

TRABAJOS ORIGINALES

Características Clínicas y Epidemiológicas de la Candidiasis Nosocomial del Torrente sanguíneo en el Instituto Nacional de Salud del Niño.

Clinical and epidemiological characteristics of nosocomial bloodstream candidiasis in the Instituto Nacional de Salud del Niño.

Ormeño A¹, Candela J².

RESUMEN

Introducción: Las infecciones nosocomiales (IN) por *Candida sp.* han incrementado la morbilidad y mortalidad hospitalaria en la última década. Representan las infecciones micóticas más frecuentes en pacientes hospitalizados y constituyen la cuarta causa más frecuente de IN hematogena en los Estados Unidos de América.

Objetivo: Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Infección del Torrente Sanguíneo (ITS) por *Candida* de adquisición nosocomial en los diferentes servicios del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN).

Métodos: Se revisó las historias clínicas de todos los pacientes con hemocultivo positivo según registro del Servicio de Microbiología del INSN desde Enero a Diciembre del 2009 y que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para ITS. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.10 para Windows.

Resultados: Las especies de *Candida no albicans* se aislaron en el 71,7% de todas las muestras, siendo *C. parapsilosis* la especie más frecuente (30%). Los pacientes donde se realizaron la mayoría de aislamientos fueron los hospitalizados en los servicios de Cirugía, UCI y Gastroenterología. El grupo etáreo más frecuentemente afectado fueron los menores de un año. Los factores de riesgo intrínsecos más frecuentes fueron ser portador de una malformación congénita, desnutrición y la colonización por *Candida* y entre los extrínsecos el uso previo de antibióticos de amplio espectro, el uso de catéter venoso central, la cirugía previa abdominal, nutrición parenteral y la intubación con ventilación mecánica. La letalidad bruta de candidemia nosocomial en el INSN fue de 45%.

Conclusión: Las especies de *Candida no albicans* son cada vez más frecuentemente aisladas en ITS de adquisición nosocomial, siendo los factores de riesgo extrínsecos más frecuentes el uso previo de antibiótico de amplio espectro, catéter venoso central, cirugía previa abdominal, nutrición parenteral total y la intubación con ventilación mecánica. La población generalmente afectada es la de los lactantes menores de un año portadores de una malformación congénita.

Palabras clave: Candidemia nosocomial, pediatría.

SUMMARY

Introduction: Nosocomial infections (NI) *Candida sp.* increased morbidity and hospital mortality in the last decade. They represent the most common fungal infections in hospitalized patients and are the fourth most common cause of hematogenous IN in the United States of America.

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with bloodstream infections by *Candida* in the various departments of the National Institute of Child Health (INSN).

Methods: We reviewed the medical records of all patients with positive blood culture according to records of the Microbiology Unit of INSN from January to December 2009 and who met the inclusion criteria. For statistical analysis we used SPSS 11.10 for Windows.

¹ Medico Pediatra UNMSM.

² Medico Asistente del Servicio de Infectología Pediátrica INSN.

Results: *Candida albicans* species were isolated in 71.7% of all samples, with *C. parapsilosis* the most common species (30%). The services that performed the most isolates were Surgery, ICU and Gastroenterology. Intrinsic risk factors were more frequent malnutrition and *Candida* colonization and between extrinsic previous use of broad spectrum antibiotics, use of central venous catheter, previous abdominal surgery and intubation with mechanical ventilation. Crude Mortality nosocomial candidemia in INSN was 45%.

Conclusion: *Candida albicans* species are becoming more frequently isolated in hospitals, with the extrinsic risk factors more frequently reported prior use of broad-spectrum antibiotic, nasogastric tubes, central venous catheter, previous abdominal surgery, parenteral nutrition Total intubation and mechanical ventilation.

Key words: Nosocomial bloodstream candidiasis, Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de infecciones nosocomiales (IN) causadas por *Candida sp.* se han incrementado de forma alarmante en los últimos años. Representan las infecciones micóticas más frecuentes en pacientes hospitalizados y constituyen la cuarta causa más frecuente de IN con vía de entrada hematogena en los Estados Unidos de América (EUA)⁽¹⁾. La prevalencia reportada de IN causadas por esta levadura es del 60 al 80%. Existen más de 150 especies del género *Candida*, pero solo un número pequeño son reconocidas como patógenas en el humano. Las más comunes son: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* y *C. dubliniensis*⁽²⁾.

Las infecciones por *Candida* afectan especialmente a niños portadores de catéter venoso central, nutrición parenteral, niños hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos, con algún tipo de cirugía, trasplante de órganos y especialmente a niños con cáncer que han sido tratados con quimioterapia, en particular si presentan neutropenia con lo que se incrementa la morbilidad y mortalidad de manera significativa⁽³⁾.

Se estima que la incidencia de candidemia en hospitales pediátricos en EUA, en el año 2000, fue de 43 casos por 100,000 ingresos y; en 35 unidades de cuidados intensivos pediátricos, las infecciones nosocomiales (IN) por *Candida* fueron

la segunda causa con una incidencia de 17.3% después del *Staphylococcus coagulans* negativo con el 21.3% y enterococos con una incidencia de 13.3%. Por otro lado en Europa se reportó una frecuencia de 9% de IN en ocho unidades de cuidados intensivos pediátricos por *Candida* y representó la tercera causa más frecuente^(4,5).

En forma general *Candida albicans* es más prevalente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos con el 53% de los casos aislados, siguiéndole en frecuencia las especies no *albicans* como *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* con una frecuencia de aislamientos del 21% y el 10% respectivamente, mientras que *Candida glabrata* y *Candida krusei* son poco frecuentes, con reportes de alrededor de 3% de los casos. Los aislamientos de *Candida lusitaniae* y *Candida guilliermondii* en unidades de cuidados intensivos son infrecuentes. *Candida parapsilosis* se adhiere a cánulas endotraqueales y a catéteres intravenosos. Además se ha documentado una transmisión horizontal de paciente a paciente y por las manos de médicos o enfermeras hacia el paciente con lo que se contribuye a una elevada frecuencia de cultivos positivos para esta especie de *Candida*. El aislamiento de *Candida albicans* disminuye con la edad del paciente siendo más común en neonatos con reportes de 25%.

Por otro lado, las especies no *albicans* parecen ser más frecuentes en paciente pediátricos oncológicos, *Candida parapsilosis* se ha relacionado principalmente con el uso de accesos venosos e hiperalimentación; *Candida krusei* y *Candida tropicalis* a neutropenia, malignidad y trasplante de médula ósea, *Candida glabrata* a cirugía y catéteres vasculares y *Candida rugosa* a quemaduras^(6,7,8,9).

Entre los factores de riesgo descritos que pueden predisponer al desarrollo de candidiasis sistémica, se encuentran: estancia hospitalaria prolongada, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de catéteres venosos centrales, administración de nutrición parenteral, patologías inmunosupresoras de base (diabetes mellitus, enfermedades hemato oncológicas, seropositivos para virus de inmunodeficiencia humana, pacientes trasplantados, pacientes en hemodiálisis, uso de quimioterapia o drogas inmunosupresoras, cirugías extensas, quemaduras, pacientes sometidos a dispositivos invasivos, prematuridad o malformaciones congénitas^(10,11,12).

La susceptibilidad de las especies de *Candida* a los antifúngicos de uso más frecuente como fluconazol y Anfotericin B se puede predecir basado en la tipificación de especie así *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* usualmente son sensibles a ambos antifúngicos, mientras *C. krusei* y *C. glabrata* son generalmente resistentes al Fluconazol pero sensibles a Anfotericin B, y *C. lusitanae* es resistente a Anfotericin B y sensible a Fluconazol, por lo que la tipificación de especie tiene una implicancia terapéutica ⁽¹³⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se procedió a revisar las historias clínicas de todos los pacientes con hemocultivo positivo reportado por el Servicio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) durante el período de estudio.

Este estudio, aprobado por el Comité de Ética del INSN, se realizó durante un período de 12 meses comprendidos desde Enero a Diciembre del 2009. Se excluyeron pacientes menores de un mes de edad y aquellos que fueron referidos de otro establecimiento de salud con el diagnóstico de candidemia. Asimismo se excluyeron aquellos pacientes que fueron dados de alta sin haber recibido terapia antifúngica.

Se utilizaron los criterios diagnósticos del CDC ⁽¹⁴⁾, junto con los de la Conferencia Internacional de Consenso sobre Sepsis en Pediatría ⁽¹⁵⁾, como se ha propuesto recientemente ⁽¹⁶⁾.

Candidemia nosocomial del torrente sanguíneo, se definió como el aislamiento en el torrente sanguíneo (por muestra de sangre periférica o por arrastre a través de catéter venoso central) de *Candida sp.*, en una muestra tomada después de 48 horas de admisión al hospital en un paciente con signos de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia, alteraciones hematológicas compatibles y/o reactantes de fase aguda incrementados) ⁽¹⁷⁾.

Para el análisis estadístico, se usó el paquete estadístico SPSS 19.0 para Windows.

RESULTADOS

Durante el período de estudio comprendido de Enero a Diciembre del 2009, se reportaron 60 hemocultivos positivos a especies de *Candida*, correspondiendo en algunos casos a más de un aislamiento por paciente. El número de casos fue de 41, siendo excluidos 15 de ellos por no

encontrarse su historia clínica y seis más por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente, quedaron sólo 20 casos como la población de estudio. La distribución de los casos por grupos etáreos mostró que la mayoría de pacientes correspondió al grupo menor de un año con 18 casos (90% del total). Los dos casos restantes correspondieron al grupo de más de un año hasta 5 años y el de más de 10 años a 18 años con un caso cada uno (5%). (Tabla N° 1).

TABLA N° 1. Casos de Candidemia Nosocomial por grupos etáreos INSN. Enero-Diciembre 2009.

Grupo etáreo	Nº casos	%
28 días a 1 año	18	90
Mayor a 1 año a 5 años	1	5
Mayor a 5 años a 10 años	0	0
Mayor a 10 años - 18 años	1	5
TOTAL	20	100

La distribución por sexo de los casos no mostró diferencias siendo el 50% de sexo masculino y el 50% femenino. El Servicio de Cirugía fue el que presentó mayor número de incidentes con cinco casos (25%), seguido por el servicio de UCI con cuatro casos (20%) y el servicio de Gastroenterología con tres casos (15%). Estos tres servicios reportaron el 60% del total de casos. Los Servicios de Cardiología y Medicina C presentaron dos casos cada uno (10%) y los Servicios de Nefrología, Emergencia, UPO y Neurocirugía un caso cada uno (5%). (Tabla N° 2).

TABLA N° 2 Casos de Candidemia Nosocomial por Servicios INSN. Enero-Diciembre 2009.

Servicio	Nº casos	%
Cirugía	5	25
UCI	4	20
Gastroenterología	3	15
Cardiología	2	10
Medicina C	2	10
Nefrología	1	5
Emergencia	1	5
Unidad Post Operatoria	1	5
Neurocirugía	1	5
TOTAL	20	100

Los factores de riesgo extrínsecos más frecuentemente encontrados son el uso previo de antibióticos de amplio espectro previo y el catéter venoso central con 19 casos cada uno, es decir en el 95% de casos.

El antecedente de cirugía abdominal previa y Nutrición Parenteral Total (NPT) se encontró en 13 casos (65%), la intubación y ventilación mecánica, en 12 casos (60%). La estancia en la UCI como antecedente, se reportó en 6 casos con un mínimo de 3 días y un máximo de 18 días, siendo el promedio de estancia previa de 9,3 días. (Tabla N° 3).

TABLA N° 3. Presencia de factores extrínsecos en los casos de Candidemia Nosocomial INSN. Enero-Diciembre 2009.

Factores extrínsecos	Nº	%
Uso de ATB amplio espectro	19	95
Catéter Venoso Central	19	95
Cirugía previa abdominal	13	65
Nutrición Parenteral Total	13	65
Intubación Endotraqueal	12	60
Ventilación mecánica	12	60
Estancia en UCI	6	30

El factor de riesgo intrínseco más frecuentemente encontrado fue la presencia de malformaciones congénitas con 16 casos (80%), siendo las del aparato digestivo (6 casos), seguidas por las cardíacas y neurológicas con cinco casos cada uno. La desnutrición se presentó en 12 casos (60%), siendo cinco casos de grado leve, 2 moderado y 5 severo. Se utilizó tablas de Peso para la edad, ya que en muchos casos no se encontró el dato de la talla en la historia clínica.

La colonización por *Candida* se encontró en siete casos (35%), siendo de éstos tres casos con urocultivo positivo, y presencia de colonización orofaríngea y en heces con un caso cada uno. Se reportó además un paciente con urocultivo y cultivo de líquido abdominal positivos a *Candida*. Se reportó además dos casos con enfermedad pulmonar crónica del tipo hipertensión pulmonar por cardiopatía congénita y cirrosis hepática e insuficiencia renal aguda, un caso cada uno. (Tabla N° 4).

TABLA N° 4. Presencia de factores intrínsecos en los casos de Candidemia Nosocomial. INSN Enero-Diciembre. 2009

Factores intrínsecos	Nº	%
Malformación congénita	16	80
Desnutrición	12	60
Colonización por <i>Candida</i>	7	35
Enfermedad pulmonar crónica	2	10
Cirrosis	1	5
Insuficiencia Renal Aguda	1	5

Del total de aislamientos, *Candida parapsilosis* fue la especie más frecuentemente encontrada con un 30% del total, seguida por *C. albicans* con un 28.3%, *C. albicans* y/o *dublinensis* con un 13.3%, *Candida sp.* con un 11.7%, *C. tropicalis* con un 11.7%, *C. lusitaniae* con 3.3% y *C. glabrata* con 1.7%. Es importante destacar que las especies no *albicans* representaron el 71.7% de los aislamientos (Tabla N° 5).

TABLA N° 5. Especies aisladas de *Cándida* en Hemocultivos totales INSN. Enero-Diciembre 2009.

Especie de <i>Cándida</i>	Nº	%
<i>C. parapsilosis</i>	18	30,0
<i>C. albicans</i>	17	28,3
<i>C. albicans</i> Y/o <i>dublinensis</i>	8	13,3
<i>C. spp</i>	7	11,7
<i>C. tropicalis</i>	7	11,7
<i>C. lusitaniae</i>	2	3,3
<i>C. glabrata</i>	1	1,7
TOTAL	60	100

La mortalidad por candidemia nosocomial fue de nueve casos (45% del total), produciéndose en cuatro casos, el fallecimiento del paciente posteriormente por otras causas (Tabla N° 6).

TABLA N° 6. Pacientes fallecidos con Candidemia Nosocomial INSN. Enero-Diciembre 2009.

Casos	Nº	%
Por candidemia	9	45
Por otras causas	4	20
No fallecidos	7	35
TOTAL	20	100

DISCUSIÓN

Las infecciones nosocomiales (IN) son entidades de presentación frecuente, principalmente en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, donde pueden presentarse hasta en el 20% de pacientes. De estos casos las más frecuentes son las Infecciones del Torrente Sanguíneo con un 60,5% del total de IN⁽¹⁷⁾.

En años recientes, *Candida sp.* es la causa más frecuente de enfermedad invasiva por hongos y ha sido aislada en 8–10% de casos de sepsis nosocomial, convirtiéndose en la cuarta causa más frecuente de infección del torrente sanguíneo en Estados Unidos. El aumento de la prevalencia de las infecciones por hongos debido a las especies de *Candida* no *albicans* como *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* se han reportado últimamente en Estados Unidos y Europa⁽¹⁸⁾.

En nuestro estudio, teniendo en cuenta la distribución por grupos etáreos, el mayor aislamiento se dio en el grupo de lactantes (90%), seguidos por pre-escolares y adolescentes con 5% cada uno. En una serie de pacientes evaluados entre los años 2002-2006, se encontró que los lactantes representaron el grupo más afectado con 82 casos (38,14 %), seguido de los neonatos con 41 casos (19,06 %), pre-escolares 34 casos (15,82 %), escolares 32 casos (14,89 %) y adolescentes 26 casos (12,09 %)⁽¹⁹⁾. En otra serie la mitad de los casos de candidemia (50.27%) se presentaron en los servicios de terapia intensiva neonatal y en lactantes, grupos especialmente vulnerables a esta complicación por su labilidad inmunológica, presencia de enfermedades crónicas, sus secuelas, complicaciones y la coexistencia de muchos de los factores de riesgo descritos⁽²⁰⁾. Datos similares han sido reportados por Diekema y col. durante un estudio publicado en 2002, donde los menores de un año representaron el 61 % de los pacientes afectados⁽²¹⁾.

En nuestra serie no hubo diferencia en cuanto a sexo, a diferencia de estudios que encuentran mayor prevalencia de candidemia en varones (58 a 60%)^(19,22). El mayor número de casos ocurrió en el servicio de Cirugía (25%), seguido por la UCI (20%) y Gastroenterología (15%). En estos servicios, se realizan frecuentemente procedimientos considerados como factores de riesgo para candidemia nosocomial como cirugías abdominales, colocación de catéteres venosos centrales, ventilación mecánica y Nutrición Parenteral Total. El Programa SENTRY

europeo reporta que el 23% de las Candidemias nosocomiales ocurrieron en UCI, seguidos por los Servicios de Medicina interna, Cirugía y Oncología⁽²³⁾. El Programa SENTRY americano informa que en la UCI ocurrió el 44% de las Candidiasis nosocomiales⁽²⁴⁾. Estas diferencias podrían deberse a la diferente población en estudio (Hospital pediátrico vs. Hospital general) y a las diferencias en los tipos de servicios hospitalarios. La estancia hospitalaria varió entre 11 a 164 días, con un promedio de 42,85 días, previo a aislamiento. En estudio grande prospectivo, el tiempo promedio considerado para el inicio de la infección fue de 22 días de hospitalización⁽²⁵⁾. Actualmente la estancia hospitalaria prolongada es considerada un factor de riesgo mayor para infecciones invasivas por *Candida*⁽²⁶⁾.

En cuanto a la presencia de factores de riesgo extrínsecos, el uso previo de antibióticos ha sido considerado como un factor de riesgo mayor para infección invasiva por *Candida*⁽²⁵⁾. Becerra y colaboradores encontraron que la más importante causa identificada de alta prevalencia de *Candida* en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP) fue el uso de antibióticos de amplio espectro, siendo las cefalosporinas de tercera generación, Vancomicina y Amikacina usadas en más de 90% de pacientes de la UCIP⁽¹⁷⁾. En un estudio multicéntrico español, la antibioticoterapia de amplio espectro previa fue constatada en el 87,5% de pacientes con candidemia⁽²²⁾, porcentaje muy similar al encontrado en nuestro estudio (95%). Los antibióticos más utilizados en nuestros pacientes fueron Meropenem (68,4%), seguido por Ceftriaxona (42,1%) y Ceftriaxona (31,6%) y a diferencia de otro estudio⁽²⁷⁾, en nuestra serie el número de antibióticos usados previamente fue entre uno a tres. Esta diferencia se observó porque en nuestro estudio solo se consideraron el uso previo de antibióticos de amplio espectro.

En cuanto al uso de antimicóticos, cada vez es más frecuente la indicación de terapia empírica y profilaxis antimicótica, basada fundamentalmente en el uso de azoles (Fluconazol) lo que ha llevado a la selección de especies diferentes a *C. albicans* y a la aparición de diversos patrones de susceptibilidad de este género. Los ejemplos más significativos son el incremento en el número de infecciones por *C. krusei* y *C. glabrata* en pacientes que recibieron profilaxis con Fluconazol^(20,28). En nuestro estudio de los 18 pacientes que recibieron antimicótico⁽¹⁷⁾, recibieron Fluconazol previo o posterior al aislamiento de *Candida* (incluyendo

seis casos en forma secuencial con Anfotericin B), de los cuales fallecieron siete casos (4 con *C. tropicalis*, dos con *C. parapsilosis* y uno con *C. albicans*).

Siete casos recibieron Anfotericin B, solo o en forma secuencial con Fluconazol, de los cuales fallecieron 4 casos (todos ellos con *C. tropicalis*). Curiosamente las especies aisladas de los pacientes fallecidos teóricamente eran sensibles Fluconazol y Anfotericin B, aunque no se tuvo los estudios de sensibilidad respectivos.

En nuestro estudio se obtuvo *C. glabrata* solamente en un 1,7% de aislamientos, por lo cual teóricamente aun se podría considerar en nuestro Instituto, al uso de Fluconazol, como de primera línea en el tratamiento empírico inicial de candidemia nosocomial. Si bien es cierto, la mortalidad por candidemia nosocomial fue importante, en realidad la escasa muestra de nuestro estudio no nos permite la posibilidad de generalizar los resultados obtenidos.

El catéter venoso central (CVC) se considera un factor mayor para infección invasiva por *Candida* ⁽²⁵⁾. Sin embargo Márquez y col., encontraron sólo en el 16,75% de casos la presencia de catéter venoso central como factor de riesgo para hemocultivo positivo a *Candida* ⁽¹⁹⁾. Además Zaoutis y col., no encontraron ninguna asociación entre la duración del uso de CVC en los pacientes con candidemia y aumento de la mortalidad ⁽²⁹⁾. A diferencia de estos reportes, en nuestra serie el 95% del total de casos y el 88,9% de los pacientes fallecidos, tenían colocado un catéter venoso central al momento del aislamiento y en un importante 94,7% lo tenían por un tiempo mayor a siete días.

Otros factores de riesgo que consideramos mayores para candidemia nosocomial son nutrición parenteral total (NPT), cirugía gastrointestinal y estancia en la UCI ⁽³⁰⁾. Becerra y col., encontraron que los factores de riesgo para candidemia fueron colonización previa, estadía prolongada en la UCI, presencia de CVC, nutrición parenteral, total ventilación mecánica y enfermedad severa ⁽¹⁷⁾. Además Pappas y col., en un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 144 niños, identificó la neutropenia y la intubación endotraqueal como los factores de riesgo independientes de mortalidad ⁽³¹⁾. En nuestra serie encontramos que los casos totales de Candidemia nosocomial tuvieron como factores de riesgo cirugía

abdominal previa (65%), nutrición parenteral total (65%) y ventilación mecánica e intubación endotraqueal (ambos en un 60%).

No puede pasarse por alto que la epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida sp.* está fuertemente ligada a UCI, por lo que no resulta raro el hecho que Sánchez y col., encontraron que de 332 aislamientos estudiados, cerca de la mitad fueron obtenidos en la UCI donde la presencia de múltiples factores de riesgo es más probable. Además, en esta área hospitalaria es donde se concentra la ocurrencia de procedimientos invasivos en los hospitales ⁽²⁰⁾. Sin embargo en nuestra serie sólo el 30% de los casos totales tenían como antecedente la estadía en la UCI y de los fallecidos el 33,3%. Esto probablemente debido a que muchos pacientes críticos son atendidos en Servicios diferentes a la UCI como Cirugía, Cardiología y Gastroenterología donde reciben NPT e incluso se encuentran intubados y en ventilación mecánica.

Esta situación se hace evidente en el hecho que los aislamientos de especies bacterianas, simultáneamente con *Candida*, se dieron en 10 casos y justamente entre los servicios de Cardiología, UCI, Cirugía y Gastroenterología se encuentran ocho de ellos.

El factor intrínseco más frecuentemente hallado fue la presencia de malformaciones congénitas (80% de casos), de los que 56,25% se asociaron a algún grado de desnutrición y alteraciones de las barreras naturales de defensa. En nuestro estudio, aumentó la necesidad de ser sometido a los riesgos extrínsecos considerados, por lo que es un factor de riesgo intrínseco importante a considerar en lactantes. La desnutrición se encontró en el 60% de pacientes y, si bien es cierto, no se describe como factor de riesgo para candidemia, Reséndiz J. y col., en una serie mexicana publicada el año 2007, encuentran que uno de los factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos con fungemia fue que el peso para edad estaba por debajo del percentil 5, hallándose esta condición en el 25% de los pacientes que fallecieron y en el 20,6% del grupo que no falleció ⁽²⁶⁾. Sin embargo en nuestra serie, sólo el 44% de los pacientes que fallecieron presentaban algún grado de desnutrición. Desafortunadamente, la ausencia del dato de talla en muchas de las historias clínicas no nos permitió clasificar adecuadamente la desnutrición.

La colonización fúngica en pacientes pediátricos

internados, principalmente neonatos, y el riesgo de asociación con infecciones invasivas, está bien establecido ⁽³²⁾. En nuestro caso fue identificado en el 35% de los casos en total y en el 33% de los fallecidos. Además de los siete casos en que se encontró colonización por *Candida*, cinco de ellos (71,4%) eran además portadores de malformaciones congénitas.

La especie de *Candida* más frecuentemente aislada, teniendo en cuenta la totalidad de hemocultivos tomados el año 2009 en el Instituto Nacional de Salud del Niño, fue *C. parapsilosis* (30%), seguida por *C. albicans* (28,3%). Esto coincide con un estudio realizado en España, donde se incluyeron aislados procedentes de 55 hospitales durante los años 1996-1999, encontrándose que la especie más prevalente fue *C. parapsilosis* (39,1%), seguida por *C. albicans* (30,2%), *C. tropicalis* (10,7%), *C. glabrata* (9,5%), *C. krusei* (5,1%), *C. guilliermondii* (3,3%) y otras *Candida sp.* (2,2%), una prevalencia de especies y un orden de frecuencia similar a la que se encontró en nuestro instituto ^(33,34). Es importante destacar que las especies no *albicans* se aislaron en un 71,7% de casos, similar a varios estudios actuales donde el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans* se encuentra entre el 70 al 80% de casos ^(35,36).

Al analizar las especies aisladas en función del grupo de edad, se observa cómo entre los niños la *C. parapsilosis* se aísla mucho más frecuentemente que la *C. albicans* (50% vs 22%). Este alto porcentaje también se aprecia en otros países europeos: 20,9% en Francia y 48% en Eslovaquia ^(37,38) y parece estar relacionado con características peculiares de *C. parapsilosis* ya que, al ser parte de la flora normal de la piel, su infección sistémica se relaciona habitualmente con el uso de nutrición parenteral, uso de catéter venoso central, así como por transmisión horizontal a través de las manos del personal de salud. A este respecto, un reciente estudio multicéntrico prospectivo realizado en EE.UU. sobre colonización por *Candida* en neonatos de unidades intensivas destaca como el 19% del personal sanitario era portador de *C. parapsilosis* en sus manos, frente al 5% de *C. albicans* ⁽³⁸⁾. Por lo tanto, el elevado número de aislamientos de *C. parapsilosis* en nuestra población pediátrica podría ser un indicador de una deficiente aplicación de las medidas de precauciones de contacto ^(19,22). *C. glabrata* ocupó el 1,7% de aislamientos en nuestra serie, en forma similar a otros reportes ⁽²⁰⁾.

La susceptibilidad de esta levadura a los azoles puede ser dosis dependiente y se relaciona con resistencia intermedia a Anfotericin B. Existe el riesgo de encontrarla con mayor frecuencia por su alta prevalencia en pacientes con tumores sólidos, cirugía abdominal o antecedente de uso de Fluconazol.

La candidemia también ha sido asociada con significativa morbi mortalidad. La mortalidad en los niños con candidemia es de 19-26% tan alta como 43-54% entre los lactantes. La candidemia es a menudo asociada con signos y síntomas de sepsis y las infecciones fúngicas representan la segunda en frecuencia de fatalidad (13%) entre todas las causas de sepsis en los niños ⁽²⁹⁾.

Resendiz y col., encontraron que la mortalidad en pacientes con infección nosocomial fue de 32% ⁽²⁶⁾ y Pemán en un estudio multicéntrico en España encontró que la tasa de mortalidad global por candidemia fue del 32,5% ⁽²²⁾. Ilknur y col., ⁽³⁴⁾ reportaron que de un total de 50 casos identificados, la mortalidad total fue de 56%, siendo responsables *C. albicans* en un 47% y especies de *Candida* no *albicans* 60%.

En nuestro estudio encontramos una tasa de letalidad de 45%, más alta que la reportada en los estudios, probablemente debido a la presencia de múltiples factores de riesgo y además que la mayoría de pacientes fallecieron en servicios diferentes a la UCI, con las limitaciones en la posibilidad de manejar pacientes con este grado de complejidad. De los nueve casos fallecidos el 22,2% correspondió a *C. albicans* y en el 77,7% a especies de *Candida* no *albicans*.

CONCLUSIONES

- Las Infecciones del Torrente Sanguíneo (ITS) por *Candida sp.* en el INSN son más frecuentes en niños menores de un año, que han tenido uso previo de antibióticos de amplio espectro, portadores de malformaciones congénitas, catéter venoso central, cirugía abdominal previa y NPT.
- Los Servicios donde se presentó el mayor número de casos fueron Cirugía, UCI y Gastroenterología, albergando en conjunto al 60% de casos.
- La especie de *Candida* más frecuentemente aislada en el INSN es *C. parapsilosis* y basado en el perfil microbiológico del presente estudio, Fluconazol es el antimicótico de primera elección en el paciente con sospecha de candidiasis del

torrente sanguíneo y/o sistémica en el INSN, siendo necesario reevaluarse la terapia basado en los resultados de aislamiento y la evolución clínica del paciente.

- La tasa de letalidad bruta de Candidemia nosocomial en el INSN en el 2009 fue de 45%.

RECOMENDACIONES:

- Fortalecer el sistema de vigilancia microbiológica de infecciones micóticas del torrente sanguíneo

y la tipificación de especies de *Candida* en el INSN.

- Implementar en el servicio de laboratorio las pruebas de sensibilidad de las diferentes especies de *Candida* a los antifúngicos.
- Mejorar la adherencia a las Normas de Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias: Precauciones de aislamiento basadas en las vías de transmisión y prevención de ITS asociado a CVC. en los servicios de alto riesgo, UCI, Cirugía, Gastroenterología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993; 12: 1247-1251.
2. Edwards J. *Candida* species. En: Mandell GL, Bennett JE Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. 6th Ed. New York: Ed Panamericana; 2005. Chapter 255. 2931-2957.
3. Black KE, Baden LR. (2007). Fungal Infections of the CNS: Treatment Strategies for the Immunocompromised Patient. *Drugs* 2007; 21: 293-318.
4. Urrea M, Pons M, Serra M. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:490-494.
5. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: Epidemiology, Clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:686-691.
6. Yang YL. Virulence factors of *Candida* species. *J Microbiol Immunol Infec* 2003;36:223-228.
7. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis* 1998;26:642-645.
8. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:485-506.
9. Posfay BK, Zerr , Pittet D. Infection control in Pediatrics. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:19 31.
10. Ostrosky-Zeichner L, Pappas P. Invasive Candidiasis in the invasive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(3):857- 863.
11. Wenzel R. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1531-1534.
12. Pittet D, Monod M, Stuter P. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994;220:751-758.
13. Pappas P., et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:503-35.
14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections. In APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice. Edited by: Olmsted RN. St. Louis: Mosby; 1996:A-1-A-20.
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005, 6:2-8.
16. See LL: Bloodstream infection in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005, 6(3 Suppl):S42-S44.
17. Becerra M. et al. Epidemiologic surveillance of Nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatrics* 2010, 10:66.
18. Nuri K., Yasemin Oz. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of clinical *Candida* isolates from a university hospital in Turkey over a 5-year period. *Medical Mycology* 2011; 49:126-131.
19. Márquez F. et al. Candidemia en niños y factores de riesgo asociados *Bol Venez Infectol* 2008; 9(1): 39.
20. Sanchez G. et al. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el hospital de Pediatría del centro Médico nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2004; 61:289
21. Diekema D, Messer S, Brueggemann A, Coffman S, Doern G, Herwaldt L, Pfaller M. Epidemiology of candidemia: 3 year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organism study. *J Clin Microbiol*. 2002;40(4):1298-1302.
22. Pemán J. et al. Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 30-35.
23. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader HS, Messe SA, Houston A, Coffman S, Hollis RJ. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European

- SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999.;35:19-25.
24. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, Coffman S, Hollis RJ, and The SENTRY participant group. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997–1998. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:747-751.
25. Wisplinghoff H, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309–17.
26. Reséndiz J, et al. Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2007;64:91.
27. Castañeda I. Candidemia Nosocomial en el Instituto Especializado de Salud del Niño. Tesis para optar el título de Especialista en Pediatría. UNMSM. 2004.
28. Fernández C. Sensibilidad in vitro de cepas de *Candida* frente a fluconazol y anfotericina B. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59(2):44.
29. Zaoutis T. et al. Factores de mortalidad en niños con candidemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(8):736-9.
30. Brad J, et al. Current Treatment Strategies for Disseminated Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:244–51.
31. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634–643.
32. Saiman L, et al. and The National Epidemiology of Mycoses Study Group. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1119-24.
33. Cuenca-Estrella M, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996-1999. *J Antimicrob Chemother* 2000;49:981-7.
34. Durán M. et al. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida* spp. de hemocultivos en un período de cinco años (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(9):488-92.
35. Pereira G. et al. Five-year evaluation of bloodstream yeast infections in a tertiary hospital: the predominance of non-*C. albicans* *Candida* species. *Medical Mycology* 2010; 48:839–842.
36. Ilknur Erdem, et al. Incidence, Etiology and Risk Factors Associated with Mortality of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2010;19:463–467.
37. Grillot R, Faure O, Fruit J, Sendid B. Working group: ECCM candidemia. ECMM prospective epidemiological survey of candidemia en Europe: Report from France. Abstract P5-036 of the 7th Congress of ECMM, Rhodes, Greece, 2001.
38. Trubenova D, Viragova S, Pilipcinec C, Danko J. Candidaemia in cancer patients and in children in a neonatal intensive care unit. *Folia Microbiol (Praha)* 2001; 46: 161-164.

Correspondencia: Alexis Ormeño Julca
alexisojulca@yahoo.es

Jorge Candela Herrera
jlcandela@yahoo.es

Recibido: 10.02.12

Aceptado: 10.05.12