el 33% neonatos, solo el 25% NO provenía de áreas críticas, datos que coinciden con las presentadas por otros países ^(7,11). El sexo masculino dominó con el 55% de los casos.

Respecto a la especie de *Cándida* más aislada el 73% correspondía a *C. albicans* esto contrastando con otros estudios en el que las especies NO *albicans* son la mayoría (7,8,11). Encontramos también que el 100% de las *Cándidas* aisladas son sensibles a Anfotericina B, fluconazol, voriconazol y flucitosina. Coincidimos con otros estudios que el sitio donde mayormente se aíslan es en sangre en un 76%^(7,8,11).

En relación a la presencia de trombocitopenia como un factor predictivo de Candidiasis profunda, encontramos una relación inversa, ya que lo encontramos como un factor protector, siendo estadísticamente significativo. Incluso observando solamente la tabla de comparación entre casos (Infectados por Cándida) y controles (Infectados por bacterias) encontramos que hay más trombocitopenia en estos últimos que en los Casos.

Respecto a la presencia de catéteres profundos encontramos nulidad en la asociación de riesgo. Y con el uso de nutrición parenteral por más de 7 días un chance de 2.1 veces más en pacientes con candidiasis profunda que en pacientes con infección bacteriana, aunque estadísticamente NO es significativo.

En cuanto al antecedente de cirugía abdominal, encontramos que la razón entre la presencia de este antecedente versus el no tenerlo, es 1.11 veces mayor en los pacientes con candidiasis profunda en comparación con los pacientes con infecciones bacterianas profundas, esta asociación tampoco es estadísticamente significativa

Otro de los factores estudiados fue el uso de antibióticos, que se analizó cada uno en relación con la candidiasis profunda. Encontrando que el uso de vancomicina por más de 7 días versus el no uso o usarlo por menos de 7 días era 2.46 veces mayor en los pacientes con candidiasis profunda en comparación con los pacientes con infecciones bacterianas. De la misma forma el uso de carbapenems 3.5 veces mayor en los pacientes con Candidiasis que en los pacientes con infecciones bacterianas, siendo esta última asociación estadísticamente significativa. Esto tiene importancia clínica, ya que no es solo el uso del antibiótico el que se relaciona con el riesgo, es su uso por más de 7 días.

No se utilizó en ningún caso ni control Quinolonas ni Polimixina B, por lo que no se analiza y el uso de Tigeciclina, Piperacilina-tazobactam y otras penicilinas y cefalosporinas no aportaron datos de asociación de riesgo ni con significancia estadística.

Como parte del seguimiento, se quiso evaluar la frecuencia con la que se realizaba un ecocardiograma a pacientes con candidiasis profunda, sorprendiéndonos el resultado, ya que en menos de la mitad de los casos este estudio se realizó (47%), y en los que se hizo el Ecocardiograma el 44% estaban normales y en el 17% se documentó endocarditis.

Dentro de las limitantes del estudio, encontramos la dificultad para conseguir los expedientes clínicos en el archivo de registro del Hospital, que se tuvieron que pedir hasta en 3 o 4 oportunidades porque no aparecían al inicio, y al final sí. Encontramos también la dificultad de coincidir en el 100% de los aspectos de selección, como por ejemplo el diagnóstico de base en el que entre los casos hay un paciente con Síndrome de Nieman Pick, para el cual no se encontró un control con similar diagnóstico y un caso se sospecha de enterocolitis necrotizante que su control coincidiera con todas sus características.

Y ante estos hallazgos surgen más interrogantes, y la posibilidad de realizar más estudios en nuestro medio, como el de caracterizar mejor el grupo correspondiente a neonatos, el ¿por qué en nuestro medio la especie *albicans* es la más frecuente, cuando tanto en Estados Unidos, Europa, e incluso algunos países de América la especies no *albicans* están dominando, se deberá a nuestro exagerado uso de anfotericina B sobre el fluconazol. ¿Qué porcentaje de nuestros pacientes estaba colonizado previamente con *cándida*?

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 La incidencia de infecciones profundas por *Cándida* spp (1.48 por cada 100 ingresados), es similar a la reportada en otros países, así como la tasa de letalidad (31.5%).

6.1.2 El perfil del paciente con candidiasis profunda en nuestro estudio paciente menor de un año, proveniente de un área crítica, hombre o mujer sin mucha diferencia.

6.1.3 *C. albicans* es la especie aislada en el 73% de los casos, siendo todas las especies de *Cándida* sensibles a Fluconazol, Anfotericina B, Flucitosina y Voriconazol. Encontrando además que el 76% de los aislamientos corresponde a hemocultivo.

6.1.4 La presencia de trombocitopenia en nuestro estudio NO fue un factor predictivo para presentar Candidiasis profunda.

6.1.5 Dentro de los factores predictores para presentar Candidiasis profunda con significancia estadísticamente únicamente encontramos el uso de carbapenems por más de 7 días, y aunque no son significativos estadísticamente, podrían tener alguna importancia clínica para los lectores, el uso de Vancomicina por más de 7 días (OR:2.46) y el uso de APT por más de 7 días(OR: 2.1) y el antecedente de cirugía abdominal (OR: 1.1).

6.1.6 En nuestro estudio, a menos de la mitad de los pacientes se les realizó un Ecocardiograma y de estos en el 17% se documento endocarditis.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Para nuestro hospital y las áreas clínicas que manejan antimicóticos ser juiciosos a la hora de su administración para evitar la aparición de cepas resistentes, ya que aun no existen en nuestro medio.

6.2.2 Tomar especial precaución en nuestros pacientes menores de un año que ameritan ingreso a áreas críticas en el manejo adecuado de antibióticos y por el tiempo adecuado según guías internacionales para disminuir el riesgo de infección invasiva por *Cándida* spp.

6.2.3 Que el área de enfermedades infecciosas del hospital monitorice frecuente las sensibilidades a los antimicóticos, para encontrar resistencias.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bicanic TA, Harrison TS. "Infecciones micóticas sistémicas". *Intramed Medicine* 2014, 42:1
2. Blanco, CA y MC Riera. "Candidemia y candidiasis diseminada en pacientes No neutropénicos". *Protocolo Unidad de Infecciosas Hospital Son Dureta*. 2009; 1-15
3. Camps, IR, Cuenca, ME et al. "Fundación SEIMC-GESIDA Protocolo Estudio CANDIPOP" España, 2010; 1-37
4. Enache-Angoulvant, A. "Reglas de interpretación de las infecciones por *Candida*". *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007; 41 (4): 587-93
5. Figueras CA, Díaz CH, García JJ, et al. "Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva". *An Pediatr (Barc)*. 2011; 10.106; 1-17.
6. Gordillo Mata, María Remei. Sección de microbiología Hospital Roosevelt. Aislamientos de especies de *Candida* Sp. De enero-junio de 2012.
7. Izquierdo, G. Santolaya ME. "Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención." Versión impresa ISSN 0716-1018. *Rev. Chil. Infectol*. 2014; (31)1:73-83
8. Martinez-Velasquez M., Resendiz-Sánchez J. et. al. "Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México". *Med Int Méx* 2014;30:121-132.
9. Pappas, PG, Kauffman CA, Andes D. et al "Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases (CID)* 2009; 48:503–35
10. Sánchez, J R y J J Morales. "Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. en niños". *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2007; 64; 91-98.
11. Steinbach, WJ; Roilides, EM. et. al. "Results from a Prospective, International, Epidemiologic study of Invasive Candidiasis in Children and Neonates." *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012, (31)12: 1252-1257.
12. Vizzuett-Martínez, Raul. Aguilar-Lucio, Alma. et. al. "Infecciones nosocomiales asociadas con procedimientos invasivos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de un hospital del tercer nivel". *Rev Esp Méd Quir* 2014;19:12-16.
13. Villar, Julia, Amalia del Palacio. et. al. "Epidemiología de las Candidiasis Invasoras en población Pediátrica y Adulta". *Rev Iberoam Micol*, 2009; 26(1): 2-7

VIII. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CULTIVO POSITIVO: _____

SITIO: Hemocultivo L. Pleural L. peritoneal LCR

Biopsia _____

REGISTRO CLINICO: _____ **FECHA** ____/____/2012

GÉNERO : Femenino Masculino **EDAD:** _____

SERVICIO: _____ **FECHA NAC:** ____/____/____

ENFERMEDAD DE BASE: _____

CONTEO DE PLAQUETAS:

<50,000 50,000-100,000 100,000-150,000 >150,000

ACCESO VASCULAR PROFUNDO:

VENOSO SI NO LOCALIZACION _____ TIEMPO: _____

ARTERIAL SI NO LOCALIZACION _____ TIEMPO: _____

ANTECEDENTE DE CIRUGIA ABDOMINAL:

SI NO FECHA: _____

ANTIBIOTICOS:

VANCOMICINA SI NO TIEMPO _____

IMIPENEM/MEROPENEM SI NO TIEMPO _____

TIGECICLINA SI NO TIEMPO _____

OTRO: _____ SI NO TIEMPO _____

USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL:

SI NO TIEMPO _____

ECOCARDIOGRAMA:

SI NO FECHA: ____/____/____, RESULTADO: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "RIESGO DE CANDIDIASIS PROFUNDAS EN NIÑOS INGRESADOS" 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 lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.