

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

50

UTILIDAD DEL ANTIGENO SOLUBLE DE CANDIDA PARA EL
DIAGNOSTICO DE SEPSIS POR CANDIDA

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN:

DR. GERARDO ECHEVERRIA TAPIA
DR. JOSE FERNANDO FLORES MARTINEZ

206031

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



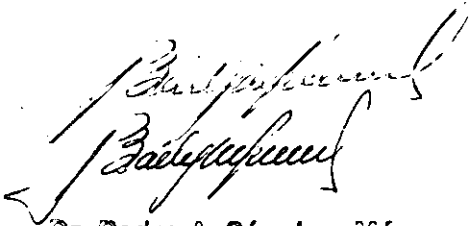
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

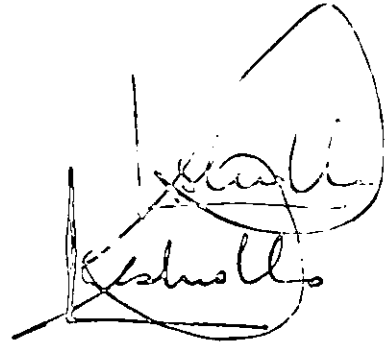
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

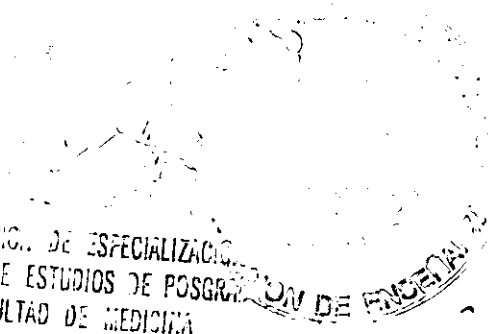
UTILIDAD DEL ANTIGENO SOLUBLE DE CANDIDA PARA EL
DIAGNOSTICO DE SEPSIS POR CANDIDA



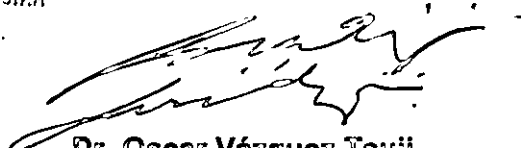
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
Director General de Enseñanza
y Profesor Titular del Curso



Dr. Luis Meshiki Natandakari
Jefe del Departamento de
Enseñanza de Pre y Posgrado



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
COMISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



Dr. Oscar Vázquez Tsuji
Jefe del Servicio de Parasitología
Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

AL DR. OSCAR VAZQUEZ TSUJI :

POR EL TODO EL APOYO
BRINDADO EN LA REALIZACIÓN,
DEL PRESENTE TRABAJO, SIN EL
CUAL HUBIERA SIDO DIFÍCIL SU
BUEN TERMINO.

A MIS MAESTROS DEL I. N. P.:

POR SUS CONOCIMIENTOS
VERTIDOS EN MI FORMACIÓN
PROFESIONAL , ASI COMO POR
SU PACIENCIA EN LA
ENSEÑANZA.

A NUESTROS FAMILIARES :

POR LA PACIENCIA , COMPRENSIÓN
Y APOYO DURANTE EL TIEMPO QUE
DURO NUESTRA FORMACIÓN
PROFESIONAL.

RESUMEN

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, comparativo y transversal.

Objetivo: 1) Evaluar la utilidad del antígeno soluble de *Candida* para el diagnóstico de sépsis por *Candida*, 2) Evaluar la correlación entre los criterios clínicos de sospecha diagnóstica de sépsis por *Candida* contra el resultado de los hemocultivos positivos para *Candida*.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico clínico de sépsis por *Candida* que estuvieron internados en los diferentes servicios de hospitalización del Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo comprendido del 1° de enero de 1996 al 30 de diciembre de 1999. Los expedientes fueron revisados para obtener: número de expediente, nombre, edad, sexo, fecha de internamiento, motivo de internamiento, principales diagnósticos establecidos durante el internamiento, manifestaciones clínicas relacionadas a candidiasis sistémica (detección de antígeno para *Candida*, hemocultivos específicos para detección de hongos, y hemocultivos bacteriológicos en donde se haya aislado al hongo, pruebas para determinación de especies). Biometría hemática, examen general de orina, química sanguínea, tratamiento establecido, así como evolución y respuesta al tratamiento. Dentro de los parámetros estudiados se recolectaron las variables para factores de riesgo que comprendieron: presencia de catéteres, sondas,

antibioticoterapia múltiple, quimioterapia, alimentación parenteral, etc.

Los pacientes seleccionados dentro del criterio de diagnóstico para sépsis por *Candida*, fueron aquellos en los que se encontraron cultivos de sangre positivos para el desarrollo de colonias de *Candida*, (Standard de oro) en presencia de sintomatología y en los que se haya descartado candidemia transitoria por colocación de catéter. Toda la información fue consignada en los formatos diseñados específicamente para la investigación, ordenándose por fechas de acuerdo a la fase de evolución del padecimiento.

Con la información obtenida se realizaron medidas de tendencia central y dispersión, se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos con cálculos de intervalos de confianza al 95%.

ANTECEDENTES

Hace aproximadamente 2000 años que Hipócrates describió el algodoncillo en bocas de lactantes; la infección se consideraba superficial y molesta, además de insignificante. Actualmente la candidiasis es una entidad frecuentemente observada en el huésped inmunocomprometido o bien en pacientes con factores predisponentes como desnutrición, corticoterapia, quimioterapia, sondas y catéteres a permanencia entre otros. (1-3,6,11)

En los últimos años, los avances terapéuticos han modificado las defensas del huésped y la ecología microbiana. En la actualidad este hongo tiene importancia como patógeno de primer orden con capacidad para producir enfermedad letal, sobre todo en el paciente oncológico, inmunocomprometido primario o secundariamente, o en el

que se encuentra con métodos invasivos por periodos prolongados como son uso de sondas, catéter, alimentación parenteral o antibióticos de amplio espectro (3-7,8-11,20).

Se han descrito más de 150 especies de *Candida*, pero solo un porcentaje pequeño de estas se relacionan con enfermedades, sobre todo en el paciente inmunocomprometido. De las especies descritas *Candida albicans* es la especie más frecuentemente involucrada en la producción de enfermedad en el humano, aunque cada vez se encuentran con mayor frecuencia otras especies con potencial patógeno como son *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. paratropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. stellatoidea*. (2-5.).

Para el establecimiento de una infección por *Candida* se requiere una de las siguientes tres condiciones:

1. Alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped.
2. Número elevado de microorganismos a los que se expone el huésped.
3. Combinación de ambos factores. (2)

Los estudios de respuesta del huésped, indican que finalmente todos los componentes del sistema inmunitario responden al patógeno. Los sitios de recepción de células epiteliales en boca y vagina permiten la adherencia de la levadura. La lisozima causa aglutinación y destrucción de *C. albicans*. (2,12,19); Se genera IgA secretora y humoral contra *Candida*. La mayoría de los adultos normales posee anticuerpos IgG circulantes contra los antígenos de *Candida*, con la infección hay respuesta transitoria de IgM a IgG con las que se opsoniza de manera eficaz a *Candida albicans*. Por otra parte el microorganismo activa la vía alterna del complemento y los leucocitos

polimorfonucleares, mononucleares y eosinófilos ingieren y destruyen al hongo. Por otra parte el componente polisacárido de *C. albicans* ocasiona la formación de linfocitos supresores; los linfocitos estimulados por mitógenos producen una linfocina que destruye al microorganismo. (2,19)

La diseminación de *Candida* puede ser principalmente por vía gastrointestinal o por sitios de punción en la piel, la diseminación abarca cualquier tejido corporal aunque habitualmente predomina en dos o tres órganos.

Se utiliza el término de sépsis por *Candida* para designar a la enfermedad producida por organismos del género *Candida* con infección de tejidos profundos del organismo, siendo los sitios más frecuentes de infección los pulmones, riñones, hígado, bazo, y cerebro, las manifestaciones clínicas van a depender de los sitios afectados y de la amplitud de la infección (13-18)

Dos manifestaciones clínicas aunque infrecuentes son consideradas como anunciadoras de sépsis por *Candida*; las lesiones oculares de endoftalmitis y una erupción maculopapular. Las manifestaciones más frecuentes incluyen fiebre persistente, hipotermia, inestabilidad hemodinámica y granulocitopenia. Se encuentra diarrea y dolor abdominal si la infección se localiza a nivel gastrointestinal, distensión abdominal, fiebre o vómito si se localiza a nivel peritoneal, disuria, poliaquiuria, y tenesmo vesical en caso de colonización a nivel de vías urinarias en preescolares y escolares, en caso de afección de vías respiratorias bajas puede existir taquipnea y fiebre. (2, 19)

Como se ha comentado, las manifestaciones clínicas de la enfermedad no son específicas, y habitualmente muchas de estas

infecciones se presentan en pacientes críticamente enfermos, en quienes se hace imperante el rápido reconocimiento del agente patógeno para el adecuado tratamiento. De aquí se desprende la importancia de un método diagnóstico que sea sensible y rápido de realizar, situación que hasta el momento no ha sido posible.

Desde 1955 Winner al estudiar los anticuerpos por métodos de aglutinación, precipitación e inmunofluorescencia, encontró que hasta un 64% de la población aparentemente sana tenía anticuerpos aglutinadores para *Candida* y esto lo llevó a poner en duda su valor diagnóstico. Sin embargo los anticuerpos precipitantes han sido hallados en la candidiasis diseminada predominantemente como lo demostró Stallybrass en 1964, aunque otros como Chew y Theus en 1967, Pepsism Mc.Carthy en 1968 los han descubierto en individuos sanos o en ausencia de enfermedad sistémica (19).

Más recientemente se han demostrado diversos determinantes antigénicos en la pared celular específicamente de *Candida albicans* con lo que se ha pretendido llegar a un diagnóstico oportuno y preciso de esos trabajos; los estudios de Bernanrdis y Girmenia en 1993 describen la detección de un determinante antigénico producido por la mayoría de las especies de *Candida* denominado Manan mediante el método de ELISA y mediante el uso de anticuerpos monoclonales con una sensibilidad del 67% y especificidad del 93% respectivamente (18). Taminora y cols. realizaron un estudio para la determinación de beta-D-glucan, antígeno producido por la mayoría de las especies de hongos en pacientes febriles, demostrando su utilidad al medir las concentraciones plasmáticas en 37 de 41 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por hongos, encontrándose positiva con

valores de corte de 20pg/ml, con una sensibilidad del 87%, presentando sin embargo una baja especificidad, ya que puede dar falsos positivos en pacientes con infecciones por *Aspergillus* y *Cryptococcus* (1-3), además *Pneumocystis carinni* se ha asociado con niveles plasmáticos altos, por lo que el estudio no identifica el género del hongo, solo indica su presencia como causa de fiebre (13).

La medición de arabinitol sérico también ha sido evaluado como determinante de sépsis por *Candida*, sin embargo sus resultados son contradictorios. Por un lado en un estudio de C.Mc.Serry en 1992 utilizando la técnica de cromatografía con gas líquido en pacientes con riesgo de candidemia, se encontró baja prevalencia de seropositividad y no se correlacionó con evidencia de infección.(17)

En otro estudio realizado por A. G. Deacon sobre arabinitol se menciona que esta sustancia se encuentra tanto en individuos sanos en pequeñas concentraciones como en individuos colonizados o superficialmente infectados observando que se incrementa de manera considerable en pacientes con formas sistémicas invasivas de la enfermedad determinándose una sensibilidad del 92.5% y especificidad del 84%, sin embargo otros estudios como el de Repentingny reporta una baja sensibilidad del 26% y especificidad del 87% (18).

JUSTIFICACION:

La sépsis por *Candida* representa una enfermedad grave. Los métodos de diagnóstico tradicionales como son PCR, determinación de 1-3 B-D Glucan, ELISA, arabinitol sérico etc., son de baja especificidad. Otros como el hemocultivo, que aunque es el estándar de oro requiere de varios días para el establecimiento del diagnóstico específico. Dado que existe retraso, poco aislamiento y baja sensibilidad para el diagnóstico, se requiere de métodos más sensibles, específicos y con alto valor predictivo que permitan establecer una adecuada ganancia post-prueba para el diagnóstico temprano y confiable de este tipo de infecciones, lo que permitirá brindar un tratamiento oportuno y por lo tanto reducir las tasas de morbi-mortalidad relacionadas con la diseminación de la enfermedad. No existe en el Instituto Nacional de Pediatría, ningún estudio que permita evaluar en forma sistematizada la utilidad (Sensibilidad, Especificidad y valores predictivos) del antígeno soluble de *Candida* para el diagnóstico de sépsis por *Candida*.

OBJETIVOS:

1. Evaluar la utilidad del antígeno soluble de *Candida* para el diagnóstico de sépsis por *Candida*.
2. Evaluar la correlación entre los criterios clínicos y el resultado del hemocultivo en pacientes con infección sistémica por *Candida*.

HIPOTESIS:

1. El antígeno para *Candida* es significativamente útil para el diagnóstico de sépsis por *Candida*.
2. La fiebre persistente, la hipotermia, la hepatomegalia y la trombocitopenia (cuenta plaquetaria $<50,000$ plaquetas/mm³), manifestaciones clínicas más frecuentes observadas en pacientes con sépsis por *Candida* tienen un valor predictivo bajo.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION:

Estudio, retrospectivo, comparativo y transversal de utilidad de una prueba diagnóstica.

MATERIAL Y METODOS:

Población y objetivos.

Pacientes con diagnóstico de sépsis por *Candida*, hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría del 1ero de enero de 1996 al 30 de diciembre de 1999.

Criterios de inclusión:

1. Edad de 1 mes a 16 años.
2. Cualquier género.
3. Diagnóstico clínico de sépsis por *Candida*.
4. Contar con hemocultivos solicitados para la búsqueda de *Candida*.
5. Contar con detección de antígeno para *Candida*.
6. Contar en el expediente con las variables consideradas necesarias para la validación del estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que previamente a su hospitalización hayan recibido tratamiento antimicótico sistémico que por si mismo pudiera interferir con los niveles de antigenemia (galactomanan) sérico.

Pacientes y Método.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de sépsis por *Candida* que hayan estado internados en los diferentes servicios de hospitalización del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido del 1ero de enero de 1996 al 30 de diciembre de 1999. Los expedientes correspondientes fueron revisados para obtener : Número de expediente, nombre, edad, género, fecha de internamiento, motivo de internamiento, principales diagnósticos establecidos durante el internamiento, manifestaciones clínicas relacionadas a sépsis por *Candida*, resultado de la detección de antígeno para *Candida*, hemocultivos específicos para detección de hongos, y hemocultivos bacteriológicos en donde se haya aislado *Candida*, biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, tratamiento establecido, respuesta al tratamiento y evolución, además de los factores de riesgo como presencia de catéteres, sondas, quimioterapia, alimentación parenteral, antibióticos, etc.

Se tomó como estándar de oro al hemocultivo para realizar las determinaciones de sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la prueba de detección de antígeno en la realización del diagnóstico de

sépsis por *Candida*.

De esta manera se consideraran aquellos pacientes con el hemocultivo positivo como casos y a los pacientes con hemocultivo negativo como los testigos. La evaluación del antígeno soluble se efectuará en forma ciega e independiente al estándar de oro.

Definiciones Operacionales

1. Candidemia

Se refiere como Candidemia la presencia de cultivo positivo para *Candida albicans*, pudiéndose asociar o no a la presencia de manifestaciones clínicas no severas (Ver definición siguiente), asociada a una historia de factores de riesgo positivos para adquirir candidemia intrahospitalaria (Uso simultáneo de dos o más antibióticos, uso crónico de catéter intravenoso, diálisis peritoneal o alimentación parenteral), sin la presencia de sintomatología (4).

2. Sépsis por *Candida*

Se utiliza el término de sépsis por *Candida* para designar a la enfermedad producida por organismos del género *Candida* y que infecta tejidos profundos del organismo, siendo los sitios más frecuentes de infección los pulmones, riñones, hígado, bazo, y cerebro, las manifestaciones clínicas van a depender de los sitios afectados y de la amplitud de la infección. Dos manifestaciones clínicas son consideradas como anunciadoras de sépsis por *Candida*: las lesiones oculares de endoftalmitis y una erupción maculopapular. Otras manifestaciones abarcan fiebre persistente, granulocitopenia.

Se encuentra diarrea y dolor abdominal, si la infección se localiza a nivel gastrointestinal distensión abdominal, fiebre o vómito si se localiza a nivel peritoneal, disuria, poliaquiuria, y tenesmo vesical en caso de colonización a nivel de vías urinarias, en caso de afección de vías respiratorias bajas puede existir taquipnea y fiebre. (2). La sépsis por *Candida* puede ser clasificada en aguda o crónica. Como aguda ocurre en niños con granulocitopenia y manifestaciones de fungemia persistente, inestabilidad hemodinámica, múltiples lesiones cutáneas y viscerales, y se asocia a alta mortalidad antes o después del tratamiento antifungal con el aislamiento del hongo en hemocultivos (4).

CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Teniendo en cuenta los estudios de Deacon (18), McSharry (17) y Thomas (16) y estimando una sensibilidad promedio de las diferentes pruebas en 40%, mientras que sobre la base de lo descrito para el antígeno soluble de *Candida* se ha establecido en promedio una sensibilidad del 70%; se consideró la formula:

$n: [2 (PQ) * (Z \alpha + Z \beta)^2] / \delta^2: [2 .55 * .45) * 7.84] / .3^2 : 43$ pacientes por grupo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se captará la información a través del paquete Excel para Windows, con análisis estadístico a través del paquete SPSS ver. 8.0.

Se efectuará la descripción de las variables de interés mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio y desviación estándar para variables continuas o medianas y porcentajes para variables con distribución no Gaussiana o categóricas. Se realizará cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos con establecimiento de valores puntuales y de intervalos de confianza al 95%.

ASPECTOS ETICOS Y CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Por tratarse de un estudio retrospectivo con análisis de fuentes secundarias de información no requiere su evaluación por el Comité de Ética ni carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 116 niños con diagnóstico clínico de sépsis por *Candida*, con edades promedio de 56.4 ± 61.76 meses (Mínimo 1 día, Máximo 17 años). 71 pacientes fueron del género masculino (61.2%) y 45 del femenino (38.8%). Las patologías neoplásicas fueron los diagnósticos de base más frecuentemente observados (Tablas 1 a 5).

TABLE 1

**PATOLOGÍA INFECCIOSA ASOCIADA A LOS CASOS
CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SEPSIS POR CANDIDA**

Diagnóstico	Frecuencia Absoluta	(%)
Sépsis bacteriana	7	6.0
Absceso cerebral	1	0.9
Infección de vías urinarias	1	0.9
Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida	1	0.9
Tuberculosis intestinal	1	0.9
Neumonía	2	1.8
Síndrome diarreico	1	0.9
Meningitis	3	2.7
Endocarditis	2	1.8
Osteomielitis	1	0.9
Artritis séptica	1	0.9
Hepatitis viral	1	0.9

TABLA 2
PATOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO
ASOCIADA A CASOS CON DIAGNOSTICO CLINICO DE SEPSIS
POR CANDIDA

Diagnostico	Frecuencia Absoluta	(%)
Atresia de vías biliares	3	2.60
Síndrome de intestino corto	2	1.7
Estenosis esofágica	1	0.9
Enterocolitis necrozante	1	0.9
Invaginación intestinal	1	0.9
Quiste de colédoco do	1	0.9
Gastrosquisis	3	2.6
Transposición de colón	1	0.9
Atresia esofágica	1	0.1
Malformación anorrectal	1	0.9
Atresia intestinal	2	1.7

TABLA 3
PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO
ASOCIADA A CASOS CON DIAGNOSTICO CLINICO DE SEPSIS
POR CANDIDA

Diagnostico	Frecuencia absoluta	(%)
Estatus epiléptico	1	0.9
Ventriculitis	1	0.9
Síndrome de Rasmusen	1	0.9
Mielomeningocele	3	2.6
Adrenoleucodistrofia	1	0.9
Hidrocefalia	1	0.9
Aracnoiditis	1	0.9

TABLA 4

PATOLOGIA NEOPLÁSICA
ASOCIADA A CASOS CON DIAGNOSTICO CLINICO DE SEPSIS
POR CANDIDA

Diagnostico	Frecuencia absoluta	(%)
Leucemia	25	21.6
Rabdomiosarcoma	4	3.4
Osteosarcoma	2	1.7
Retinoblastoma	1	0.9
Síndrome leucemia linfoma	1	0.9
Histiocitosis	1	0.9
Nefroblastoma	1	0.9
Síndrome Hemofagocítico	2	1.7
Linfoma No Hodking	1	0.9
Germinoma del sistema nervioso	1	0.9
Sarcoma de Edwing	1	0.9
Linfoma linfoblástico	1	0.9

TABLA 5

OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS A CASOS CON DIAGNOSTICO CLINICO DE SEPSIS POR CANDIDA

Diagnóstico	Frecuencia absoluta	(%)
Anillo vascular	1	0.9
Cardiopatía congénita	6	5.2
Hiperbilirrubinemia Indirecta	1	0.9
Poliartritis nodosa	2	1.7
Lupus Eritematoso sistémico	3	2.6
Hemorragia Parenquimatosa	1	0.9
Síndrome de respuesta inflamatoria Sistémica	1	0.9
Cor-pulmonale	1	0.9
Artritis Reumatoide Juvenil	1	0.9
Hepatitis autoinmune	1	0.9
Fiebre de larga evolución	1	0.9
Elevación diafragmática	1	0.9
Enfermedad de membranas hialinas	1	0.9
Desnutrición de III grado	1	0.9
Enfermedad de Gaucher	1	0.9
Fibrosis quística	1	0.9
Artrogriposis	1	0.9
Insuficiencia renal crónica	1	0.9
Galactosemia	1	0.9

La mayoría de los niños pertenecieron al nivel socioeconómico bajo (Tabla 6).

TABLA 6
NIVEL SOCIOECONÓMICO

Nivel	NO DE CASOS	Frecuencia (%)
BAJO	104	89.7%
MEDIO	8	6.9%
ALTO	4	3.4%
TOTAL	116	100%

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fiebre, seguida de polipnea y trombocitopenia (Tabla 7).

TABLA 7
MANIFESTACIONES CLINICAS EN CASOS CON DIAGNOSTICO CLINICO DE SEPSIS POR CANDIDA

MANIFESTACIONES CLINICAS	FRECUENCIA	(%)
Fiebre	102	87.9
Polipnea	50	43.1
Trombocitopenia	48	41.4
Dolor abdominal	30	25.9
Hepatomegalia	27	25.3
Hipotermia	23	19.8
Hipotensión	22	19
Apnea	18	15.5
Rash	12	10.3
Esplenomegalia	11	9.5
Hipoglucemia	3	2.6

De los 116 casos se obtuvo una muestra de 22 pacientes en los que se confirmó el diagnóstico mediante hemocultivo. (Tabla 8). 108 pacientes (93%), desarrollaron durante su estancia intra-hospitalaria alguna patología, siendo las más frecuentes la bronconeumonía y el síndrome diarreico (Tabla 9).

TABLA 8

MANIFESTACIONES CLINICAS EN LOS 22 PACIENTES CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS PARA CANDIDA

MANIFESTACIONES CLINICAS	FRECUENCIA	(%)
Fiebre	18	81.8
Polipnea	13	59.0
Trombocitopenia	13	59.0
Dolor abdominal	2	9.0
Hepatomegalia	6	27.2
Hipotermia	7	31.8
Hipotensión	6	27.2
Apnea	3	13.6
Rash	1	4.5
Esplenomegalia	2	9.0
Hipoglucemia	1	4.5

TABLA 9
PADECIMIENTOS QUE SE DESARROLLARON
EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO CLINICO DE SEPSIS
POR CANDIDA

Padecimiento	Frecuencia	(%)
Bronconeumonía	40	34.5
Síndrome diarreico	21	18.1
Meningitis	11	9.5
Dermatitis	10	8.6
Enterocolitis necrosante	10	8.6
Pielonefritis	9	7.8
Peritonitis	6	5.2
Endocarditis	4	3.4
Osteoartritis	4	3.4
Laringitis	3	2.6
Epiglotitis	1	0.9

Desde el punto de vista de los análisis de laboratorio se observó una hemoglobina promedio de 11.03 ± 2.28 (3 a 17.2 gr/dl), una cuenta leucocitaria de 12663 ± 20179 (200 a 183,000), % de neutrófilos de 57.6 ± 24.6 % (3 a 97%), de linfocitos 30.2 ± 23.08 % (0 a 96%), de bandas de 2.4 ± 4.59 % (0 a 24%), de eosinófilos de 1.03 ± 2.16 % (0 a 13%) y de plaquetas de 202051 ± 166984 (1000 a 698,000)

Se evaluó la sensibilidad del antígeno de *Candida* contrastándolo con los resultados obtenidos mediante el hemocultivo, encontrando que de 22 pacientes con hemocultivo positivo, 16 tenían positivo el antígeno (verdaderos positivos), mientras que de 94 pacientes con hemocultivo

negativo, solo 17 tenían también positivo el antígeno (Falsos positivos), produciendo una sensibilidad de 72.7%, una especificidad del 81.9%, un valor predictivo positivo del 48.5% y un valor predictivo negativo del 92.7%.

En cuanto a los factores de riesgo se refiere encontramos que más del 60% de los pacientes tenían 3 o más factores de riesgo (Tablas 10 y 11)

**TABLA 10
FACTORES DE RIESGO**

No. de Pacientes	Cantidad de Factores	(%)
3	0	0
24	1	24
22	2	44
18	3	54
21	4	84
18	5	90
10	6	60

**TABLA 11
TIPOS DE FACTORES DE RIESGO**

Tipo de Factor	Frecuencia
SONDA FOLEY	24
SONDA PLEURAL	10
CANULA ENDOTRAQUEAL	61
CATETER VENOSO CENTRAL	72
CATETER ARTERIAL	21
SONDA TRANSPILORICA	16
NUTRICION PARENTERAL	40
ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO	112

Se efectuó análisis de asociación entre el número de factores positivos y el número de hemocultivos positivos y de pacientes con antígeno positivo, observando en forma general que a mayor número de factores, mayor número de hemocultivos positivos y mayor número de pacientes con el antígeno positivo (Tablas 12, 13 y 14),

TABLA 12
TIPOS DE FACTORES DE RIESGO en los 22 pacientes con hemocultivo positivo.

Tipo de Factor	Frecuencia
SONDA FOLEY	8
SONDA PLEURAL	2
CANULA ENDOTRAQUEAL	18
CATETER VENOSO CENTRAL	20
CATETER ARTERIAL	6
SONDA TRANSPILORICA	4
NUTRICION PARENTERAL	13
ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO	22

TABLA 13
Correlación entre el número de factores de riesgo y el porcentaje de hemocultivos positivos (N=22)

No. de Factores	No casos	Porcentaje de hemocultivos positivos
0	0	0.0
1	2	9.09
2	1	4.54
3	2	9.09
4	5	22.72
5	8	36.36
6	4	18.8

TABLA 14
Correlación entre el número de factores de riesgo y el porcentaje de Antígeno positivos (N=16)

No. de Factores Pacientes	No	Porcentaje de ANTIGENOS positivos
0	0	0.0
1	1	6.25
2	1	6.25
3	2	12.5
4	3	18.75
5	7	43.75
6	2	12.5

Del total de la muestra se observó que las cefalosporinas fueron el antibiótico mayormente utilizado, seguida por carbapenems y quinolonas (Tabla 15).

TABLA 15
Antibióticos utilizados

Antibiótico	Frecuencia	Porcentaje
CEFALOSPORINA	98	84.5
CARBAPENEM	47	40.5
CIPROFLOXACINA	12	10.3

42 pacientes recibieron anfotericina (36.2%) y 53 pacientes recibieron en forma única o simultánea fluconazol (45.7%), observándose una frecuencia de defunciones de 22 casos, lo que representa el 19% del total de la muestra. Por otro lado de los pacientes con hemocultivo positivo fallecieron 7 que corresponden al 31.8% de los casos.

De las defunciones que se presentaron en todos hubo un rezago en el inicio de la administración de antimicótico. Los días de administración de fluconazol fueron de 7 a 22 días (min. Max), los de anfotericina fueron de 3 a 40 días (min. Max.) La sensibilidad del antígeno fue directamente proporcional al número de muestras tomadas. (Tabla 16)

Tabla 16
Pacientes y cantidad de antígenos tomados.

Paciente	Cantidad de Ag	Tiempo antimicótico
1	(-) (-) (-) 3	15 días anfotericina
2	(-) (+) 2	16 días anfotericina
3	(+)(+)(+) 3	30 días anfotericina
4	(+) 1	7 días con fluconazol 22 días con anfotericina
5	(+)(+)(+) 3	23 días con anfotericina 22 días con fluconazol

6	(+) 1	16 días con fluconazol
7	(+)(+) 2	32 días anfotericina
8	(-) 1	14 días fluconazol
9	(-) 1	7 días Anfotericina
10	(-)(-)(+) 3	7 días con fluconazol 40 días con anfotericina
11	(-) 1	No recibió
12	(+)(+) 2	5 días de fluconazol 7 días de anfotericina
13	(+)(-) 2	9 días con anfotericina 9 días con fluconazol
14	(+)(-) 2	32 días con fluconazol 5 días con anfotericina
15	(-)(+) 2	18 días anfotericina
16	(+) 1	3 días con fluconazol 3 días con anfotericina
17	(-)(+) 2	20 días anfo
18	(+)(-)(-)(-) 4	30 días anfotericina
19	(-)(-)(-) 3	22 días con fluconazol 13 días Anfotericina
20	(+) 1	No recibió
21	(-) 1	16 días anfotericina
22	(+) 1	16 anfotericina

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman lo que se menciona en la literatura mundial acerca de que la *Candida* es un hongo oportunista, el cual se exacerba cuando existen condiciones que deterioren las barreras defensivas del huésped como son inmunosupresión, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, métodos invasivos por tiempo prolongado, y patologías sistémicas graves, lo cual ha sido en nuestro estudio lo más frecuente. No existe una edad definida para la presentación de esta enfermedad, sin embargo en nuestro estudio se observó que el 61.2% correspondían al sexo masculino, al igual que en otros estudios realizados. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas fueron: fiebre con un 87.8%, polipnea con un 43.1% y trombocitopenia con un 41.4%, sin integrarse con estos datos un cuadro clínico específico pues en la mayor parte de los padecimientos de base pueden estar presentes de manera individual o en grupo. Cabe hacer mención que la bronconeumonía fue el padecimiento más frecuentemente observado.

La trombocitopenia, la anemia, y la leucopenia fueron situaciones frecuentemente reportadas, cabe hacer mención que las enfermedades oncológicas fueron la patología que más observada con un 35.3% de los casos y dentro de ellas a las leucemias con un

21.6% por lo que es difícil el precisar si las manifestaciones de laboratorio corresponden a la candidemia o si son secundarias al padecimiento de base, lo que si queda claro es que la inmunosupresión que es un factor común en esta entidad clínica y que de acuerdo a la literatura mundial juega un papel importante en la génesis de la candidemia.

Otros padecimientos observados fueron las enfermedades infecciosas, las enfermedades del aparato digestivo y entre grupo de las otras patologías destacan las cardiopatías congénitas.

En lo que respecta al nivel socioeconómico se encontró la enfermedad con mayor frecuencia en el nivel bajo con un 89.7% de los casos aunque es importante resaltar que en el Instituto Nacional de Pediatría como hospital de concentración s recibe niños de todos los niveles socioeconómicos aunque predominan el nivel 1 o bajo. Dentro de los factores de riesgo la mayor parte de los pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro predominando las cefalosporinas de tercera generación. 72 de los pacientes en estado crítico ameritaron monitorización a través de catéter venoso central, 61 pacientes también requirieron colocación de cánula orotraqueal y 40 pacientes de alimentación parenteral. Se debe mencionar que los pacientes con mayor factores de riesgo fue mayor el porcentaje de hemocultivos positivos y también mayor el porcentaje de detección de antígeno de *Candida* positivos, lo cual indica una relación directamente proporcional entre los factores de riesgo y la posibilidad de candidemia.

Existe una tendencia a la administración de manera empírica de antimicóticos como parte de tratamiento a pacientes con

padecimientos graves siendo los medicamentos más empleados la anfotericina B y el fluconazol. Durante el presente estudio 42 pacientes recibieron anfotericina y 53 fluconazol como, medicamento único o en combinación con anfotericina, aun sin resultados de laboratorio confirmatorio de candidemia por lo que vemos en el presente estudio con solo 22 pacientes con hemocultivos positivos 53 del total de la muestra recibió uno o ambos antimicóticos con el consecuente riesgo de efectos colaterales atribuibles al medicamento y a la elevación del costo hospitalario y del tratamiento.

En cuanto a la sensibilidad del antígeno para *Candida* esta se muestra como un método confiable y seguro para el diagnóstico ya que mostró una sensibilidad y especificidad muy altas del 72.7% y 81.9% respectivamente ,mayor al reportado por otras técnicas de laboratorio.

CONCLUSIONES:

1. -Sobre la base de los resultados el hemocultivo sigue siendo el método de diagnóstico más confiable para la detección de *Candida* así como el aislamiento del hongo por método de inmunohistoquímica.
2. -La detección de antígeno para *Candida* por aglutinación ha demostrado en este estudio ser un método rápido, seguro no invasivo así como confiable debido a la alta sensibilidad y especificidad que tiene.
3. - En todos los casos hubo retardo del tiempo de instalación del tratamiento antimicóticos de más de una semana.

ESCALA DE VALORES NO CALIBRADA
ESCALA DE VALORES NO CALIBRADA

4.-La sensibilidad del antígeno es directamente proporcional al número de muestras tomadas. Si se toma un solo antígeno existe una sensibilidad del 50% la que se incrementa con la toma de dos o más muestras.

5. - A mayor numero de factores de riesgo mayor posibilidad de obtener hemocultivos positivos. De 4 a 6 factores de riesgo nos da un total de 77.8% del total de casos con hemocultivos positivos. De 4 a 6 factores de riesgo de los pacientes con antígeno positivo se obtuvieron un total de 73%.

6.- Los cuatro factores de riesgo más comunes fueron:

- a)Uso de antibióticos de amplio espectro.
- b)Colocación de catéter venoso central.
- C)Colocación de cánula endotraqueal.
- d)Administración de nutrición parenteral.

7.- Será necesario la administración de tratamiento antimicótico en los casos en que un paciente tenga 4 o más factores de riesgo ,que muestren deterioro progresivo del estado en general y/o la persistencia de fiebre antes de contar con los resultados de laboratorio correspondientes, para evitar posibles desenlaces fatales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American academy of Paediatrics. Sistemic candidosis in. Peter G Red Book: Report of the Commite on Infectious Disease 24th editon. American Academy Pediatrics. 1997;12.
2. Feigin-Cherry. Tratado de infecciones en pediatria. De. Interamericana Mc. Graw. Hill 1995. Vol II 211-217.
3. Mahesh Hiranandani, Sunit C. Singhai, Inderjeet Kaurt, A. Chakrabarti. Diseminated Nosocomial Candidiasis In a Pediatric Intensive Care Ind Ped Nov. 1995;32:1160-6
4. Candidemia y Candidiasis sistematica.- Advances in pediatric infection disease. Mosby Co. USA. 1996.
5. Petri, J. Koning, H:P: Moecker, HJ Gramm, H. Barcow, P. Kujath R. Dennhart, H Schafer, N. Meyer, P. Kalmar, P. Thuling, J, Muller Epidemiology of Invasive Mycosis in ICU Patients: a Prospective Multicenter Study in 435 Non-Neutropenic Patients. Intensive Care Medicine 1997 23: 317-325.
6. Lawrence N. Diebeled MD, Anl M. Raafat MD, Scott A. Dulchavsky MD. Gallbladder And Biliary tract candidiasis. Surgery 1996; 120: 760-4.
7. Soo Young, Mee. Kyung Namkoong Wonju. Acute renal Failure caused by Fungal Bezoar; A late Complication Of Candida Sepsis,

- associated With Central catheterización. *Journal pediatrics surgery* 1995;30 no. 11: 1600-2
8. Anil Narang, Pankaj Agrawal, A. Chakraborti and Praveen Kumar
Fluconazole in the management of neonatal Systemic Candidiasis
Indian Pediatrics 1996; 33:823-6.
 9. Emilio Mayyayo, Jose Moralejo, Juan Campos, Josep Guarro.
Fungal Endocarditis In premature Infants: Case report and Review
Cli Infect Dis 1996; 366-8.
 10. Alain Kentos, Philippe Dufaye, Frédérique Jacobs Jean Marie De
Smet Elizabeth Serruys, Jean-Pierre Thys. *Candida Albicans* Septic
thrombosis Of the Right Atrium in associated with a Central
Venous Catheter. *Clin Infect Dis* 1995; 21:440-2.
 11. Meunier F, Adun M., Bitar N. Candidemia immunocompromison
Patients. *Clinics infections in Disease* 1992; 1; 120-5.
 12. Mac Sharry, Cleuis, G Crucks Hank, Ma. Richardson. Measurement
of serum arabinitol by gas-liquid. Chromatography, limitations for
detection of sistemic candida infections *J Clin Path*, 1993;46: 475-8.
 13. Taminori Obayashi, Minoru Hioshida, Taquissi Mori, Hajime Goto,
Akira Yasuoka, Hiromichi Iwasaki, Atushi Horibochi, Akira Ito, Kaoru
Shimada Tadashi Kaubi. Plasma (1-3)-B-D Glucan Measurent in
diagnosis of invasive deep mycosis an fungal febrile episodes
Lancet 1995; 345:17-20
 14. Virginia L. Kan Polymerasa Chyin Renction For the Diagnosis of
candidemia. *J Infect Dis* 1993; 168:779 -83.
 15. Carlos Monteagudo¹, Antonio Marcilla, Antonio Liombant. Bosch
And Rafael Sotandrel Specific immunohistochemical identification
of *Candida albicans*. *Am J Clin Path*. 1995; 103:130-5 .

16. Thomas J. Walsh MD, James Whithorn MD, Verónica Sánchez, S. Melissa Maret, Helen R. Bucklsey, Michael A. Pfaller; Robert S. Y Cols. Detection of circulating *Candida enolasa* by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. *New Eng J Med.* 1991. 1026-1031.
17. Mc Sharry, C. Lewis, MD Richardson. Measurement of serum arabinitol by gas-liquid Chromatography, limitations for detection of systemic *Candida* infections. *J Clin Pathol.* 1993; 46: 475 a 476
18. Ag. Deacon. Estimación of serum arabinitol for diagnosing *J Clin Pathol* 1986; 39:842 -850
19. Gell P.G.H., Coombs R.R.A., P.J. Lachman. Aspectos inmunológicos de las enfermedades. *Clinica Inmunológica Salvat.* 2ª edición México, 1980; 937-938.
20. Anne B. Yates, Deepak, John S. Moffiti Jackson. *Candida* Endocarditis In a Child with. Hyperimmuno Globulinemia E. Síndrome, *J. Allergy, Clin, Inmunol.* 1997;99(6pt1):770-2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. DATOS GENERALES Y ANTECEDENTES PATOLOGICOS.

1. No. paciente: _____
2. Iniciales: _____
3. Registro: _____
4. Edad _____
5. Género: (masculino=1, femenino=2) _____
6. Diagnóstico Principal: _____
7. Nivel socioeconómico (1=bajo, 2=medio, 3=alto). _____
8. Fecha de ingreso: _____

II: CUADRO CLÍNICO (Código de valores 0=No, 1=Si)

- | | |
|----------------------|-----|
| 9. Fiebre | () |
| 10. Apnea | () |
| 11. Rash eritematoso | () |
| 12. Hipotermia | () |
| 13. Hipotensión | () |
| 14. Trombocitopenia | () |
| 15. Polipnea | () |

- 16. Hepatomegalia ()
- 17. Hipoglucemia ()
- 18. Epiglotitis ()
- 19. Dolor abdominal ()
- 20. Esplenomegalia ()

III. PADECIMIENTOS QUE SE DESARROLLARON EN ESTOS PACIENTES

- 21. Laringitis ()
- 22. Síndrome diarreico ()
- 23. Meningitis ()
- 24. Endoftalmitis ()
- 25. Endocarditis ()
- 26. Dermatitis ()
- 27. Pielonefritis ()
- 28. Osteoartritis ()
- 29. Enterocolitis necrotizante ()
- 30. Bronconeumonía ()
- 31.. Epiglotitis ()
- 32.. Peritonitis

IV. EXAMENES DE LABORATORIO:

33. Hb (g/dl) _____
34. Leucocitos (No. cel/mm³) _____
35. Neutrófilos (%) _____
36. Linfocitos (%) _____
37. Bandas (%) _____
38. Eosinófilos (%) _____
39. Plaquetas (No.cel/mm³) _____
40. Hemocultivos (0:Negativo, 1:Positivo): _____
41. Antígeno P-candida (0:Negativo, 1:Positivo): _____

V. METODOS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTOS INVASIVOS

(Código de valores 0:No, 1:Si)

42. Sonda foley ()
43. Sonda pleural ()
44. Cánula orotraqueal ()
45. Catéter venoso central ()
46. Catéter arterial ()
47. Sonda transpilórica ()
48. Nutrición parenteral ()

VI. TRATAMIENTO (Código de valores 0=No, 1=Si)

- 49. Antibióticos de amplio espectro: ()
- 50. Cefalosporinas de tercera generación () _____
- 51. Carabapenem () _____
- 52. Ciprofloxacina () _____
- 53. Días de antibiótico:

VII. INDICACIÓN DE ANTINEOPLASICOS(Código de valores 0=No, 1=Si)

- 54. Antineoplásicos: ()

VIII. USO DE ANTIMICOTICOS (Código de valores 0=No, 1=Si)

- 55. Anfotericina B ()
- 56. Fluconazol ()

IX. DEFUNCIONES (Código de valores 0=No, 1=Si)

- 57. Defunción ()