



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

**“CANDIDEMIAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y
NEONATAL DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO”**

PRESENTA

DRA. LUZ ELENA URIBE VÁZQUEZ

FECHA DE PRESENTACIÓN: MARZO DE 2023

ASESORA EXPERTA:

DRA. IVONNE JUÁREZ REYES

INFECTÓLOGA PEDIATRA

ASESOR METODOLÓGICO:

M.C. FROYLÁN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ

NEFRÓLOGO PEDIATRA



DEDICATORIA

A mis padres por darme apoyo y amor incondicional durante todas las etapas de mi vida. Son y serán siempre motivo de orgullo para mí, y ejemplo a seguir, son un claro ejemplo de honestidad y esfuerzo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por ser mi apoyo incondicional todos los días de mi vida, ser el ejemplo a seguir como grandes profesionistas y personas con una calidad humana excepcional.

A mis asesores, quienes, con su conocimiento, experiencia y paciencia, me guiaron en este proceso, así como a lo largo de toda mi formación académica como pediatra.

INDICE

Lista de abreviaturas.....	6
Introducción.....	7
Definición.....	8
Factores de riesgo.....	9
Presentación clínica.....	13
Epidemiología.....	14
Etiología.....	18
Diagnóstico.....	20
Tratamiento.....	24
Pronóstico.....	27
Planteamiento del problema.....	30
Pregunta de investigación	32
Justificación.....	33
Objetivos.....	35
Material y métodos.....	36
Resultados.....	43
Discusión.....	54
Conclusiones.....	57
Referencias bibliográficas.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

CI	Candidiasis invasiva
CVC	Catéter venoso central
EE. UU	Estados Unidos de América.
EFI	Enfermedad fúngica invasiva.
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
FDA	Food and Drug Administration
HCGJIM	Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchada
OP	Operado
IDP	Inmunodeficiencia primaria.
IDSA	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América
IgG	Inmunoglobulina G
PCR	Reacción de cadena de polimerasa
RN	Recién nacidos.
SNC	Sistema nervioso central.
TCMH	Trasplante de células madre hematopoyéticas.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
UCIP	Unidad de cuidados intensivos pediátricos.
UFC/ml	Unidad formadora de colonias/mililitro

1. Antecedentes

1.1 Antecedentes generales

1.1.1 Introducción

La enfermedad fúngica invasiva (EFI) es una de las principales causas de morbilidad entre los pacientes pediátricos inmunodeprimidos y hospitalizados. Existe un aumento significativo en el número de pacientes pediátricos con riesgo de EFI, principalmente debido al uso cada vez mayor de medicamentos inmunosupresores en muchas especialidades médicas (1).

Se han logrado avances simultáneos en el manejo de la EFI a través de nuevas pruebas de diagnóstico de agentes fúngicos y el uso basado en evidencia de agentes antimicóticos para la profilaxis y el tratamiento. En conjunto, estos factores han alterado la epidemiología y los resultados de la EFI durante los últimos 15 años (1).

El espectro de pacientes pediátricos vulnerables a EFI es amplio e incluye niños que reciben quimioterapia para una neoplasia, trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o receptores de trasplantes de órganos sólidos, niños con inmunodeficiencia primaria (IDP), niños que reciben inmunomoduladores para una enfermedad autoinmune, y aquellos con una inmunodeficiencia adquirida. Más allá de estos grupos de pacientes, los recién nacidos (RN) y los niños hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos (UCI), también están en riesgo de padecer EFI (1).

En un intento por estimar la carga financiera en el sistema de atención médica atribuible a la EFI, un estudio de análisis de costos reveló que los costos hospitalarios totales para el tratamiento en pacientes pediátricos no neonatales tienen un aumento medio de \$ 92 266 (intervalo de confianza del 95%), (\$ 65 058–\$ 119 474) por episodio (1).

1.1.2 Definición

Dentro de las EFI se encuentra las candidemias, término que describe la presencia de la especie de levadura *Candida* en el torrente sanguíneo y candidiasis de tejidos profundos, que incluye manifestaciones peritoneales, oculares, pulmonares, sistema nervioso central (SNC), entre otras, proveniente de la diseminación hematógena o de la inoculación directa de *Candida* en un lugar estéril; ambas se asocian con aumentos significativos en la duración de la estancia hospitalaria y tasas de mortalidad hospitalaria general del 15.8% para los pacientes pediátricos (1-4).

La candidemia es la principal causa de EFI en niños hospitalizados y la tercera o cuarta infección del torrente sanguíneo nosocomial más común en todo el mundo, después de la bacteriemia por *Estafilococos* coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus* y Enterococos. El aislamiento de *Candida spp.* de la sangre nunca debe interpretarse como un contaminante y debe impulsar una búsqueda rápida de su fuente (5).

La diferente epidemiología y resultado de la candidemia en pacientes pediátricos versus adultos se ha documentado en los Estados Unidos de América (EE. UU.) En general, la candidemia es más frecuente en RN y lactantes que en adultos y se asocia con mejores resultados clínicos, pero también con mayores costos hospitalarios (5).

La candidemia se asocia con una morbimortalidad significativa, especialmente en pacientes de UCI. El tratamiento de esta infección a menudo se inicia tarde porque el diagnóstico puede ser desafiante, a su vez la administración del fármaco correcto es de suma importancia, lo cual se ve retardado por la dificultad de su identificación (6).

1.1.3 Factores de riesgo

Los niños que se hospitalizan en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) representan una población heterogénea con un riesgo incrementado bien documentado de desarrollar EFI, resultando de una combinación única de condiciones clínicas críticas complejas, incluida la necesidad de hospitalización prolongada, frecuentes procedimientos invasivos, y uso de dispositivos como catéteres y tubos endotraqueales (1).

La candidemia neonatal se asocia de manera importante con riesgo de muerte, deterioro del neurodesarrollo, principalmente en RN con bajo peso al nacer que pesan menos de 1000 g, siendo el principal factor de riesgo la prematuridad y un peso extremadamente bajo al nacer (3).

Los factores de riesgo para candidemias en población pediátrica son similares a los que se reportan en adultos. Algunos de los factores son: hospitalización en UCI, utilización de catéteres venosos centrales, tratamiento previo con antibióticos de largo espectro y durante un periodo prolongado, nutrición parenteral total, diabetes mellitus, estados de inmunosupresión, ventilación mecánica, cirugía mayor reciente, prematuridad, enfermedades hematológicas benignas, neutropenia, diálisis, tumores sólidos, y solución de continuidad de mucosas, pudiendo coexistir diversos factores, cirugía reciente abdominal, dehiscencias anastomóticas o pancreatitis necrotizante (15).

Ting J. et al. observaron que los factores asociados a infecciones fúngicas neonatales fueron una valoración de Apgar < 7 a los 5 min de vida y haber recibido corticoides posnatales (19).

La relación de la candidemia con los catéteres venosos centrales (CVC) se ha asumido sobre la base de la observación, la experiencia clínica y la comprensión del papel de la "biopelícula" ("biofilm") en el origen de las infecciones del torrente sanguíneo. El hecho de que la candidemia en pacientes no neutropénicos se debe comúnmente a los CVC contaminados es innegable, aunque sigue existiendo controversia sobre la mejor manera de distinguir una candidemia asociada a un catéter de una relacionada con otra fuente, por ejemplo, como el tracto gastrointestinal. No se han realizado estudios clínicos prospectivos diseñados para examinar el retiro de los CVC como medida primaria relacionada al resultado. Además, múltiples análisis retrospectivos han llegado a conclusiones muy diferentes con respecto a la necesidad y el momento de retiro del CVC en el paciente con diagnóstico de candidemia, por lo que hasta ahora aún existe controversia,

habiendo grupos que abogan por un enfoque estrictamente individualizado para cada paciente y otro que aboga por el retiro del catéter venoso central en todos los pacientes no neutropénicos en los que es seguro y factible hacerlo. La mayoría de estudios ha demostrado una duración más corta de la candidemia, y/o una tendencia hacia mejores resultados al retiro de CVC (3).

En el caso de los RN la infección y/o colonización de la piel, el tracto gastrointestinal y la vía respiratoria pueden adquirirse en el canal de parto o a través del contacto con manos del personal de salud durante la hospitalización. El riesgo de infección es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacimiento, debido entre otros factores a la inmadurez del sistema inmunológico y el uso frecuente de procedimientos invasivos para soporte ventilatorio y hemodinámico (19).

En los pacientes colonizados, entre un 5 y un 10%, desarrollan infección invasiva; una vez que los microorganismos entran a torrente sanguíneo pueden invadir diversos tejidos como SNC, riñones, hígado, bazo, corazón y retina (19).

El uso de antibióticos de amplio espectro incrementa la densidad de las levaduras en pacientes colonizados, ya que disminuye la competencia que ejercen las bacterias comensales (19).

Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados de la UCI van a desarrollar una enfermedad por hongos, especialmente candidiasis invasora (3-6%) que acarrea morbilidad y mortalidad. Varias alteraciones congénitas pueden incrementar el riesgo de candidemia en niños, siendo destacable el riesgo de los niños sometidos a cirugía cardiorácica debido a una cardiopatía congénita, donde coinciden

diversos factores: cirugía amplia con *bypass* cardiopulmonar, incremento de la morbilidad operatoria, postoperatorio de tórax abierto, y ventilación mecánica (20).

Las quemaduras extensas constituyen otro factor de riesgo significativo para las candidemias en niños, aumentando de manera significativa la morbi- mortalidad de estos pacientes (20).

Asociándose como factores independientes el uso de vancomicina o de agentes con actividad frente a microorganismos anaerobios durante más de 3 días en los últimos 15 días, es otro factor de riesgo de importancia para adquirir estas infecciones (20).

En la tabla 1 se muestran los principales factores de riesgo asociados a las diferentes especies de *Candida* (5).

TABLA 1. ESPECIES DE CANDIDA Y FACTORES PREDISPONENTES PARA LA INFECCIÓN.

<i>C. albicans</i>	Unidades de cuidados intesivos, catéteres intravasculares centrales, tratamiento antibiótico y corticoideo, cirugía.
<i>C. parapsilosis</i>	Prematuridad, catéteres intravasculares, nutrición parenteral total.
<i>C. tropicalis</i>	Inmunodepresión, enfermedades neoplásicas.
<i>C. glabrata</i>	Tratamiento previo con fluconazol, inmunodepresión grave
<i>C. krusei</i>	Tratamiento previo con fluconazol, inmunodepresión grave, enfermedades neoplásicas.

1.1.4 Presentación clínica

La clínica es inespecífica y requiere alto grado de sospecha. En dos estudios realizados en Italia, los tiempos promedio desde el ingreso a UCI hasta presentar candidemia fueron de 10 y 19 días respectivamente, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno, se considera un componente esencial de un abordaje de los pacientes sépticos de la UCI. No existen síntomas específicos de candidemia, fiebre que no responde a terapia antibiótica, es la presentación clínica más común (4-6).

Habitualmente el neonato de riesgo está afebril con cambios sutiles que se pueden acompañar de alteraciones analíticas leves, que incluyen hiperglucemia, trombocitopenia o acidosis metabólica. En niños mayores la clínica es más parecida a la de los adultos, siendo la fiebre un signo cardinal (8).

La candidemia asociada a catéter también es muy común en niños. En niños tiende a diseminarse, lo que ocurre en un 10-20% de las candidemias, acompañándose de choque séptico hasta en un 30% de los casos. La mortalidad global es algo menor que en el adulto (10-25%), en probable relación a la menor prevalencia de comorbilidades en el niño, respecto al adulto, si bien puede llegar a ser hasta del 50% en niños críticos de UCI (8).

1.2 Antecedentes específicos

1.2.1 Epidemiología

La EFI es la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes pediátricos inmunocomprometidos hospitalizados, considerando hay un incremento significativo por el uso elevado de medicamentos inmunosupresores en las múltiples especialidades (1).

Se han descrito altas tasas de candidemia en las UCI que atienden a niños con cardiopatías congénitas que requirieron cirugía cardiorácica y en América Latina, donde el 44.2% de los casos de candidemia que se registraron en 20 centros de siete países ocurrieron en niños (5).

La candidemia es la EFI más común en los pacientes críticamente enfermos. Es la cuarta enfermedad infecciosa más frecuente asociada a la atención a la salud. Su incidencia es 10 a 20 veces mayor en las áreas de UCI, siendo las mayormente afectadas las unidades de quemados. Hasta 33% a 55% episodios de candidemias se estima, se presentan en la UCI, con una incidencia de 3.5 a 10 episodios por 1,000 admisiones, con una tendencia creciente (6).

La candidemia puede significar un impacto operativo y carga presupuestaria ya que puede prolongar la estancia de los pacientes hasta por trece a diecinueve días (6).

La candidiasis invasiva tiene una importante relevancia clínica, especialmente por su gravedad y elevada mortalidad. La mortalidad llega a cifras del 44% a los 30 días en determinadas series que incluyen pacientes pediátricos (7).

La candidemia en pacientes críticos se asocia con mortalidad por arriba del 47%, porcentaje que es aún más alto en las personas con choque séptico. Muchos autores han demostrado que la mortalidad está estrechamente asociada a la sincronización del tratamiento y control de la fuente de infección, es decir, inicio oportuno del tratamiento antifúngico y el retiro del CVC o el drenaje del material infectado. Los CVC son frecuentemente asociados a candidemia, aunque no son siempre causa de la misma, especialmente en pacientes neutropénicos, en quienes el tracto gastrointestinal es una causa frecuente (4-7).

En el 2012, en un estudio realizado por el *International Pediatric Fungal Network*, por Steinbach WJ, Roilides E, y Berman D., el cual es hasta ahora el estudio internacional colaborativo más grande, reportó predominio de especies de *Candida no albicans*, en población pediátrica del 56%, y neonatos del 52%. En ambos, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*, fueron la primera y la segunda, respectivamente de *Candida no albicans* reportadas (15).

Un estudio realizado de vigilancia epidemiológica realizado en Sudamérica, publicado en *Pediatric Infectious Disease Journal*, por Santolaya ME, Alvarado T y Queiroz-Telles F., durante 2014, reportó una incidencia de 8.1 casos de candidiasis invasiva por 1000 admisiones, con una mortalidad de 28%, en un total de 302 pacientes (15).

La candidemia es la candidiasis invasiva diagnosticada con más frecuencia en la Unidad de Cuidados Intensivos, la cual ha ido en aumento en las últimas décadas. El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY de Estados Unidos, en el período 2008-2009 reportó 1752 casos de candidemia, el 44.5% ocurrió en unidades de

cuidados intensivos y la candidemia representó hasta el 15% de las infecciones nosocomiales y la tasa bruta de mortalidad fue de 25 a 60% (17).

En países desarrollados se ha logrado, en las últimas décadas, disminuir la incidencia de candidiasis neonatal a un 61%, las intervenciones que han favorecido este cambio son: el uso de profilaxis con fluconazol, la menor prescripción de antibióticos de amplio espectro, y los cuidados durante la inserción y la manipulación de CVC. En países en desarrollo la información es escasa, y no hay consistencia de la epidemiología (19).

En un estudio realizado en el Hospital San José- Tec, Monterrey, México de 2004 a 2007, realizado por Gloria M. González, Mariana Elizondo y Jacobo Ayala, se reporta una mayor frecuencia de infecciones del torrente sanguíneo, causadas por *Candida spp*, incrementando dramáticamente, creando un programa de vigilancia durante este periodo, se concluyó, en primer lugar, que a pesar de que *Candida albicans* es el agente causal más común en otros países, en México se observa mayor frecuencia de *Candida no albicans*, observando aislamientos de *Candida parapsilosis* 37.9%, *Candida tropicalis* 14.8%, y *Candida glabrata* 8%. El aumento de aislamientos de *C. parapsilosis* puede estar relacionado a mal cuidado de los catéteres, o mal control de la infección. *C. tropicalis* y *C. glabrata* se asocian a pacientes con cáncer y exposición previa a azoles, respectivamente. *C. kruseii* se asocia a brotes nosocomiales, teniendo alta resistencia a tratamiento antimicótico y por consiguiente una elevada mortalidad (hasta 80%). Se ha identificado la asociación de la edad del paciente con el orden de clasificación de *Candida spp.*, existiendo una alta proporción de *C. parapsilosis* y *C. albicans* en los neonatos y pacientes pediátricos, reportando sólo 1 paciente con aislamiento de *C. glabrata*, la

cual mostró alta susceptibilidad a todos los compuestos antifúngicos, en comparación con los adultos, en los cuales *C. glabrata*, fue el segundo agente más común de candidemia. En este estudio fueron diagnosticados 211 pacientes masculinos (53%) y 187 femeninos (47%). La distribución de *Candida spp.* varía considerablemente de acuerdo a la edad, siendo en los pacientes de menores de 1 a 14 años en orden decreciente la más frecuente *C. parapsilosis* (52.3% menores de un año, 40.6% 1 a 14 años), seguida de *C. albicans* (27.6 % menores de un año, 26.8% en 1 a 14 años), *C. tropicalis* (12.3% en menores de 1 año, 23.8% 1 a 14 años) y finalmente *C. glabrata* (0.6% en menores de un año y 2.9% 1 a 14 años) (21).

En el estudio publicado en la revista *Infecciones Asociadas a la Salud*, realizado en siete unidades de Colombia en los años 2004 a 2008, por Jorge A. Cortés, Jesús Jaimes, y Aura L. Leal, calculando el total de egresos en UCI y con éste la prevalencia de candidemias para cada institución y la prevalencia total de las mismas. La prevalencia global fue de 1,4%. La prevalencia al inicio y al final del período estudiado fue 1,8% y 1,7%, respectivamente, con un valor máximo de 3,5%. (22).

En la tabla 2 se ejemplifican las principales características clínicas y epidemiológicas de las especies de *Candida* más frecuentes a nivel mundial.

TABLA 2. EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS CINCO ESPECIES MÁS COMUNES DE *CANDIDA* A NIVEL MUNDIAL

ESPECIE	Concentración geográfica	Edad de mayor incidencia	Virulencia	Asociación clínica	Susceptibilidad a Fluconazol
<i>C. albicans</i>	Global	Ninguna	Alta	Endoftalmitis	+++
<i>C. glabrata</i>	Europa, EUA, Australia	Mayores	Intermedia	Trasplante de órgano sólido	+
<i>C. tropicalis</i>	Sudamérica, EUA, Asia	Ninguna	Alta	Inmunosupresión	++
<i>C. parapsilosis</i>	Europa, Sudamérica, Australia, México	Los más jóvenes	Baja	Dispositivos médicos	+++
<i>C. krusei</i>	Europa, EUA	Ninguna	Intermedia	Cáncer hematológico	-

1.2.2 Etiología

Aunque alrededor de quince especies de *Candida* están involucradas en enfermedades humanas, casi todos los episodios de candidemia se pueden atribuir a cinco especies: *albicans*, *parapsilosis*, *tropicalis*, *glabrata* y *krusei* (4).

Candida albicans es responsable de aproximadamente el 40 a 60% de los casos, aunque en estudios más recientes constituye la minoría de aislamientos. Las especies de *C. no albicans* más prevalentes varían geográficamente. En las UCI de Europa y Australia prevalece aislamiento de *C. glabrata*, asociada al aumento en la vejez y trasplante de órganos sólidos, responsable del 20% de las infecciones (4).

En el 2006 en la UCI en China se informó una tasa del 23% de *C. parapsilosis*, mientras que en EE. UU. *C. tropicalis* es el aislamiento no *albicans* más común

(20%) y *C. glabrata* representa 9% de los aislamientos, con lo que podemos explicar la disparidad en la mortalidad en la UCI de los diversos países, no omitiendo que debe individualizarse al padecimiento de base, gravedad y procedimientos invasivos de cada paciente (4).

En EE. UU sobre la epidemiología de la sepsis reveló que el número anual de casos de etiología fúngica aumentó 207%, en el período 1979-2000, siendo *C. albicans* el principal agente etiológico. Se ha observado de manera concomitante aumento en la incidencia de infecciones por especies *no albicans*. En un estudio multicéntrico en Brasil han mostrado que *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* fueron las especies más frecuentemente aisladas. En el resto de América Latina se distribuyen: *C. albicans* 50%, *Candida tropicalis* 20%, *Candida parapsilosis* 16% (17).

La dificultad en el diagnóstico determina que la incidencia real de candidiasis invasiva sea poco conocida es consecuencia de la baja sensibilidad de los hemocultivos, en la mayoría de los casos el diagnóstico es presuntivo, en función de los síntomas clínicos y la presencia de factores de riesgo (17).

En un estudio de casos y controles, realizado en el Hospital Civil de Guadalajara, Dr. Juan I. Menchaca (HCGJIM) de la Ciudad de Guadalajara, México, se registraron 37.462 nacimientos, con una mediana de edad gestacional de 39 SDG (42 SDG la máxima y 22 SDG la mínima) y peso al nacer de 3.045 g (máximo 5.543, mínimo 410), se diagnosticaron 85 eventos de infección por especies de *Candida*, y se estimó una incidencia global de 2.27 infecciones, por cada 1000 RN, observándose diferencia significativa en el peso (mayor en RN con peso menor a

2500g al nacimiento) y la edad gestacional, concluyendo que a menor edad gestacional y a menor peso al nacimiento, la incidencia de infección es significativamente mayor. El 35.3% fueron causadas por *C. albicans*, el resto *C. parapsilosis* 30.6%, *C. glabrata* 31.8% y *C. lipolytica* 2 casos. Similar a lo reportado en estudios multicéntricos de Latinoamérica y Europa, en pacientes del HCGJIM las especies prevalentes de *Candida*, fueron *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, no existiendo diferencia en la mortalidad o los factores asociados, a excepción de la ventilación mecánica, la cual los vuelve más propensos a infecciones por *C. albicans*. En este estudio se observa que las infecciones por *Candida* spp. predominan en los meses cálidos del año a pesar de contar con adecuado control de la temperatura dentro de UCIN (19).

El número de casos de *C. albicans* presentó una prevalencia al comienzo del período de 1,5% y 1,0% final del mismo, con un valor máximo de 1,6%. Se registró un valor de *C. no albicans* de 0,3% al inicio del período y de 0,6%, con un valor máximo de 2,2% (22).

1.2.3 Diagnóstico

La sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de candidiasis invasiva es aproximadamente el 50%. El límite de detección de hemocultivos es menor o igual a 1 unidad formadora de colonias (UFC)/ml, lo cual es inferior al de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) (3).

Los hemocultivos resultan ser positivos durante la mayor parte de las infecciones activas del torrente sanguíneo por *Candida*; pueden ser negativos en casos de candidemia extremadamente bajas, candidemia intermitente, candidiasis profunda que persiste después de la esterilización del torrente sanguíneo, resultante de la inoculación directa de *Candida* en ausencia de candidemia (3).

Los hemocultivos están limitados por la lentitud de los tiempos de respuesta (media de tiempo hasta la positividad: 2 a 3 días, con un rango de 1 a más de 7 días), y el hecho de que pueden volverse positivos relativamente tarde en el curso de la enfermedad. Los cultivos de tejidos o fluidos recuperados de sitios infectados durante candidiasis profunda, exhiben también poca sensibilidad (menor al 50%) y tiempos de respuesta lentos, y requieren procedimientos de muestreo invasivos que pueden ser peligrosos o contraindicados debido a las condiciones médicas (3).

La detección de antígenos y anticuerpos contra *Candida* han tenido mayor aceptación en Europa que en EE. UU, ya que se ve limitado por la eliminación rápida del antígeno del torrente sanguíneo. Los resultados arrojan mejor desempeño de la inmunoglobulina M, respecto a la inmunoglobulina G (IgG), lo cual sugiere que muchos pacientes desarrollan respuestas inmunológicas sin memoria, o tienen invasión tisular subclínica en curso (3).

La prueba mejor estudiada es una combinación de manano/antimanano ensayo de anticuerpos (Platelia Candida Ag and Ab; Bio Rad), que actualmente está aprobado para su uso en Europa, pero no para EE. UU. En un metanálisis de 14 estudios, la sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de candidiasis invasiva de manano y antimanano IgG individualmente fueron 58%/93% y 59%/83%, respectivamente.

Los valores para el ensayo combinado fueron 83% y 86%, con mejores resultados para infecciones por *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*. En un estudio de candidemia, al menos una prueba fue positivo antes del hemocultivo en el 73% de los pacientes (3).

El β -D-glucano es un componente de la pared celular de especies de *Candida*, especies de *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci* y otros hongos, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como complemento de los cultivos para el diagnóstico de EFI. Los resultados positivos no son específicos para candidiasis, sino más bien sugieren la posibilidad de una EFI. En un metanálisis realizado en EE. UU, la sensibilidad, combinada con la especificidad para el diagnóstico de candidiasis invasiva fueron del 75 y 80% respectivamente. La principal preocupación acerca de la detección de β -D-glucano es la posibilidad de falsa positividad, lo que resulta particularmente problemático, causa de falsos positivos incluyen otras infecciones sistémicas como bacteremia por Gram positivos y Gram negativos, ciertos antibióticos como amoxicilina-ácido clavulánico intravenoso, hemodiálisis, colonización fúngica, recepción de albúmina o inmunoglobulina, uso de gasa quirúrgica, mucositis u otras alteraciones de la mucosa gastrointestinal, por lo que el papel de esta prueba no está establecido en el diagnóstico de candidemia (3).

En comparación con los cultivos, PCR, acorta el tiempo de diagnóstico de candidiasis invasiva y el tratamiento antifúngico. La sensibilidad y especificidad reportadas en un metanálisis realizado en EE. UU para sospecha de candidiasis invasiva fueron del 95 y 92% respectivamente y en probable candidiasis invasiva, la

sensibilidad de PCR y hemocultivos fue 85 y 38%. Una limitación importante de los estudios de PCR es la falta de estandarización metodológica y la validación multicéntrica del rendimiento del ensayo (3).

Un estudio multicéntrico aprobado por la FDA, que se realizó en EE. UU que evaluó en rendimiento autónomo de un instrumento que amplifica y detecta ADN de *Candida* mediante PCR y resonancia magnética T2, ha sido completado, sin embargo, su papel en el diagnóstico y tratamiento precoz de la candidemia sigue sin estar claro, hasta que haya más datos disponibles. En Europa, un ensayo multiplex de PCR en tiempo real que detecta 19 bacterias y 6 hongos (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *Aspergillus fumigatus*), mostrando una sensibilidad de 94%, siendo un único resultado negativo en candidemia por *C. famata*, demostrando que el papel de la PCR en pruebas de sangre aún no está establecido (3).

La biología molecular se ha convertido en parte importante de cualquier laboratorio clínico, y juega un papel destacado en la práctica clínica; ha revolucionado la investigación en el área biológica y biomédica y pone a disposición gran variedad de métodos y técnicas para diagnosticar enfermedades y entender la predisposición a las mismas analizando el DNA o RNA de un microorganismo (12).

1.2.4 Tratamiento

El tratamiento empírico para candidemias en pacientes no neutropénicos en la UCI, debe iniciarse tras la evaluación clínica en quienes existan factores de riesgo, marcadores alternativos y/o datos de cultivos de sitios no estériles. El tratamiento empírico antifúngico debe iniciarse lo antes posible en pacientes que cumplan con los factores de riesgo y presenten riesgo de choque séptico. La terapia de primera elección para iniciar tratamiento empírico en pacientes no neutropénicos en la UCI es: (1)

1. Caspofungina dosis de impregnación de 70 mg/día, posteriormente dosis de mantenimiento de 50 mg/día, micafungina 100 mg al día, anidulafungina dosis de impregnación 200 mg/día y dosis de mantenimiento 100mg/día.
2. Fluconazol, dosis de impregnación 12 mg/kg, dosis de mantenimiento 6 mg/kg al día, es una alternativa para los pacientes que tienen exposición no reciente a azoles y no están colonizados con especies de *Candida* resistentes a azoles.
3. Amfotericina B liposomal, 3-5mg/kg al día, es una alternativa si existe intolerancia a los antifúngicos previamente mencionados.

La duración del tratamiento ante sospecha de candidiasis invasiva o ya documentada, es de dos semanas.

Los pacientes que no presentan respuesta clínica al tratamiento antifúngico empírico en 4-5 días y quienes no cuenten con evidencia de candidiasis invasiva o tengan cultivos negativos, se deberá considerar suspender el tratamiento (1).

Recomendaciones en el tratamiento empírico de la candidemia:

- Estabilidad hemodinámica, ausencia de profilaxis con azoles y ausencia de sospecha justificada de infección por una especie de *Candida* resistente: fluconazol.
- Inestabilidad hemodinámica o profilaxis previa con azoles: caspofungina o anfotericina B.
- Sospecha justificada de una especie resistente: caspofungina o anfotericina B o voriconazol, valorando: aislamiento, interacciones y toxicidad.

Una vez conocida la especie se adecuará el tratamiento. Salvo situaciones especiales, no se recomienda el uso de voriconazol para el tratamiento de la infección por *Candida spp*, ya que conviene reservarlo para las infecciones por hongos filamentosos (1).

El CVC deberá retirarse siempre que sea posible. Además se realizará estudio de extensión que comprenda ecocardiograma, ecografía abdominal y renal, radiografía de tórax y fondo de ojo (7).

Tabla 3. Patrones de sensibilidad de *Candida spp.*

	Anfotericina B	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Caspofungina
<i>C. albicans</i>	S	S	SDD-R	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S-R
<i>C. glabrata</i>	S	SDD-R	SDD-R	S	S	S
<i>C. krusei</i>	S-R	R	SDD-R	S	S	S
<i>C. lusitanae</i>	S-R	S	S	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S	S-SDD	SDD-R	S	S	S-R
<i>C. famata</i>	S	SDD-R	SDD-R	S-R	S-R	S

S= SENSIBLE, R= RESISTENTE, SDD-R= SENSIBILIDAD DOSIS DEPENDIENTE, R= RESISTENTE

En un estudio descriptivo retrospectivo realizado en la UCI del Centro Hospitalario Pereira Rosell, en Uruguay, durante el 2017, el tratamiento antifúngico se inició en forma empírica en uno de los seis casos donde se aisló *Candida*. Los tres pacientes que se aisló *Candida albicans* recibieron tratamiento con anfotericina B, uno de ellos recibió fluconazol de manera empírica, el cual se rotó a anfotericina B al confirmar el diagnóstico. En los dos casos donde se aisló *C. parapsilosis* en líquido peritoneal, uno recibió tratamiento con anfotericina B liposomal y otro con caspofungina. *Candida tropicalis* fue aislada en hemocultivo y recibió tratamiento con fluconazol, obteniendo como resultado el fallecimiento del 66.6% de la población estudiada, concluyendo que existe un problema relacionado con el inicio del tratamiento, al considerar a *Candida* como un posible agente de infección, así como la diferencia

en el inicio de antifúngicos, a pesar de que en dicho estudio los aislamientos de *Candida*, fueron universalmente sensibles a fluconazol (17).

1.2.5 Pronóstico

El diagnóstico de la candidiasis invasora continúa siendo un reto, ya que incluye la demostración de la invasión de los tejidos por el hongo y su cultivo, en muestras estériles, y el resultado suele ser tardío. Lo que repercute de forma directa en la supervivencia del paciente, por lo cual el inicio del tratamiento es el factor más importante. Así es como se pasa de una tasa de mortalidad del 78%, si el tratamiento es tardío, a una del 40%, si se instaura precozmente (12).

C. Krusei es una especie considerada emergente a partir del uso profiláctico con fluconazol, se trata de un organismo multidrogo-resistente, que tiene resistencia intrínseca al fluconazol, una susceptibilidad disminuida a anfotericina, y fluocitosina, asociada a alta mortalidad (12).

La candidemia se relaciona con altos índices de mortalidad, variando del 7.7 al 26% en población pediátrica, incrementando hasta 43 a 54% en lactantes y neonatos. La mortalidad en neonatos, se ha reportado del 29 a 38%. Se ha registrado un incremento en la mortalidad en pacientes con candidemia con retrasos en el inicio de la terapia antifúngica adecuada (33.1%) y en los pacientes iniciando con tratamiento 12 horas posterior al diagnóstico (11.1%), concluyendo que una terapia oportuna y adecuada es esencial para prevenir complicaciones graves y mortalidad. Para la candidiasis neonatal, tienen mayor riesgo de involucro de SNC como una complicación de candidemia (15).

La capacidad de *Candida spp.* para formar biopelículas después de la colonización de los dispositivos invasivos, entorpece el tratamiento antifúngico y predispone a infecciones persistentes o recurrentes. Se destaca la importancia de identificar las infecciones por *Candida Krusei*, debido a su conocida resistencia a fluconazol y su menor susceptibilidad a anfotericina B, asociada a una alta mortalidad bruta (80%) probablemente asociada con su pobre respuesta a la terapia convencional (15).

En la UCI del Centro Hospitalario Pereira Rosell, en Uruguay, durante el 2017, se observó una mortalidad del 66.6% lo cual es mayor a la comunicada en series internacionales que varía entre el 35 y 66%, siendo esa diferencia de origen multifactorial, tanto por la complejidad de pacientes como el retraso en el inicio de tratamiento antifúngico. Para lograr identificar a los pacientes con riesgo de candidiasis invasiva se ha desarrollado el *score* de *Candida*, el cual incluye cuatro factores de riesgo: cirugía al ingreso la unidad, nutrición parenteral total, sepsis grave y colonización multifocal por *Candida*. El puntaje del *score* tiene un alto valor predictivo para candidiasis invasiva, sin embargo no ha sido validado en niños hasta el momento (17).

En el estudio realizado en la UCIN en el HCGJIM, identificaron infecciones persistentes en el 45,9% y recurrencias en un 5,8%, observaron que los RN con meningitis por *Candida spp.* presentaron mayor riesgo de infecciones persistentes y los RN con endocarditis o endoftalmitis también mostraron persistencia de la infección (19).

En Monterrey, en un estudio realizado de 2004-2007 se reconoce que la candidemia debida a *C. krusei* está asociada con una alta mortalidad bruta (80%),

probablemente asociada con su pobre respuesta a la terapia convencional, lo cual muestra la necesidad de establecer un programa de vigilancia permanente a nivel nacional (21).

2. Planteamiento del problema

La candidemia es la infección por hongos del torrente sanguíneo más común entre los pacientes hospitalizados, prevalentemente en los pacientes que se encuentran en UCI.

La candidemia se asocia con hasta un 47% de mortalidad atribuible, y esta es aún mayor entre los pacientes con choque séptico. Varios autores han demostrado que la mortalidad está estrechamente relacionada tanto con el momento de la terapia como con el control de la fuente. Es decir, la intervención más temprana con la terapia antimicótica adecuada y la extracción de CVC contaminado o el drenaje del material infectado generalmente se asocia con mejores resultados generales.

Históricamente, las tasas más altas de candidemia se han registrado en RN y lactantes menores de 1 año. La tasa en las UCI es aproximadamente de 10 a 20 veces mayor que la de los pacientes que no están en la UCI.

La candidemia sigue siendo una afección altamente letal vinculada a varios factores clínicos, microbiológicos y del huésped. Realizar el diagnóstico de candidemia, supone un reto, debido a que el cuadro clínico suele ser inespecífico.

Mejorar el conocimiento sobre las candidemias en pacientes pediátricos, incrementará el diagnóstico correcto de la enfermedad, aumentando el éxito de la prevención de sus complicaciones.

Por lo que en este estudio el interés es conocer las principales características epidemiológicas, en pacientes pediátricos hospitalizados en las UCI del Hospital para el Niño Poblano, para poder identificar factores riesgo, diagnóstico temprano y

llevar a cabo medidas terapéuticas oportunas para disminuir la prevalencia, impacto socioeconómico y mejorar la calidad y esperanza de vida en los pacientes.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las principales características epidemiológicas y evolución de la candidemia en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y neonatales del Hospital para el Niño Poblano de diciembre 2016 a diciembre 2021?

4. Justificación

La última década ha marcado el comienzo de cambios importantes en varios aspectos de la candidemia en las UCI. Se ha caracterizado por el creciente reconocimiento de especies *no albicans* como patógenos prominentes en esta infección. Los esfuerzos para acelerar el diagnóstico han dado lugar a avances en la identificación basada en cultivos, así como en el desarrollo de diagnósticos moleculares.

La candidemia se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables, incluso con la terapia adecuada. Por lo tanto, se deben realizar esfuerzos continuos para prevenir la candidemia en pacientes pediátricos críticamente enfermos, especialmente porque los factores de riesgo establecidos tienen un valor limitado para predecir su aparición.

El tratamiento de esta infección a menudo se inicia tarde porque el diagnóstico puede ser un desafío.

Deben introducirse nuevas técnicas diagnósticas en la práctica clínica diaria con el objetivo de acortar el tiempo diagnóstico, hasta que tales pruebas estén disponibles, el tratamiento antimicótico empírico debe administrarse cuidadosamente de acuerdo con la condición clínica de los pacientes, los factores de riesgo, la epidemiología local y el sitio de la infección.

En específico para el Hospital para el Niño Poblano, no se cuenta con fuentes confiables para determinar las principales características de las candidemias en pacientes pediátricos.

La investigación presente nos ayudará a crear conocimiento efectivo para prevenir este tipo de infecciones, además de emplear tratamientos adecuados y dirigidos para disminuir este problema de salud.

5. Objetivos

5.1 General

Describir las características epidemiológicas y microbiológicas de las candidemias en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y neonatales del Hospital para el Niño Poblano, en el periodo de estudio.

5.2 Específicos

- Determinar la prevalencia de candidemia en la unidad de cuidados intensivos pediátrico y neonatal del Hospital para el Niño Poblano, en el periodo de estudio.
- Identificar las especies de *Candida* más frecuentes en la unidad de cuidados intensivos pediátrico y neonatal del Hospital para el Niño Poblano, en el periodo de estudio.
- Determinar la susceptibilidad de las especies de *Candida* a los antifúngicos en la unidad de cuidados intensivos pediátrico y neonatal del Hospital para el Niño Poblano, en el periodo de estudio.
- Conocer la evolución y desenlace de las candidemias en la unidad de cuidados intensivos pediátrico y neonatal del Hospital para el Niño Poblano, en el periodo de estudio.

6. Material y métodos

6.1 Diseño y tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo, homodémico y unicéntrico. Diseño exploratorio.

6.2 Población base

Expedientes electrónicos de pacientes atendidos en el Hospital para el Niño Poblano en las áreas de unidad de cuidados intensivos pediátrico y neonatal durante el periodo de estudio.

6.3 Población de estudio

Expedientes electrónicos de pacientes atendidos en el Hospital para el Niño Poblano en las áreas de unidad de cuidados intensivos pediátrico y neonatal durante el periodo de estudio, con reporte de hemocultivo central y/o periférico con alguna especie de *Candida* durante el periodo de estudio.

6.4 Muestra

Se realizará un análisis de datos mediante un muestreo no probabilístico, por conveniencia.

6.5 Unidad de análisis

Expedientes de pacientes atendidos en el Hospital para el Niño Poblano durante el periodo bajo estudio.

6.6 Criterios de selección

6.6.1 Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes hospitalizados en las áreas de unidad de cuidados intensivos pediátrico y neonatal del Hospital para el Niño Poblano, en el periodo comprendido entre diciembre 2016 a diciembre 2021.
- Expedientes de pacientes de edades comprendidas desde el nacimiento hasta 17 años 11 meses.
- Pacientes de cualquier sexo.
- Expedientes de pacientes que cuenten con resultado reportado de hemocultivo central y/o periférico con aislamiento de especies de *Candida*.

6.6.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico establecido de cáncer hematológico-oncológico.

6.6.3 Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes que no cuenten con al menos 80% de la información.
- Pacientes con reporte en los hemocultivos central y/o periférico de alguna especie bacteriana agregada.

6.7 Descripción de cada variable

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Edad cronológica en meses cumplidos	Edad del paciente a su ingreso.	Meses	Numérica discreta
Sexo	Características biológicas de un varón y una mujer	Características fenotípicas del sujeto de estudio	<ul style="list-style-type: none"> Femenino Masculino 	Nominal dicotómica
Candidemia	EFI más frecuente en el paciente crítico no neutropénico secundaria a diversas especies de <i>Candida</i>	Invasión limitada al torrente circulatorio, identificada en al menos un hemocultivo por parte del laboratorio de microbiología del HNP	Hemocultivos con reporte de especies de <i>Candida</i> .	Cualitativa nominal
Agente etiológico	Microrganismo aislado de la muestra clínica pertinente	Agente aislado en hemocultivos periféricos y/o centrales	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida lusitanae</i> Otras	Cualitativa, nominal
Hemocultivo	Cultivo de sangre que se realiza para la detección de microorganismos y así posteriormente, realizar la identificación y susceptibilidad antimicrobiana	Cultivo de sangre con aislamiento de especies de <i>Candida</i>	Hemocultivo semicuantitativo (=> 100 UFC) central y periférico.	Cualitativa nominal
Susceptibilidad	Sensibilidad a medicamentos utilizados para prevenir y tratar las infecciones causadas por agentes fúngicos.	Sensibilidad a antimicóticos aplicados en pacientes con diagnóstico candidemia con el fin de remitir la infección.	<ul style="list-style-type: none"> Amfotericina B convencional, complejo lípidico o liposomal. Fluconazol. Itraconazol. Voriconazol Posaconazol Isovuconazol Caspofungina. 	Cualitativa, nominal

			<ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungina. • Micafungina. 	
Tipo de tratamiento antifúngico	Uso de uno solo o varios antifúngicos para tratar la enfermedad.	Numero de antifúngicos empleados para el tratamiento de candidemia.	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia • Politerapia 	Cuantitativa
Desenlace de la infección	Estado final en que se resuelve o acaba la infección	Resolución de la infección con hemocultivos centrales o periféricos sin desarrollo fúngico.	<ul style="list-style-type: none"> • Curación • Complicación • Defunción 	Cualitativa nominal

6.8 Estrategia de trabajo

- Se revisaron plantillas de reportes positivos para especies de *Candida* de muestras clínicas de hemocultivos periféricos y centrales, en el laboratorio de microbiología, de pacientes internados en las áreas de unidad de cuidados intensivos pediátrico y neonatal en el periodo comprendido entre diciembre 2016 a diciembre 2021.
- Se registraron en hoja de recolección de datos.
- Se revisaron los expedientes electrónicos para identificar los casos que cumplan los criterios de inclusión.
- Se identificaron las características epidemiológicas y el patrón de resistencia de las candidemias identificadas.
- Se revisaron los tratamiento empírico instaurado inicialmente y ver evolución de los pacientes.
- Se creó la base de datos en sistema electrónico.
- Analizaron los datos obtenidos.
- Realizaron las conclusiones.

6.9 Ubicación espacio-temporal

Este estudio se realizó en el Hospital para el Niño Poblano, Secretaria de Salud, correspondiente a la Jurisdicción Sanitaria No. 5 de la Ciudad de Puebla.

En el periodo comprendido de diciembre 2016 a diciembre 2021.

6.10 Recolección de datos

La base de datos se realizó con revisión del expediente clínico en formato electrónico, los cuales cumplan con los criterios de inclusión.

6.11 Análisis de datos

Se utilizó el software IBM SPSS Statistics.

6.12 Aspectos éticos

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier

otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

No se presentó conflicto de interés. En cuanto a los aspectos éticos, el estudio no afectó la evolución de los pacientes ya que no hubo intervención por parte de los observadores.

El propósito principal de la investigación médica fue comprender las causas, evolución y efectos de la enfermedad para así mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos) y de esta manera sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. Aunque el objetivo principal de esta investigación fue generar nuevos conocimientos, sin tener primicia sobre los derechos y los intereses de los pacientes.

6.13 Recursos humanos

Asesor experto: Apoyar al aspirante a desarrollar el anteproyecto de investigación, supervisar y evaluar la realización del documento. Recomendar fuentes primarias para obtención de la información. Dra. Ivonne Juárez Reyes.

Asesor metodológico: Apoya en el diseño, elaboración, procesamiento de la información que se obtenga durante la realización de la tesis. Dr. Froylán Hernández Lara González.

Alumno tesista: Participa en el diseño y elaboración de la tesis, conocer adecuadamente fuentes de información para la realización del proyecto. Dra. Luz Elena Uribe Vázquez.

6.14 Recursos materiales

Hojas de papel, plumas de colores, computadora, tinta de impresora, impresora.

6.15 Recursos financieros

No se solicitó apoyo financiero ya que se cuenta con todo lo necesario para llevar a cabo la investigación.

7. Resultados

Se evaluaron los hemocultivos central y periférico con reporte de crecimiento microbiológico fúngico, realizados en el laboratorio de microbiología del Hospital para el Niño Poblano, provenientes de los servicios de UCIP y UCIN, durante el periodo de estudio comprendido de diciembre de 2016 a diciembre 2021 (5 años).

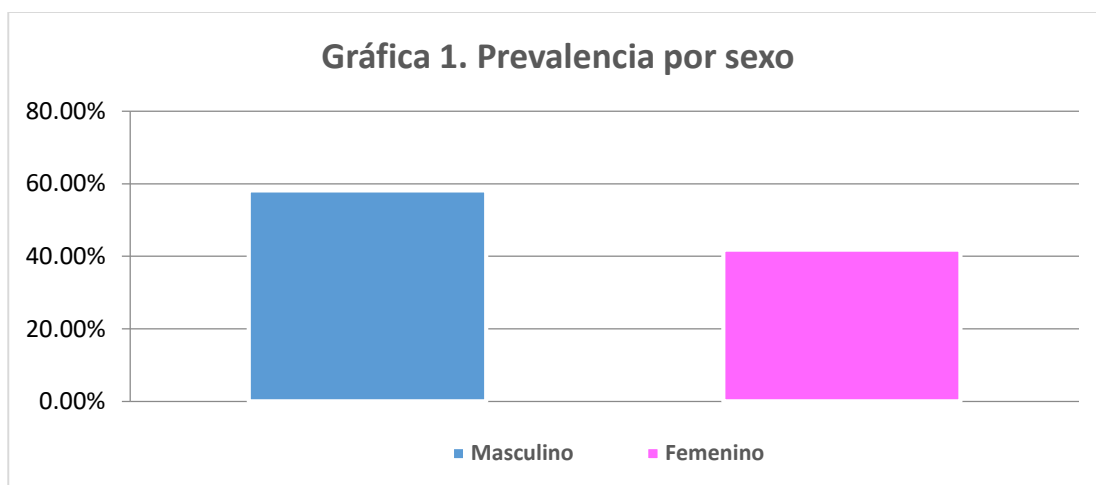
Se tuvo un total de 5524 hemocultivos (central y periférico) con aislamiento microbiológico (incluyendo bacterias y hongos), de los cuales 386 corresponden con alguna especie del género *Candida*.

De los 386 hemocultivos con aislamiento de *Candida*, se excluyeron 183 hemocultivos, que representan el 47.4% del total de la muestra, la causa de exclusión es: hemocultivo positivo del mismo paciente que ha sido reportado en nuestros resultados, en un período de tiempo menor a 7 días, por lo que se concluye es el mismo evento de candidemia y mismo paciente, buscando evitar duplicar o sesgar los resultados.

Se integró una muestra de 203 expedientes, que constituye nuestra población de estudio, que representa el 52.6% de la muestra total de hemocultivos con aislamiento de *Candida*, teniendo una proporción de candidemia en nuestro grupo de estudio de 3.6%.

Se procedió a revisión de expedientes clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión, para identificar los casos con candidemia, prevalencia y evolución.

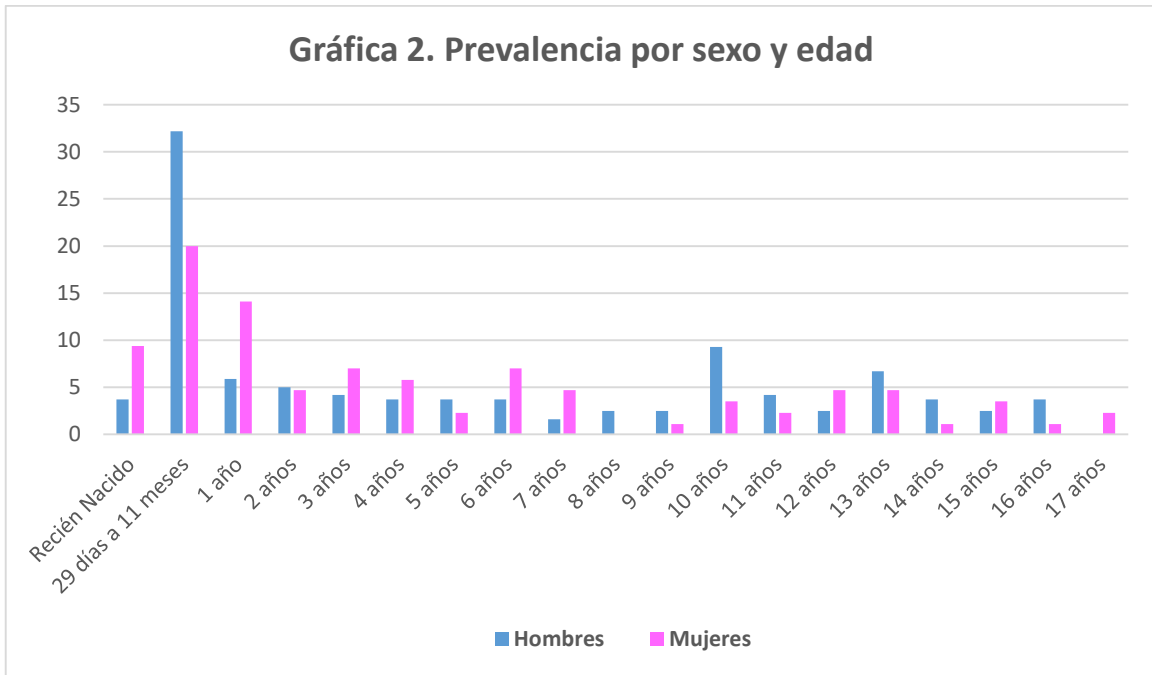
En nuestra población de estudio, hubo predominio del sexo masculino, siendo 58.1% (118 pacientes), y el sexo femenino con el 41.9% (85 pacientes), como se muestra en la gráfica 1.



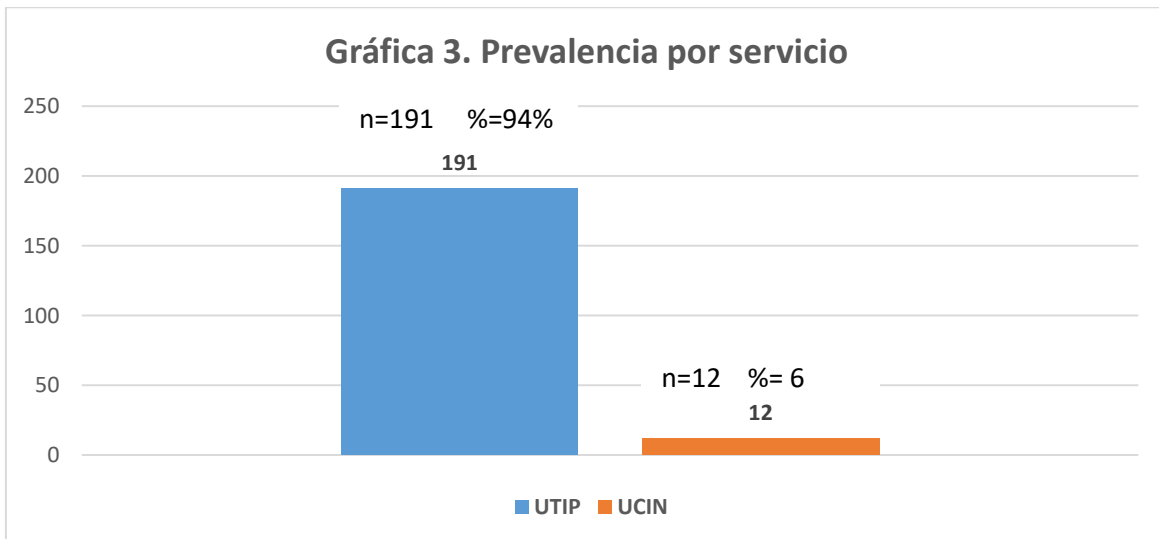
De los 118 pacientes masculinos, la distribución por grupo etario, por orden decreciente de porcentaje es el siguiente: edad de 1 a 11 meses 32.2%; seguido de pacientes de 10 años en un 9.3%, pacientes de 13 años en un 6.7%, pacientes de 1 año representando 5.9%, pacientes de 2 años en un 5%, de 3 y 11 años fue de 4.2%, recién nacidos (0-28 días), 4, 5, 6, 14 y 16 años corresponde al 3.7%; de 8, 9, 12 y 15 años representan el 2.5%; 7 años 1.6%, y 17 años 0%.

De los 85 pacientes femeninos, la distribución por grupo etareo, por orden decreciente de porcentaje es el siguiente: pacientes de 1 a 11 meses corresponde al 20%; seguido de pacientes de 1 año de edad, 14.1%; recién nacidos (0-28 días) 9.4%, pacientes de 3 y 6 años, 7%; pacientes de 4 años, 5.8%; pacientes de 2, 7, 12, y 13 años, 4.7%; pacientes de 10 y 15 años, 3.5%; pacientes de 5, 11 y 17 años, 2.3%; pacientes de 9, 14 y 16 años, 1.1%; pacientes de 8 años, 0%.

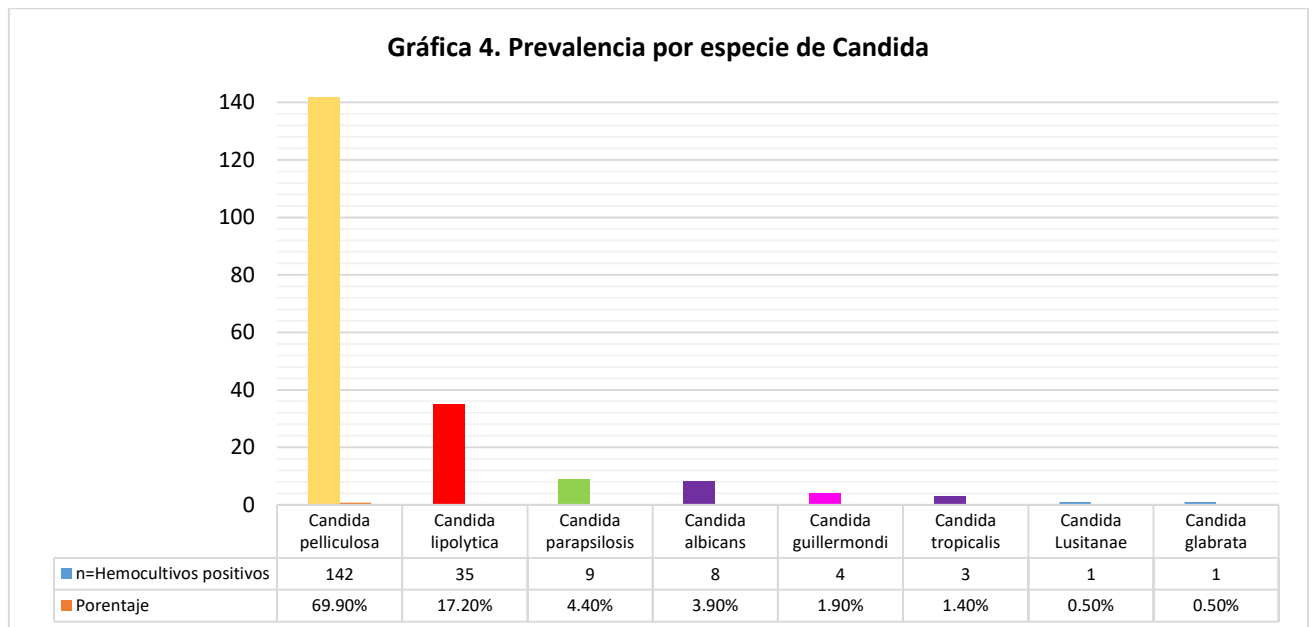
La distribución por sexo de acuerdo al grupo etario se muestra en la gráfica 2.



De los 203 hemocultivos positivos para aislamiento de *Candida*, 191 (94%) son de pacientes hospitalizados en la UCIP y 12 (6%) son de pacientes hospitalizados en UCIN. La distribución por servicio se observa en la gráfica 3.



De los aislamientos microbiológicos en hemocultivos (central y periférico) se reportó mayor frecuencia de *Candida pelliculosa* con 69.9% (142), seguido de *Candida lipolytica* con 17.2% (35), *Candida parapsilosis* 4.4% (9), *Candida albicans* 3.9% (8), *Candida guilliermondi* 1.9% (4), *Candida tropicalis* 1.4% (3), *Candida lusitanae* y *Candida glabrata* 0.5% (1), ver gráfica 4.



De los hemocultivos de nuestro grupo de estudio se reporta antibiograma en un 91.6% (186), y en un 8.4% (17) no se cuenta con este reporte.

Los principales agentes etiológicos identificados corresponden a *Candida pelliculosa* y *Candida lipolytica*, ambas con alta sensibilidad a fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anfotericina y susceptibilidad intermedia a flucitosina, como se muestra en la tabla 1 y 2.

De los aislamientos de *Candida pelliculosa* (142), se obtiene antibiograma en un 90.1% (128), y en un 9.9% (14) no se cuenta con este reporte.

Tabla 1. Susceptibilidad *Candida pelliculosa*

Antifúngico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Número	%	Número	%	Número	%
Fluconazol	91	71.1%	35	27.3%	2	1.6%
Voriconazol	142	100%	0	0%	0	0%
Caspofungina	142	100%	0	0%	0	0%
Micafungina	142	100%	0	0%	0	0%
Anfotericina	142	100%	0	0%	0	0%
Flucitosina	32	25%	93	72.6%	3	2.4%

De los aislamientos de *Candida lipolytica* (34) se obtiene antibiograma en un 82.8% (29), y en un 17.2% (6) no cuentan con este reporte.

Tabla 2. Susceptibilidad *Candida lipolytica*

Antifúngico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Número	%	Número	%	Número	%
Fluconazol	28	96.5%	1	3.5%	0	0%
Voriconazol	28	100%	0	0%	0	0%
Caspofungina	28	100%	0	0%	0	0%
Micafungina	28	100%	0	0%	0	0%
Anfotericina	27	96.4%	0	0%	1	3.6%
Flucitosina	25	86.2%	4	13.8%	0	0%

De los aislamientos de *Candida parapsilosis* (9), se obtiene antibiograma del 66.6% (6), y en un 33.4% (3) no se cuenta con este reporte, como se muestra en la tabla 3, existe buena susceptibilidad a todas las familias de antifúngicos.

Tabla 3. Susceptibilidad *Candida parapsilosis*

Antifúngico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Número	%	Número	%	Número	%
Fluconazol	6	100%	0	0%	0	0%
Voriconazol	6	100%	0	0%	0	0%
Caspofungina	6	100%	0	0%	0	0%
Micafungina	6	100%	0	0%	0	0%
Anfotericina	6	100%	0	0%	0	0%
Flucitosina	6	100%	0	0%	0	0%

De los aislamientos de *Candida albicans* (8), se obtiene antibiograma del 62.5% (5), y en un 37.5% (3) no se cuenta con este reporte. De las muestras obtenidas con antibiograma, existe un 100% de susceptibilidad a todas las familias de antifúngicos.

Tabla 4. Susceptibilidad *Candida albicans*

Antifúngico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Número	%	Número	%	Número	%
Fluconazol	5	100%	0	0%	0	0%
Voriconazol	5	100%	0	0%	0	0%
Caspofungina	5	100%	0	0%	0	0%
Micafungina	5	100%	0	0%	0	0%
Anfotericina	5	100%	0	0%	0	0%
Flucitosina	5	100%	0	0%	0	0%

De los aislamientos de *Candida guilliermondi* (4), se obtiene antibiograma del 50% (2), y en un 50 % (2) no se cuenta con este reporte, se identifica una cepa resistente a fluconazol (tabla 5).

Tabla 5. Susceptibilidad *Candida guilliermondi*

Antifúngico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Número	%	Número	%	Número	%
Fluconazol	1	50%	0	0%	1	50%
Voriconazol	2	100%	0	0%	0	0%
Caspofungina	2	100%	0	0%	0	0%
Micafungina	2	100%	0	0%	0	0%
Anfotericina	2	100%	0	0%	0	0%
Flucitosina	2	100%	0	0%	0	0%

De los aislamientos de *Candida tropicalis*, en un total de 3 hemocultivos, se obtiene antibiograma del 66.6% (2), y en un 33.4 % (1) no se cuenta con este reporte, presenta resistencia en un cultivo a fluconazol, con 100% de susceptibilidad a resto de los antifúngicos (tabla 6).

Tabla 6. Susceptibilidad *Candida tropicalis*

Antifúngico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Número	%	Número	%	Número	%
Fluconazol	1	50%	0	0%	1	50%
Voriconazol	2	100%	0	0%	0	0%
Caspofungina	2	100%	0	0%	0	0%
Micafungina	2	100%	0	0%	0	0%
Anfotericina	2	100%	0	0%	0	0%
Flucitosina	2	100%	0	0%	0	0%

De los aislamientos de *Candida lusitanae*, en un total de 1 hemocultivo, se obtiene antibiograma del 100% (1).

Tabla 7. Susceptibilidad *Candida lusitanae*

Antifúngico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Número	%	Número	%	Número	%
Fluconazol	1	100%	0	0%	0	0%
Voriconazol	1	100%	0	0%	0	0%
Caspofungina	1	100%	0	0%	0	0%
Micafungina	1	100%	0	0%	0	0%
Anfotericina	1	100%	0	0%	0	0%
Flucitosina	0	0%	1	100%	0	0%

De los aislamientos de *Candida glabrata*, en un total de 1 hemocultivo, se obtiene antibiograma del 100% (1), obteniendo el siguiente reporte:

Tabla 8. Susceptibilidad *Candida glabrata*

Antifúngico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Número	%	Número	%	Número	%
Fluconazol	0	0%	1	100%	0	0%
Voriconazol	1	100%	0	0%	0	0%
Caspofungina	1	100%	0	0%	0	0%
Micafungina	1	100%	0	0%	0	0%
Anfotericina	1	100%	0	0%	0	0%
Flucitosina	1	100%	0	0%	0	0%

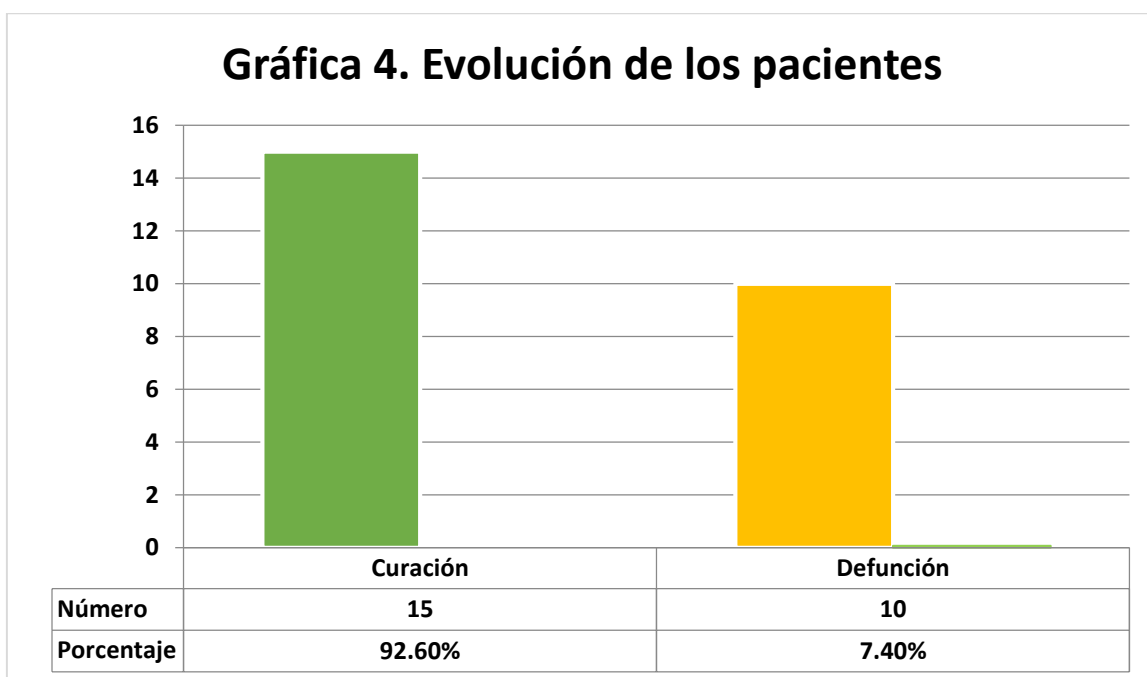
Con respecto a los diagnósticos de base de los pacientes que se presentaron con candidemia durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico y Neonatal, se observó, como se describe en la Tabla 9, como comorbilidad principal traumatismo craneoencefálico moderado/ severo en 26.1%; en segundo lugar estatus epiléptico/ epilepsia 15.2%, posteriormente cardiopatías congénitas que ameritan corrección quirúrgica, como lo es conexión anómala total de venas pulmonares 5.4%, neumonía bacteriana complicada con empiema, que requiere manejo quirúrgico con decorticación 4.4%.

Tabla 9. Patologías de base de la población con diagnóstico de candidemia

Diagnóstico	Número	Porcentaje
Traumatismo craneoencefálico moderado/ severo	53	26.1%
Epilepsia/ estatus epiléptico	31	15.2%
Conexión Anómala Total de Venas Pulmonares + OP corrección	11	5.4%
Neumonía bacteriana complicada con empiema + OP decorticación	9	4.4%
Perforación gástrica/intestinal + OP Laparotomía exploradora	7	3.4%
Persistencia del Conducto Arterioso + OP cierre	7	3.4%
Oclusión intestinal + OP Laparotomía exploradora	6	2.9%
Coartación Aórtica+ OP Coartectomía	6	2.9%
Atresia esofágica/ duodenal + OP corrección	5	2.4%
Enfermedad vascular hemorrágica	5	2.4%
Síndrome Guillain Barré	5	2.4%
Neuroinfección (Encefalitis/Meningoencefalitis)	4	1.9%
Comunicación interventricular+OP bandaje	4	1.9%
Hidrocefalia + OP colocación válvula de derivación ventriculoperitoneal	3	1.5%
Atresia tricuspídea+ OP septostomía	2	1%

Tetralogía de Fallot+ OP corrección	2	1%
Cardiopatía congénita compleja	2	1%
Absceso abdominal+ OP Laparotomía exploradora	2	1%
Atresia de vías biliares+ OP Kasai	2	1%
Malformación anorrectal+ OP colostomía	2	1%
Aspiración cuerpo extraño	2	1%
Asfixia por ahogamiento/ ahorcamiento	2	1%
Comunicación interauricular+ OP cierre	2	1%
Lupus eritematoso sistémico	2	1%
Intoxicación por organofosforados	2	1%
Infección de tejidos blandos	2	1%
Mielomeningocele+ OP corrección	2	1%
Hepatitis aguda	1	0.5%
Fractura de fémur	1	0.5%
Absceso pulmonar+ OP Lobectomía	1	0.5%
Atresia pulmonar+ OP valvulotomía	1	0.5%
Apnea del prematuro	1	0.5%
Bicitopenia+ Choque hemorrágico	1	0.5%
Cetoacidosis diabética	1	0.5%
Comunicación interauricular+ Sepsis neonatal	1	0.5%
Craneofaringioma	1	0.5%
Insuficiencia tricuspídea+ Neurofibromatosis	1	0.5%
Enfermedad Kawasaki	1	0.5%
Coartación Aórtica + Choque cardiogénico	1	0.5%
Miocardopatía dilatada	1	0.5%
Meningococcemia	1	0.5%
Quiste de colédoco+ OP laparotomía exploradora	1	0.5%
Deshidratación + Choque hipovolémico	1	0.5%
Sangrado de tubo digestivo	1	0.5%
Síndrome nefrótico/ Síndrome nefrítico	1	0.5%
Trombocitopenia inmune primaria	1	0.5%
Transposición grandes vasos + OP corrección	1	0.5%
Trauma torácico	1	0.5%

En cuanto a la evolución de los pacientes el 92.6% (188) no presentaron ninguna complicación secundaria al diagnóstico de candidemia, llegando a la resolución del cuadro infeccioso, sin embargo 7.4% (15) fueron egresados por defunción, de los cuales 66% (10 pacientes), fue bajo el diagnóstico de choque séptico (ver gráfica 4).



8. Discusión

De acuerdo con los objetivos del estudio, se determinó la prevalencia de candidemias en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico y Neonatal del Hospital para el Niño Poblano, obteniendo el 3.6%, lo cual coincide con lo reportado en la literatura mundial, como lo descrito en el estudio publicado en la revista *Infecciones Asociadas a la Salud*, realizado en siete unidades de Colombia en los años 2004 a 2008, por Jorge A. Cortés, Jesús Jaimes, y Aura L. Leal, donde se reporta una prevalencia al inicio y al final del período estudiado de 1,8% y 1,7%, respectivamente, siendo el valor máximo de 3.5%.

La frecuencia de candidemia es diferente entre el sexo masculino, siendo 58.1% (118 pacientes), y el sexo femenino con el 41.9% (85 pacientes), resultado muy similar a lo encontrado en la literatura revisada, en el estudio realizado en el Hospital San José- Tec, Monterrey, México de 2004 a 2007, realizado por Gloria M. González, Mariana Elizondo y Jacobo Ayala, fueron diagnosticados 211 pacientes masculinos (53%) y 187 femeninos (47%).

En este estudio se identificó que la mayor parte de los aislamientos corresponde a especies *no albicans*, siendo los principales *Candida pelliculosa* (69.9%), *Candida lipolytica* (17.2%) y *Candida parapsilosis* (4.4%), dejando en cuarto lugar a *Candida albicans* (3.9%), datos que difieren con lo reportado con la literatura mundial y de America Latina, ya que en ambas se reportan que la especie más frecuente es *Candida albicans* entre un 40 a 60% de prevalencia. Sin embargo estudios más recientes demuestran que actualmente *Candida albicans* constituye la minoría de

aislamientos como lo descrito en el 2012, en un estudio realizado por el *International Pediatric Fungal Network*, por Steinbach WJ, Roilides E, y Berman D., en donde se reportó predominio de especies de *Candida no albicans*, en población pediátrica y en neonatos, en ambos, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*, fueron la primera y la segunda causa de candidemias. Agregando otro estudio realizado en el 2006 en la UCI en China se informó como principal aislamiento a *C. parapsilosis*, mientras que en EE. UU. *C. tropicalis* fue la especie no *albicans* más común, seguido de *C. glabrata*, o lo que se describió en un estudio multicéntrico en Brasil que ha demostrado que *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* fueron las especies más frecuentemente aisladas. También a nivel nacional se muestra una tendencia al predominio de especies no *albicans* como el estudio realizado en el Hospital San José- Tec, Monterrey, México de 2004 a 2007, realizado por Gloria M. González, Mariana Elizondo y Jacobo Ayala, reportando una mayor frecuencia de infecciones del torrente sanguíneo, observando aislamientos de *Candida parapsilosis* 37.9%, *Candida tropicalis* 14.8%, y *Candida glabrata* 8%.

Suponemos esta diferencia con la literatura pueda ser debida a la exclusión de pacientes con diagnóstico de cáncer onco-hematológico, el no contar con área de tococirugía en nuestro hospital, además de que se ha descrito que el uso excesivo en los antifúngicos tipo azol y la colocación repetida de accesos vasculares, son los principales factores de riesgo para presentar otras especies del género *Candida*, como lo que ocurre en nuestra unidad.

Los principales agentes etiológicos descritos en nuestra investigación, *Candida pelliculosa* y *Candida lipolytica*, ambas muestran alta sensibilidad a fluconazol (71.1

y 96.5%, respectivamente), voriconazol (100%), caspofungina (100%), micafungina (100%), anfotericina (100 y 96.4%), lo cual difiere de la literatura utilizada para este trabajo, ya que todos los artículos citados, concluyen que existe un incremento importante en la resistencia a azoles, incluso en la última guía de la IDSA para el manejo de la candidiasis, se recomienda el tratamiento de primera línea con una equinocandina (por ejemplo, caspofungina, o micafungina), en lugar de fluconazol por la creciente prevalencia de *Candida spp.* resistente a fluconazol. Esto se puede explicar en cierta forma a que en nuestro hospital se cuenta con el programa de control de antimicrobianos, en donde el uso generalizado de azoles es restringido y se requiere la valoración y aceptación del servicio de Infectología Pediátrica, evitando así el uso irracional de estos antifúngicos, siendo esto una ventaja para nuestra población ya que contamos con posibilidades de tratamiento óptimas para la mejoría del paciente.

Citando nuestro último objetivo, el 92.6% de los pacientes en este estudio, no presentaron ninguna complicación secundaria al diagnóstico de candidemia, llegando a la resolución del cuadro infeccioso, sin embargo 7.4% fueron egresados por defunción, lo cual difiere con la literatura descrita, ya que la candidemia se relaciona con altos índices de mortalidad, siendo a nivel mundial entre el 7.7 al 26% en población pediátrica, incrementando hasta 43 a 54% en lactantes y neonatos. También se observa diferencia en la cifras expresadas en un estudio realizado en la UCI del Centro Hospitalario Pereira Rosell, en Uruguay, durante el 2017, en donde se observó una mortalidad del 66.6%, siendo esa diferencia de origen multifactorial, tanto por la complejidad de pacientes como el retraso en el inicio de

tratamiento antifúngico. En Monterrey, en un estudio realizado de 2004-2007 se reconoce que la candidemia debida a *C. krusei* está asociada con una alta mortalidad bruta (80%), probablemente asociada con su pobre respuesta a la terapia convencional, lo cual muestra la necesidad de establecer un programa de vigilancia permanente a nivel nacional. Estas diferencias en el porcentaje de mortalidad pueden explicarse ya que en las terapias intensivas de esta unidad, se ha observado que la identificación de candidemias no es tan tardado y el inicio del manejo antifúngico ha sido implementado de manera oportuna, tanto por el servicio tratante como por parte de Infectología, además de la adecuada susceptibilidad a la mayoría de las especies de *Candida*, lo cual es algo favorable para nuestra población, ya que aún contamos con suficientes armas para combatir a este microorganismo.

9. Conclusiones

- Las candidemias son una de las principales causas de morbilidad entre los pacientes pediátricos inmunodeprimidos y hospitalizados principalmente en las UCI, por lo que conocer la epidemiología y susceptibilidad antifúngica de cada centro hospitalario, es indispensable para el inicio de tratamiento empírico adecuado.
- Los resultados reportados en este estudio proporcionan una referencia más actualizada de la prevalencia de candidemia en nuestro hospital, la cual se determinó que es el 3.6%, la cual coincide con lo reportado en la literatura internacional.
- En este estudio se identificó que la mayor parte de los aislamientos corresponde a especies *no albicans*, siendo los principales *Candida pelliculosa* (69.9%), *Candida lipolytica* (17.2%) y *Candida parapsilosis* (4.4%), dejando en cuarto lugar a *Candida albicans* (3.9%), lo cual es diferente a lo reportado en literatura internacional.
- Durante la realización del presente nos enfrentamos a una serie de limitantes de los cuales se mencionan los más importantes: los hemocultivos son utilizados de manera inadecuada, ya que se realizan al mismo paciente múltiples hemocultivos, ya sean centrales o periféricos, en tiempo menor a 5 días, lo cual nos modifica la obtención de datos para la realización del estudio, por lo que tuvimos que eliminar 183 hemocultivos del total de positivos para candidemia.

- Los hallazgos que se encontraron con las cepas de *Candida* al ser inusualmente susceptibles a azoles, nos ayudan a evitar el inicio de tratamiento antifúngico tipo polienos como anfotericina o equinocandinas, y eludir los efectos adversos y los altos costos, así como las largas estancias hospitalarias que provocan su uso.
- Se propone reforzar un sistema de vigilancia epidemiológica para la detección de candidemia, que incluya al personal médico y de enfermería de UCI y UCIN, que evalúe la técnica de inserción y mantenimiento del catéter venoso central, así como limitar su duración, la correcta indicación y administración de nutrición parenteral total, y el uso racional de antibióticos de amplio espectro.

10. Referencias bibliográficas

1. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 22];6(suppl_1):S3–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927200/>
2. Mora Carpio AL, Climaco A. *Fungemia Candidiasis* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436012/>
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Jan 25;62(4):409–17. Disponible en: https://www.medicine.wisc.edu/sites/default/files/clinical_practice_guideline_for_mngmnt_andes.pdf
4. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clinics in Chest Medicine* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 24];38(3):493–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797491/>
5. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Wolff M. Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019 Aug;40(04):524–39. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-infectologia-pediatria-articulo-S1695403311000397>

6. Nadal C, Díaz De Heredia Rubio C, Navarro Gómez M, Roselló Mayans E, Álvez González F, Marañón G, et al. Infección fúngica invasiva (IFI): actualización [Internet]. [cited 2022 May 27]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01386557201900030011.
7. Duany Badell Lourdes, Losa Pérez Dagmaris, Ávila Ramírez Mabel, Barletta del Castillo Jorge, Hernández Malpica Sara, Gómez Morejón Aymahara. Caracterización de la infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Cienfuegos 2005-2009. Medisur [Internet]. 2014 Jun [citado 2022 Ago 11]; 12(3): 462-469. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000300002&lng=es.
8. Figuerasa C, Díaz de Herediab C, García J.J., M. Navarrod, J. Ruiz-Contrerases, R. Rossichf, J. Rumbaog, M.A. Frickay E.M. Rosellóh, en representación del grupo de estudio de la Infección Fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. An Pediatr (Barc). 2011;74(5):337.e1—337.e17 Disponible: <https://www.analesdepediatria.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-infectologia-pediatria-articulo-S1695403311000397>
9. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Disponible en:

https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009#gs.tab=0

10. Burgard M, Grall I, Descamps P, Zahar J-R . Infecciones nosocomiales en pediatría. *Emc Pediatría*, 2013 Jun 1;48(2):1–9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147670/#:~:text=Las%20infecciones%20urinarias%20representan%20el>
11. de León-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Frausto SM, Vázquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2022 Aug 11];28(5):1316–21. Available from:
https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2000/05000/Prevalence_of_infections_in_intensive_care_units.10.aspx
12. de Bedout Catalina, L. Gómez Beatriz. Candida y Cándiasis invasora: un reto para su diagnóstico temprano. *Infectio*. Volume 14, Page159-171, 2010. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922010000600008
13. Tomás Ramos José, Francisco Laura, Daoud Zarife. , Daoud Correspondencia, Ramos José. Infección Fúngica invasora en niños: diferencias. y homologías con el adulto. *Rev Esp Quimioter* 2016;29(Supl. 1): 59-65. Disponible: <https://seq.es/seq/0214-3429/29/sup1/14ramos.pdf>
14. Duany BLE, Losa PD, Ávila RM, et al. Caracterización de la infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Cienfuegos* 2005-2009. *Medisur*. 2014;12(3):462-469. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=50931>

15. Alba Barraza Evelyn, Reséndiz Sánchez I. Jesús, Avilés Robles Martha. Revista de enfermedades infecciosas de Pediatría, reconocida por la Sociedad Mexicana de Pediatría A.C., 2017. CANDIDEMIA EN PEDIATRÍA: factores de riesgo, tratamiento y susceptibilidad a antifúngicos. Disponible en: https://eipediatria.com/num_ants/octubrediciembre2017/06_micologia_y_parasitologia.pdf
16. García Gómez Dianiley, Abreu Duarte Rafael, TruffínTruffín Enma G., Mollineda León Lienay, González López Yamila, López Pérez Maida. Candidiasis invasiva en pacientes pediátricos ingresados. Mediceletrónica [Internet]. 2019 Sep [citado 2022 Ago 11]; 23(3): 225-237. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432019000300225&lng=es.
17. Decia Mónica, Telechea Héctor, Fernández Nora, Menchaca Amanda. Incidencia y etiología de la candidiasis invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos de Niños del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2017 Abr [citado 2022 Ago 11]; 88(2): 72-77. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000200002&lng=es.
18. Pooli D, Fasolino M, Pereda R, Rial M, Califano G. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: identificación de factores de riesgo. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2006 [cited 2022 May 27];104(5):393–

19. Lona-Reyes JC, Gómez-Ruiz LM, Cordero-Zamora A, Cortés-González SI, Quiles-Corona M, Pérez-Ramírez RO, et al. Incidencia y factores asociados a candidiasis invasiva en una unidad de cuidados intensivos neonatales de México. *Anales de Pediatría*. 2021 Jul.
20. Santolaya ME, de Queiroz Telles F, Alvarado Matute T, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en niños en América Latina. *Revista Iberoamericana de Micología* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2022 May 27];30(3):171–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-recomendaciones-el-manejo-candidemia-ninos-S1130140613000569>
21. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in Species Distribution and Susceptibility of Bloodstream Isolates of *Candida* Collected in Monterrey, Mexico, to Seven Antifungal Agents: Results of a 3-Year (2004 to 2007) Surveillance Study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008 Sep;46(9):2902–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2546732/>.
22. Cortés Jorge A., Jaimes Jesús A., Leal Aura L., Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia, Nacional U. Artículo Original *Infecciones Asociadas a la Atención de Salud*. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n6/art04.pdf>