

Factores de riesgo potenciales en infecciones sistémicas por *Candida sp.*

Potential risk factors in systemic *Candida sp.*

Alfredo Arriola¹ 

Antonio Arbo¹⁻² 

1. Instituto de Medicina Tropical, Departamento de Pediatría. Asunción - Paraguay

2. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Asunción - Paraguay

Resumen

Objetivo: Determinar los factores de riesgo de infección diseminada en niños hospitalizados con candidemia.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio en una cohorte de niños hospitalizados con candidiasis sistémica. La cohorte fue definida por todos los pacientes con hemocultivos positivos para las especies de *Candida sp.* en el Instituto de Medicina Tropical. Los casos fueron pacientes con evidencia clínica, microbiológica o radiográfica de candidiasis sistémica. Los controles fueron pacientes sin evidencia de candidiasis sistémica.

Resultados: En el total de 25 niños con candidemia, la edad media fue de 4,7 años. El 52% fue *Candida albicans*, la incidencia aumentó en los últimos 5 años, los menores de 1 año son los más afectados.

Además del hemocultivo, el sitio predominante de aislamiento fue el catéter (72%), la fiebre, hipotensión y deterioro del sensorio son los hallazgos clínicos predominantes. El 56% de los pacientes fueron tratados con fluconazol (14/25) y el resto de los pacientes tratados con Anfotericina B. Los factores de riesgo encontrados fueron la presencia de catéter y estancia prolongada en UTI (56% y 36% respectivamente)

Conclusiones: El uso de catéter y estancia prolongada en UTI mas de tres días fueron factores de riesgo para la candidiasis diseminada en niños con candidemia.

Palabras claves: pediatría, infecciones fúngicas, *Candida albicans*

Abstract

Objective: To determine the risk factors of disseminated infection in hospitalized children with candidemia.

Materials and methods: A study was conducted in a cohort of children hospitalized with systemic candidiasis. The cohort was defined by all the patients with positive blood cultures for the species of *Candida sp.* at the Institute of Tropical Medicine. The cases were patients with clinical, microbiological or radiographic evidence of systemic candidiasis. Controls were patients with no evidence of systemic candidiasis.

Results: In the total of 25 children with candidemia, the mean age was 4.7 years. 52% was *Candida albicans*, the incidence increased in the last 5 years, children under 1 year are the most affected.

In addition to blood culture, the predominant site of isolation was the catheter (72%), fever, hypotension, and sensory impairment are the predominant clinical findings. 56% of the patients were treated with fluconazole (14/25) and the rest of the patients treated with Amphotericin B. The risk factors found were the presence of a catheter and a prolonged stay in the ICU (56% and 36% respectively).

Conclusions: The use of catheter and prolonged stay in ICU more than three days were risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia.

Key words: pediatrics, fungal infections, *Candida albicans*

Fecha de recepción: 16-10-2019

Fecha de aceptación: 30-01-2020

Correspondencia:

Prof. Dr. Antonio Arbo

Instituto de Medicina Tropical, Departamento de Pediatría

Avenida Venezuela - Asunción, Paraguay

Tel. 021-292 164

Email: antonioarbo@hotmail.com

Introducción

Las infecciones micóticas se dividen en superficiales y profundas, dentro de las superficiales se encuentran las infecciones de piel, uñas y mucosas orofaríngea y vaginal y en cuanto a las profundas comprometen órganos, mucosa gastrointestinal o torrente sanguíneo.

Las infecciones invasivas por hongos, en especial por *Candida* sp. en recién nacidos y lactantes menores, han emergido como una causa importante de infecciones hospitalarias llegando al 30%. Se conocen muchos orígenes o puertas de entrada de la candidemia, sin embargo, las más destacadas son el tracto gastrointestinal y la piel (1).

La incidencia de infecciones por *Candida*, se ha elevado dramáticamente desde la década del 80 y 90, siendo la causa del 86% de las infecciones hospitalarias por hongos y entre 8 a 15 % de las sistémicas (1)

Es de vital importancia conocer cuáles son los diferentes factores de riesgo que predisponen a padecer una infección como son hospitalización prologada, terapia antibiótica, catéter intravascular, enfermedades subyacentes o malignas y estados de inmunosupresión. Las especies de candida son una causa creciente de infección nosocomial del torrente sanguíneo correspondiendo a un 8-10 % del total, en especial en pacientes críticamente enfermos, esto ha aumentado a través de las décadas la tasa de mortalidad entre 35-60 % (2).

La identificación de los factores de riesgo no solo sirven para sospechar y dar tratamiento a una infección micótica, sino también para tomar medidas preventivas e iniciar una terapia profiláctica que conllevaría a un mejor pronóstico de los pacientes (3)

El objetivo fue determinar los factores de riesgo de candidiasis en niños hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre 2008 - 2018.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo en donde se recolectaron datos de pacientes ingresados en terapia intensiva pediátrica del Instituto de Medicina Tropical desde enero de 2008 a diciembre de 2018.

Los datos registrados incluyeron edad, sexo, causa de ingreso en la UTIP, estancia hospitalaria previa, duración total de la estancia en la UTIP, duración de la estancia en la UTIP después del diagnóstico de la infección, uso y duración de la ventilación mecánica, hemodiálisis o hemofiltración, uso previo de antibióticos, terapia inmunosupresora previa, APACHE (evaluación fisiológica aguda y de salud crónica), puntuación II, las concentraciones diarias de proteína C reactiva en la sangre, el número de dispositivos médicos (incluido el tubo endotraqueal, la línea arterial, los catéteres venosos periféricos y centrales, el catéter de la arteria pulmonar, el catéter de Foley, los drenajes quirúrgicos), la administración parenteral Nutrición, tratamiento antifúngico y resultados.

Definiciones

Candidaemia se definió como: 1. Un hemocultivo positivo para *Candida* spp. y candidiasis invasiva documentada histológicamente o cultivo de un sitio corporal normalmente estéril con aislamiento positivo de *Candida* spp; 2. Al menos dos hemocultivos obtenidos en diferentes momentos de una vena periférica que creció igual *Candida* spp.; o 3. Un hemocultivos obtenidos periféricamente y un hemocultivo obtenido a través de una línea central permanente, ambos de los cuales crecieron una *Candida* spp (4).

Los pacientes con un hemocultivo positivo extraído por vía intravenosa y un cultivo de punta de catéter semicuantitativo positivo no se consideraron casos positivos a menos que cumplieran con uno de los otros criterios.

Las infecciones se definieron de acuerdo con las pautas de los Centros para el Control de Enfermedades (5).

Aislamientos

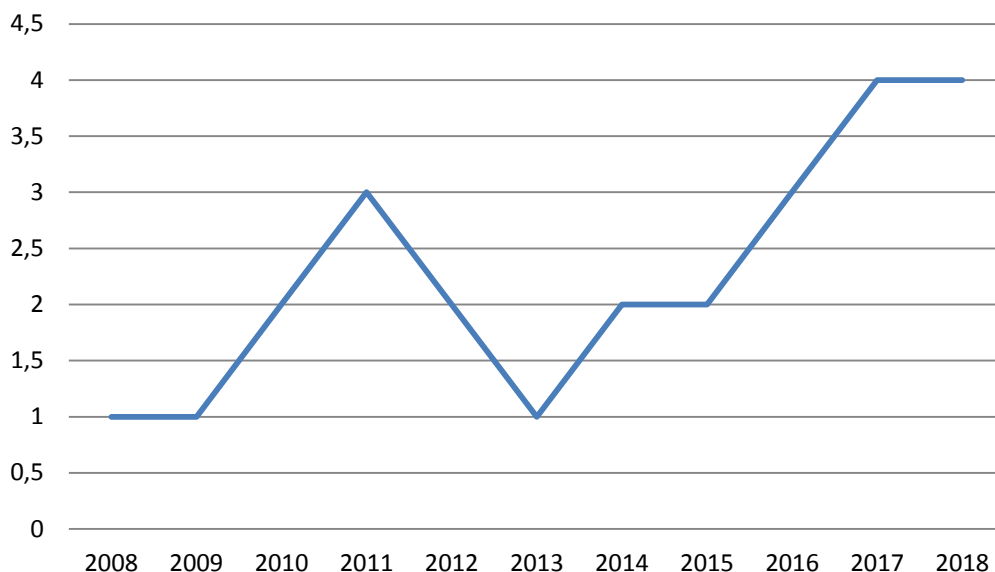
Los aislamientos de *Candida* spp se identificaron mediante el sistema *Vitex II*® según las recomendaciones del fabricante. Los puntos de interrupción de la susceptibilidad para fluconazol, itraconazol y 5-flucitosina fueron los recomendados por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos. Para la anfotericina, todavía no se ha definido un punto de ruptura de la susceptibilidad, pero para este estudio, la susceptibilidad se definió como una CIM de ≤ 1 mg/L, según la literatura. Las CIM se expresaron como susceptibles, susceptibles pero dependientes de la dosis o resistentes, de acuerdo con las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico.

Análisis de datos

Se utilizó prueba t de Student para comparar variables continuas y Chi cuadrado para comparar datos categóricos. Los resultados se expresan como valores promedios \pm DE. Para todos los análisis estadísticos, $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo

Resultados

De los 2132 pacientes pediátricos que ingresaron a la UTIP por más de 24 horas, 25 (1,1%) pacientes presentaron aislamientos de *Candida* sp.

Gráfico 1. Incidencia de candidiasis en niños hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre 2008 – 2018

Se diagnosticaron, en promedio, 2,5 episodios por año. (Gráfico 1). Se observó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia con el curso de los años y pasó de 2 en el primer período (2008 - 2012) a 2,9 en el segundo período (2013- 2018) ($p: 0,023$).

El 56% de los episodios se registró en varones. De los 25 episodios registrados, con mayor referencia se observó en menores de 1 año de procedencia urbana (Tabla 2)

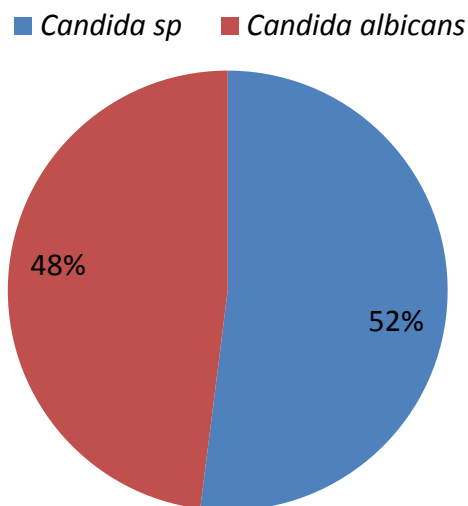
Tabla 2. Variables demográficas en niños con candidiasis hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre 2008 – 2018

Variable demográfica	N=25	%
Edad (X ± DE)		4,7 ± 3,4
< 1 mes	3	12
2 - 11 meses	6	24
1 - 2 años	4	16
2 - 4 años	5	20
5 - 14 años	7	28
Sexo		
Masculino	14	56
Femenino	11	44
Procedencia		
Urbana	21	84
Rural	4	16

Los menores de 1 mes con infecciones por *Candida* recibieron terapia previa con antibióticos por una media de 10 ± 4 días. Los antibióticos administrados fueron cefalosporinas de tercera generación, ampicilina más amicacina y vancomicina.

La especie más frecuentemente aislada fue la *C. albicans* (13/25), en los 12 restantes solo se llegó a la tipificación de *Candida* sp.

Figura 2. Aislamiento de *Candida* sp en niños con candidiasis hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre 2008 – 2018



El sitio principal de infección fue el torrente sanguíneo seguidas de los cateteres (Tabla 3). No hubo diferencias significativas con respecto al sitio de infección entre las especies *C. albicans* y no albicans.

Tabla 3. Sitios de aislamiento de *Cándida* en niños con candidiasis hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre 2008 – 2018

Sitio de aislamientos	N=25	%
Sangre	25	100
Catéter	18	72
Orina	8	32
LCR	5	20
Pulmón	3	12

Al analizar las características clínicas de los recién nacidos con infecciones adquiridas a *Cándida* la edad de presentación pródromos fue 12 ± 3 días, el promedio de días de internación fue de 6 ± 4 días. Un paciente falleció.

En 72% de los episodios se constató fiebre. Acompañaron al episodio de candidemia otros síntomas como hipotensión arterial, escalofríos, deterioro del sensorio (Tabla 4).

El 56% de los pacientes fueron tratados con fluconazol (14/25) y el resto de los pacientes tratados con Anfotericina B.

En cuatro de los pacientes el inicio de la terapia antifúngica fue empírico, es decir, sin disponer el resultado del cultivo. El tiempo desde el aislamiento de la *Candida* al inicio de tratamiento fue en promedio 2,6 días.

Tabla 4. Hallazgos clínicos en niños con candidiasis hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre 2008 – 2018

Hallazgos clínicos	N=25	%
Fiebre	18	72
Hipotensión	16	64
Deterioro del sensorio	14	56
Apnea	9	36
Escalofríos	6	24
Soporte ventilación	6	24
Distensión abdominal	2	8

Dentro de los factores de riesgo, 56% se atribuye a la presencia de catéter y 36 % a la estancia prolongada mayor a 3 días en UTI (Tabla 5).

Tabla 5. Factores de riesgo en niños con candidiasis hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre 2008 – 2018.

Factores de riesgo asociados	N=25	%
Presencia de cateter	14	56
Permanencia prolongada en UTI >3 días	9	36
Antibioticoterapia prolongada	8	32
Ventilación mecánica	6	24
Nutrición parenteral	3	12
Cirugía previa	3	12
Malformaciones congénitas	2	8
Mortalidad	1	4

Discusión

La incidencia de candidemia varía según la región; en algunos países se ha estabilizado o disminuido (6) pero en otros continúa en aumento (7). En nuestra institución, la incidencia ha aumentado en los últimos 5 años (2013 – 2018). La incidencia global del hospital de 1,11/1.000 egresos es parecida a lo que encontramos en el resto de Latinoamérica (1,18/1.000) (8). Haciendo comparaciones puntuales, es inferior a los 2,63 reportada en un hospital de Perú (9), pero muy superior a 0,4 comunicada en Chile (10).

Los hallazgos de este estudio revelan que a pesar de que la *C. albicans* aparece como primer agente etiológico de infecciones por *Candida*, se confirma la emergencia de especies no albicans como agentes responsables de infecciones invasoras por hongos.

Publicaciones de los años ochenta revelaban como agente principal de infecciones por hongos en recién nacidos a la *C. albicans* en el 80 a 90% de los casos (11), sin embargo, la literatura más reciente ya muestra una tendencia a la aparición de otras especies de *Candida* como la *C. parapsilosis* y *C. glabrata* especialmente en la población de recién nacidos de muy bajo peso. Recientemente, la *C. tropicalis* ha sido reportada como causante de un brote nosocomial en una unidad neonatal y en otras series es responsable

de hasta un 20% de las infecciones por *Candida* en recién nacidos y de un 48% de los casos de candidiasis en un estudio realizado en una unidad de cuidado intensivo pediátrico (12).

Coincidiendo con lo comunicado por otros autores, salvo algunas excepciones (13) *C. albicans* representó la especie predominante de la casuística

En nuestra revisión llama la atención el predominio de infecciones por hongos en recién nacidos, dos presentaron malformaciones congénitas (cardíaca y digestivas) siendo tres pacientes sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas. Hallazgos similares ha reportado Matta al analizar 17 recién nacidos mayores a 2,5 kg con infecciones invasoras a *Cándida*; describe que 14 de estos pacientes presentaban una malformación congénita mayor, que requirió cirugía siendo la mortalidad de esta serie de 60% (14).

En nuestra casuística, ocho de los 14 recién nacidos infectados por *Cándida* recibieron cefalosporinas de tercera generación previo al aislamiento posterior de la *Cándida*. Al igual que en nuestra serie, Benjamín en un estudio retrospectivo, reporta que el uso prolongado de cefalosporinas de tercera generación aparece asociado al desarrollo posterior de candidemia en recién nacidos (15).

A diferencia de otras series publicadas (16), nuestro estudio arroja un escaso impacto de estas infecciones en otros órganos, ya que no encontramos complicaciones como endocarditis, meningitis o anomalías oftalmológicas. Benjamín, determinó que la literatura respecto al compromiso secundario de órganos con candidemia es heterogénea, basada en estudios retrospectivos y de centros únicos, por lo que debe interpretarse con precaución. En esta revisión, la prevalencia promedio de la endoftalmitis por *Candida* fue de 3%, meningitis 4%, endocarditis 5% y de compromiso renal 5% (17).

La elección de anfotericina o fluconazol como terapia de primera línea estuvo determinada por la facilidad de administración del fluconazol en comparación a la Anfotericina, guías terapéuticas de publicación reciente sugieren que una u otra droga es igualmente efectiva y que la toxicidad de la Anfotericina es mínimo (16).

Cuatro de nuestros pacientes fueron tratados en forma empírica, esto es en base a la sospecha clínica. Algunos estudios pequeños no controlados y retrospectivos han reportado que el tratamiento antifúngico empírico es seguro. Recientemente, se ha desarrollado un score clínico para el inicio de tratamiento antifúngico empírico que incluye presencia de trombocitopenia y exposición previa a cefalosporinas de tercera generación o carbapenem (17)

Conclusión

El uso de catéter y estancia prolongada en UTI mas de tres días fueron factores de riesgo para la candidiasis diseminada en niños con candidemia.

La incidencia aumentó en los últimos cinco años.

Los niños son más afectados que las niñas, y los menores de 1 año.

Candida albicans constituye el principal germen aislado de catéter venoso central.

Además de la fiebre, la hipotensión es un signo clínico presente en la población de estudio.

Referencias bibliográficas

1. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Dengue. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2012 mar; 28(1): p. 123-126. Brown T, Lemay H, Bursten B, Burge J. Química; la ciencia central. Pearson Educación, México DF., México: 2004. p.1045.
2. Acha P, Szifres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Vol II. Dengue. Publicación científica y técnica OPS 2003; 580: 66-71.

3. González GR, Mac Lean M. Moscas y mosquitos. (En Canals M & PE Cattan (2008) Zoología médica II. Invertebrados. Santiago, Editorial Universitaria. Pp: 299-353.
4. San Martín JI Y col. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Trop. Med.* 2010; 82(1).
5. Fleitas E., Ortiz O, Ferreira MII, Díaz Reissner C. Caracterización epidemiológica del dengue en la Unidad de Terapia Intensiva Adultos. Hospital Central "Dr. Emilio Cubas" del Instituto de Previsión Social, Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* 2015 (citado 16 de septiembre del 2015) 13 (1) Asunción Apr. 2015. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S181295282015000100006&sc_rpt=sci_arttext
6. Cardoso I. y col. Dengue: Clinical forms and risk groups in a high incidence city in the southeastern region of Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2011; 44(4).
7. Carrasco, T, et al. Perfil clínico, epidemiológico y geográfico de casos de dengue durante el fenómeno El Niño Costero 2017, Lambayeque-Perú. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2019, 18, 1, 97-113.
8. Arboleda M. y cols. Caracterización clínica de los casos de dengue hospitalizados en la E.S.E Hospital Roldan Betancur. BIOMEDICA. 2006
9. García-Gutiérrez y cols. Factores de riesgo en la epidemia de dengue en Querétaro *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 51, 6, 2013, 628634 Instituto Mexicano del Seguro Social Distrito Federal, México.
10. Branquinho do Nascimento L. y cols. Caracterização dos casos suspeitos de dengue internados na capital do estado de Goiás em 2013: período de grande epidemia. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 24(3):475-484, jul-set 2015.
11. Hoyos A. y colaboradores. Prevalencia de infección reciente por dengue en San Mateo, Anzoategui, Venezuela, 2007-2008. Ciudad de la Habana. Cuba : *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología.*, 2012. Enero - Abril, 50. 1. ISSN 1561-3003. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000100004
12. Zaquinaula Noé G.- Manifestaciones Clínicas y Complicaciones presentes en gestantes con Diagnóstico de Dengue. Hospital III-1 es salud José Cayetano Heredia Piura 2017. PIURA – PERÚ 2019
13. Suarez L et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011. *Rev. Perú. epidemiol* 2011 (citado 4 de septiembre del 2015). 15 N Abril 2011.
14. Matta L, Barbosa M, Morales-Plaza C. Caracterización clínica de los pacientes que consultan por dengue en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Cali, Colombia, 2013. *Biomed* 2015 (citado el 15 de septiembre del 2015) > 36, 1
15. Milá Pascual M. y Cols. - DENGUE: SIGNOS, SÍNTOMAS Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS HEMOQUÍMICOS. *Facultad de Tecnología de la Salud* | 10 (2) (2019): ABR- JUN.
16. Alcantara Chagua A. Características epidemiológicas y clínicas de la infección por dengue en la provincia de Chanchamayo, 2016. Universidad Nacional del Centro del Perú. HUANCAYO - PERÚ 2017.
17. A. Rojas. Perfil clínico, hematológico y serológico en pacientes con sospecha de dengue del IICS-UNA, 2009-2013. Paraguay. Asunción. Paraguay: Memorias del instituto de investigación en Ciencias de la Salud., 2016, 14.2; 68-74. Doi:10.18004/Mem.iics/1812-9528. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n2/v14n2a65.pdf>