

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**CANDIDEMIA POR *Candida albicans* y *Candida NO-albicans*
EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

Dalila

I.M.S.S. C.M.N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
 ★ 01 SET 2005 ★
DRA. DALILA BELEM CORTEZ JAUREGUI
 DIV. TUTOR: DR. GUSTAVO SANCHEZ HUERTA
 INVESTIGACION MEDICA
 ASESOR METODOLOGICO: DR. HUMBERTO DIAZ PONCE

[Handwritten signature]



0351904

[Handwritten signature]

México, D.F.

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

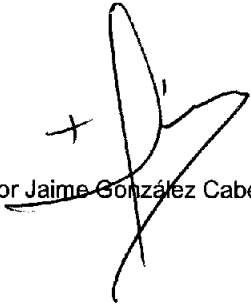
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

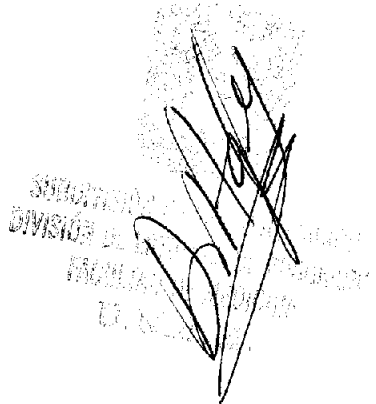
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

**CANDIDEMIA POR *Candida albicans* y *Candida NO-albicans* EN
PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"**

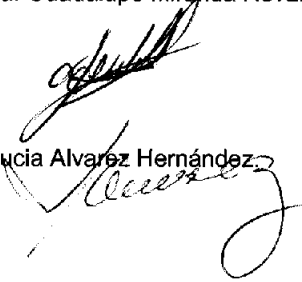


Dr. Héctor Jaime González Cabello



SECRETARÍA DE SALUD
DIVISIÓN DE ATENCIÓN
FAMILIAR Y COMUNITARIA
UNIDAD DE ATENCIÓN
DE ALTA ESPECIALIDAD

Dra Ma. Guadalupe Miranda Novales.



Dra. Lucía Álvarez Hernández

AGRADECIMIENTOS

A **Dios**; por brindarme el placer de vivir, acompañarme en mi camino y permitirme realizar mis logros hasta ahora.

A mi Padre **Juan José**, que aunque la vida no nos permitió que te encontraras a mi lado en este momento, espero que donde estés, te sientas orgulloso de mí como yo de lo estoy de ti. A mi madre **Reyna**, por tus desvelos, preocupación y comprensión; por la confianza que has depositado en mí. A ambos, por su esfuerzo para realizarme, por estar conmigo cuando los necesito, por apoyarme siempre y por su inmenso amor.

A mis hermanas, **Arisbeth y Perlita**, por su comprensión, apoyo incondicional y gran cariño.

A mis profesores, **Humberto Díaz Ponce, Gustavo Sánchez Huerta, Héctor Jaime González Cabello y Angélica Ramírez**, por ser parte importante en mi carrera, por su paciencia y dedicación

INDICE

1. Resumen estructurado.....	4
2. Antecedentes.....	5
3. Justificación.....	10
4. Planteamiento del problema.....	11
5. Objetivos.....	12
6. Hipótesis.....	13
7. Material y métodos.....	14
o Universo	
o Criterios de inclusión	
o Criterios de eliminación	
8. Desarrollo del estudio.....	15
9. Definición y clasificación de las variables.....	16
10. Plan de análisis estadístico.....	19
11. Cálculo del tamaño de la muestra.....	20
12. Resultados.....	21
13. Discusión.....	31
14. Conclusiones.....	36
15. Bibliografía.....	37

CANDIDEMIA POR *Candida albicans* y *Candida no-albicans* EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI" Cortez JD, Sánchez HP, Díaz PH.

Pediatría Médica/Infectología. HP CMN "SXXI" IMSS.

Introducción: En años recientes se ha observado un incremento en el número de infecciones por *Candida no-albicans*. Los problemas observados son diagnóstico tardío, resistencia al tratamiento antifúngico y un desenlace potencialmente desfavorable. Se desconocen características clínicas que permitan predecir cuando la enfermedad es causada por *Candida no-albicans*.

Planteamiento del Problema: 1. ¿Cuáles son las características clínicas en pacientes con Candidemia por *Candida no-albicans* en comparación con aquellos cuya causa es *Candida albicans*? 2. ¿Cuál es la sobrevida a 30 días en pacientes con Candidemia por *Candida no-albicans* en comparación con aquellos cuya causa es *Candida albicans*?

Objetivo: 1. Describir y comparar las características clínicas de pacientes con Candidemia por especies de *Candida no-albicans* y *Candida albicans* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". 2. Calcular y comparar la sobrevida a 30 días entre ambos grupos.

Hipótesis: Las características que se espera encontrar con mayor frecuencia en pacientes con Candidemia por especies de *Candida no-albicans* en comparación con pacientes con Candidemia por *Candida albicans* son: estancia en unidad de cuidados intensivos, terapia antifúngica previa, nutrición parenteral total, catéter intravascular, enfermedad hematológica maligna, neutropenia grave, uso de bloqueadores H₂, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de esteroides, prematuridad, peso bajo al nacer y estancia intrahospitalaria prolongada.

Material y método: Tipo de estudio: Transversal analítico.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes internados en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI" de noviembre de 1998 a diciembre del 2004, con hemocultivo positivo para especies de *Candida no-albicans* y *Candida albicans*, de cualquier edad y sexo.

Desarrollo de estudio:

1. Los pacientes se seleccionaron de un censo que contiene todos los aislamientos de *Candida* en el lapso que comprende el estudio. Para su análisis los pacientes se dividieron en aquellos con aislamiento de *Candida no-albicans* y *Candida albicans*.
2. Los datos se presentan en tablas de frecuencias simples y sus porcentajes. Estos últimos se comparan mediante la distribución de Z o prueba de Fisher según el caso con un nivel de significancia del 95% ($\alpha = 0.05$). Los promedios se compararon mediante la T de student o la U de Mann Whitney. La comparación entre las 3 especies se realizó mediante la prueba de K-Wallis.
3. Se realizaron las curvas de sobrevida a 30 días para cada grupo considerando como desenlace la muerte atribuida a la infección fúngica por el métodos de Kaplan Meier

RESULTADOS: Se obtuvieron 75 expedientes de los pacientes con candidemia, de los cuales 46 (61.3%) pertenecieron al grupo de las *Candida no-albicans* (Cna) y 29 (38.7%) al de *C. albicans*. La distribución por especies fue la siguiente: *C. albicans* 38%, *C. tropicalis* 20%, *C. parapsilosis* 18.7%, del resto representaron menos del 5% por especie. Las cepas fueron más frecuentemente aisladas en Lactantes (24%) y seguido de Recién Nacidos (RN) (25%). La mediana de estancia hospitalaria fue de 19 y 12 días, en los pacientes con Cna y *C. albicans*, respectivamente. Las principales entidades clínicas en ambos grupos fueron, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis grave, choque séptico, dificultad respiratoria y dependencia de la ventilación mecánica; al respecto, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas. En el grupo de pacientes con candidemia por Cna tuvieron con mayor frecuencia enfermedad hematológica maligna y uso de fluconazol; mientras que en el grupo cuya causa fue *C. albicans* fueron más frecuente estancia en unidad de cuidados intensivos (UTI) y presencia de catéter venoso central (UCI). Al comparar las medianas de neutrófilos entre ambos grupos, se encuentra con medianas de 5000 vs 8000 neutrófilos /mm³, candidemia por Cna y *C. albicans* respectivamente ($p = 0.019$ y 0.44 , respectivamente). La hemoglobina se encuentra más baja en el grupo con Cna que el grupo de *C. albicans* ($p=0.013$). Ambos grupos recibieron tratamiento antimicrobiano en iguales proporciones. En la comparación de las principales especies aisladas no hay diferencias significativas, sin embargo se encuentra con aislamiento de *C. tropicalis* en pacientes con neutropenia, enfermedad hematológica maligna, esteroides y uso de bloqueadores H₂, *C. parapsilosis* en pacientes con nutrición parenteral total, prematuridad y peso bajo al nacer, mientras que *C. albicans* en pacientes con CVC, y estancia en UTI. La sobrevida en ambos grupos de pacientes fue cercana al 60% a más de 30 días.

CONCLUSIÓN: El incremento en el aislamiento de Cna por hemocultivo es evidente en nuestro hospital. Hasta el momento las características clínicas no permiten distinguirlos como entidades diferentes. La sobrevida en ambos grupos es cercana al 60% a los 30 días. Se requiere de estudios para identificar factores de riesgo de más peso para este incremento de candidemia por Cna e investigar posibles resistencias a los tratamientos antifúngicos convencionales.

ANTECEDENTES

Candida albicans es un hongo imperfecto ubicuo y comensal del hombre. Se puede aislar de la boca, piel, tubo digestivo y tracto genital. Si bien la mayoría de las infecciones causadas por las especies del género *Candida* tienen un origen endógeno, partiendo generalmente del tubo digestivo, otras personas y fuentes inanimadas pueden constituirse como vectores para su adquisición; especialmente dentro de los hospitales. Su capacidad de causar enfermedad en el hombre depende necesariamente de la presencia de alteraciones en la respuesta inmune. (1, 2).

Se reconocen más de 200 especies de *Candida*, las que se relacionan con mas frecuencia con la presencia de enfermedad en el hombre son: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondi*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. glabrata* (1, 2).

En la década de los ochenta el incremento en las infecciones nosocomiales causadas por hongos fue sustancial, llegando a ocupar el cuarto lugar como causa de las mismas(3). El sistema nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales en hospitales de Estados Unidos de América reportó un incremento de las infecciones por hongos de 2 a 3.8 infecciones por 1000 egresos hospitalarios de 1980 a 1990, y un incremento de los episodios de Candidemia nosocomial de 1 a 4.9 infecciones por 1000 egresos(3). Las especies del género *Candida* fueron las mas vistas; de estas, *Candida albicans* representó el 60 a 80% de los aislamientos y las especies no-*albicans* ocuparon alrededor del 19%. Otras especies como *Aspergillus* y *Zygomycetos* fueron observados sistemáticamente aunque con menor frecuencia (21%) (3).

Varios factores han contribuido al incremento de las infecciones sistémicas causadas por hongos, destacando la presencia de enfermedades crónicas y debilitantes que alteran la función inmunológica (infección por VIH/SIDA, enfermedades hemato-oncológicas, reumatológicas, etc), además de otras condiciones que deprimen la respuesta inmune como la aplicación de quimioterapia, esteroides y otros inmunosupresores (3,4,5,6,7). Otros factores que contribuyen a este tipo de infecciones son la estancia hospitalaria prolongada

(mayor a 15 días)⁽⁶⁾, sobre-colonización por *Candida*⁽⁸⁾, cirugía abdominal⁽⁶⁾, tratamiento con antibióticos de amplio espectro por 3 o mas días^(4,5,6,9,10), uso de nutrición parenteral⁽⁵⁾, estancia en unidades de cuidados intensivos^(6,8,10), presencia de catéter intravascular^(4,6,9,10), uso de diálisis peritoneal y hemodiálisis ⁽³⁾, y neutropenia ^(3,6,9).

Junto con el incremento en la frecuencia de infecciones por *Candida*, en la década pasada se observó un cambio en la frecuencia con que se presentaron sus diferentes especies. Así, las infecciones sistémicas por *Candida albicans* que llegaron a representar el 80% del total en el año de 1984, descendieron a menos del 50 % en 1991 a consecuencia de un incremento en el aislamiento de otras especies como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. krusei* ^(3,4,11,12).

Las infecciones por *Candida* no-*albicans* son resultado de la compleja interacción entre el medio ambiente, el hospedero y el agente. En diferentes estudios diseñados para identificar la causa de este cambio epidemiológico se sugiere que el origen de estas infecciones es endógeno, principalmente del tubo digestivo. Sin embargo las especies de *Candida* no-*albicans* no forman parte de la flora normal, por lo que es indispensable que primero haya condiciones propicias para la colonización del tubo digestivo y otras partes del cuerpo en pacientes hospitalizados. ⁽²⁾

Esta transición epidemiológica fue observada con mayor frecuencia en pacientes atendidos en unidades de terapia intensiva y con enfermedad hemato-oncológica.

Pese a que la morbi-letalidad asociada (25 – 50 %) a este cambio epidemiológico no ha sido sustancialmente diferente, se ha observado que los pacientes con infección por *C. parapsilosis* (mortalidad = 10 %) tienen mejor sobrevida que aquéllos que tienen infecciones por *C. albicans*. Pero los sujetos con infecciones por *C. glabrata* (17 a 40 %), *C. tropicalis* (33 a 50 %), *C. krusei* (40 %) y *C. guilliermondi* (55 %), parecen tener una mayor mortalidad, ya que se ha encontrado que éstas especies se asocian a cuadros mas graves que los causados por *C. albicans* ^(7,13,14).

En este sentido, las características clínicas hasta ahora no han permitido establecer diferencias entre la Candidemia por *Candida albicans* y especies no-*albicans*: La fiebre es el signo inicial de la infección presentándose en la mayor parte de los pacientes (> 90 %), un 10% presenta diseminación a un órgano (vía urinaria, pulmón, hígado, bazo, etc), mientras que otro 10% presenta datos de sepsis grave y choque séptico. Es sabido que la presencia de catéter venoso central por más de 3 días y de inmunosupresión se asocian con una mayor probabilidad de diseminación de *Candida* de la sangre a otros órganos. (2,3,14)

Pese a lo descrito, existen razones para pensar que a mediano plazo la adquisición de una infección por especies de *Candida* no-*albicans* implicará una mayor morbi-letalidad, principalmente por la aparición de resistencia a los tratamientos convencionales. Esto se debe a que cada vez se utilizan más tratamientos empíricos y profilaxis antimicótica basada fundamentalmente en el uso de azoles, lo cual se ha reconocido es un de los factores mas importantes para la selección de especies diferentes a *Candida albicans* resistentes a antifúngicos (2.5 a 9 % de los aislamientos en estas condiciones son resistentes por lo menos a un antifúngico). Como ejemplo, hoy se observan infecciones por *C. krusei* y *C. glabrata* resistentes a fluconazol, *C. guilliermondii* y *C. lusitanae* resistentes a anfotericina B (6,7,11,15,16,17,18,19).

El problema es más importante al ponerse de manifiesto que el diagnóstico microbiológico de las infecciones fúngicas invasivas se logra oportunamente en menos del 30 % de los casos, lo que implica un riesgo de iniciar tratamiento en forma tardía.

Esta preocupación ha motivado el desarrollo de estudios para tratar de identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infecciones por especies de *Candida* no-*albicans*; algunos identifican factores muy inespecíficos y otros muestran asociaciones constantes y cada vez mas reconocidas.

Los factores de riesgo más constantes para la presencia de infecciones por especies de *Candida no-albicans* consideradas como un solo grupo son: Estancia en las UCIN, prematuréz (edad gestacional menor de 32 semanas), peso bajo al nacer (< 1500 g), estancia hospitalaria mayor de 7 días, presencia de catéter intravascular, uso de nutrición parenteral (NPT), NPT con intralipid, cirugía abdominal, intubación orotraqueal por más de 7 días, uso de antibióticos de amplio espectro por 3 o mas días y uso de bloqueadores H₂ (20,21,22,23,24,).

Hay pocos estudios que tratan de identificar los factores de riesgo relacionados con el incremento de las infecciones para cada una de las especies de *Candida no-albicans*. Lamentablemente, sus resultados son todavía poco útiles para identificar esta condición. Por ejemplo, se ha observado un incremento de la infección por *C. parapsilosis* en prematuros, con peso al nacer menor de 1500 gramos, con antecedente de uso de cefalosporinas de 3ra generación, bloqueadores H₂, estancia hospitalaria mayor de 2 semanas, presencia de catéter intravascular, antibióticos de amplio espectro, NPT e intralipd, (20,22,24). Por otra parte *C. glabrata* se ha aislado en recién nacidos de mayor edad y peso (22, 25).

Otro grupo identificado de riesgo para infección por especies de *Candida no-albicans* son los pacientes con enfermedad hemato-oncológica. En el estudio de Viscoli, se observó que en este grupo de pacientes la frecuencia de infecciones por especies de *Candida no-albicans* fue del 51%. Por tipo de neoplasia, el aislamiento de *C. albicans* fue significativamente mayor en pacientes con tumor sólido que entre los pacientes con enfermedad hematológica maligna, mientras que la infección por *Candida krusei* y *C. glabrata* fue más frecuente en pacientes con patología hematológica (25%) que en aquéllos con tumor sólido (6%). Estos cambios se relacionaron con una frecuencia menor de neutropenia al momento del diagnóstico en los pacientes con tumor sólido; mientras que en los pacientes con enfermedades hematológicas, la profilaxis antimicótica con fluconazol o anfotericina B y el diagnóstico de leucemia son factores de riesgo significativos para el desarrollo de la infección por especies de *Candida no-albicans* (3,6,13,26,). En estos

pacientes es más probable encontrar los factores que favorecen la colonización por flora hospitalaria, además de que hay pérdida de los mecanismos de barrera e inmunológicos, lo cual les hace susceptibles de sufrir enfermedad por *Candida* no-*albicans* después de haber sido colonizados(2).

JUSTIFICACION

Desde la década de los ochenta las infecciones oportunistas adquiridas en hospitales de alta especialidad han incrementado hasta ocupar el cuarto lugar dentro de las infecciones generales. Esto ocurre principalmente en los pacientes inmunocomprometidos. En la última década se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones fúngicas; especialmente las causadas por especies del género *Candida*, con incremento en las infecciones ocasionadas por especies de *Candida* no-*albicans*.

En el hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional "Siglo XXI" de noviembre de 1991 a enero del 2003 se reportaron 332 hemocultivos positivos para levaduras del género *Candida* en 179 pacientes. Antes de Noviembre de 1998 el 66% de la especies identificadas correspondieron a *Candida albicans* mientras que a partir de esa fecha y hasta enero del 2003 el porcentaje descendió al 54% lo cual hizo evidente una transición a favor de la presencia de especies de *Candida* no-*albicans*.

Las especies de *Candida* no-*albicans* mas frecuentes en nuestro hospital son *C. parapsilosis* 15.4%, *C. tropicalis* 9.9%, *C. krusei* 2.4% *C. guilliermondii* 1.2% y *C. glabrata* 0.9% (12).

Los riesgos potenciales de esta transición epidemiológica son:

- a) Incremento en la morbi-letalidad de los pacientes con infecciones invasivas por especies de *Candida* no-*albicans*.
- b) Riesgo de tratamiento tardío y falla en pacientes con infecciones por especies de *Candida* no-*albicans* resistentes a la terapia convencional.

Por esta razón, la caracterización de los pacientes con infecciones invasivas por especies de *Candida* no-*albicans* es un paso inicial necesario para indagar los factores de riesgo potenciales para este desenlace.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1) ¿Cuáles son las características clínicas de pacientes con Candidemia por especies de *Candida* no-*albicans* y *Candida albicans* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI?
- 2) ¿Las características clínicas de pacientes con Candidemia por especies de *Candida* no-*albicans* en pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI son diferentes a las observadas en pacientes con Candidemia por *Candida albicans*?
- 3) ¿Cual es la sobrevida a 30 días en cada grupo?

OBJETIVOS

- 1) Describir las características clínicas de pacientes con Candidemia por especies de *Candida* no-*albicans* y *albicans* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
- 2) Comparar las características clínicas de pacientes con Candidemia por especies de *Candida* no-*albicans* con pacientes con Candidemia por *Candida albicans* en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
- 3) Calcular la sobrevida a 30 días en cada grupo (*C. albicans* y *C. no-albicans*).

HIPOTESIS

Las características que se esperaban encontrar con mayor frecuencia en pacientes con Candidemia por especies de *Candida* no-*albicans* en comparación con pacientes con Candidemia por *Candida albicans* son:

- a) Estancia en unidad de cuidados intensivos.
- b) Terapia antifúngica previa.
- c) Enfermedad hematológica maligna.
- d) Neutropenia grave.
- e) Uso de bloqueadores H₂.
- f) Prematurez.
- g) Peso bajo al nacer.
- h) Estancia intrahospitalaria prolongada.
- i) Uso de antibióticos de amplio espectro.
- j) Uso de nutrición parenteral total.
- k) Presencia de catéter intravascular.
- l) Uso de corticoesteroides.

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO:

Pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" con hemocultivo positivo para cualquier especie de levaduras del género *Candida*. Los pacientes del hospital de Pediatría provienen de la zona sur de la Ciudad de México así como de los Estados de Morelos, Guerrero y Chiapas. Son referidos a nuestra unidad por la complejidad de sus padecimientos a partir de sus Hospitales Generales de Zona y Regionales correspondientes.

TIPO DE ESTUDIO:

Transversal analítico.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes internados en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI" de noviembre de 1998 a diciembre del 2004
2. Con hemocultivo positivo para especies de *Candida no-albicans* y *C. albicans*.
3. Cualquier edad y sexo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Expedientes incompletos.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

1. Los pacientes se seleccionaron de un censo previamente elaborado que contenía todos los aislamientos de *Candida* (*albicans* y no-*albicans*) en el lapso que comprende el estudio.
2. Se solicitaron los expedientes clínicos de cada paciente y la información requerida se registró en una hoja de recolección de datos previamente realizada. Para su análisis los pacientes se dividieron en aquéllos con aislamiento de *Candida* no-*albicans* y *Candida albicans*.
3. La información se incluyó en una base de datos diseñada para tal efecto que contemplo la presencia o ausencia de los datos clínicos a investigar.
4. Una vez colectada la información, para cada grupo, los datos se presentan en tablas de frecuencias simples y sus porcentajes.
5. Se establecieron las curvas de sobrevida a 30 días para cada especie considerando como desenlace la muerte atribuida a la infección fúngica.

DEFINICION Y CLASIFICACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Indicador
Candidemia	Presencia de la especie <i>Candida</i> en sangre	Aislamiento de especies de <i>Candida albicans</i> y <i>C. no-albicans</i> en hemocultivo	Cualitativa	Nominal	1. <i>Candida albicans</i> 2. Especie de <i>Candida no-albicans</i>
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)	Servicio para pacientes que son potencialmente recuperables y se benefician con la vigilancia u observación detallada y manejo intensivo	Estancia en la unidad de cuidados intensivos por lo menos 3 días previo al diagnóstico de candidemia	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Terapia antifúngica	Fármacos que se emplean en la terapéutica de las infecciones nosocomiales o generalizadas causadas por hongos	Uso de fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, anfotericina B y caspofungina un mes previo al diagnóstico, juntos o asociados	Cualitativa	Nominal	1. Itraconazol 2. Fluconazol 3. Ketoconazol 4. Voriconazol 5. Anfotericina B 6. Caspofungina
Antibióticos de amplio espectro	Sustancia producida por diversos microorganismos que suprime la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos	Aplicación por vía sistémica de aminoglicosido, cefalosporina, fluoroquinolona, carbapenem, etc por 3 o más días al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Uso de nutrición parenteral total (NPT)	Nutrición administrada por vía parenteral en pacientes que no pueden ser alimentados por vía enteral.	Uso de nutrición parenteral por 3 o más días al momento del diagnóstico de Candidemia	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Presencia de Catéter intravascular	Presencia de dispositivo intravascular para administración de soluciones, medicamentos, etc.	Presencia de dispositivo intravascular (no venoclisis) de estancia mayor a 72 h al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Neutropenia Grave	Cifra de neutrófilos absolutos menor a 500/mm ³	Cifra menor a 500 neutrófilos absolutos /mm ³ al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Ordinal	Número de neutrófilos absolutos /mm ³

DEFINICION Y CLASIFICACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Indicador
Enfermedad hematológica Maligna	Grupo heterogéneo de padecimientos que supone la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas	Leucemia o Linfoma al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Corticoesteroides	Hormonas suprarrenales que tienen acción glucocorticoide o mineralocorticoide.	Uso de prednisona o su equivalente mayor a 2 mg/kg/día en pacientes menores de 10 kg o mayores a 20 mg/día en niños con peso superior a 10 kg por mínimo de 10 días	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Bloqueadores H2	Antagonistas de los receptores H2 inhiben de manera competitiva la interacción de la histamina con los receptores H2 disminuyendo la secreción gástrica.	Uso de ranitidina por una semana o más previa al diagnóstico	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Prematurez	Edad gestacional menor de 37 semanas de gestación	Edad gestaciones menor a 32 semanas de gestación	Cuantitativa	Ordinal	Semanas de gestación
Peso bajo al nacer	Peso con más de 2 desviaciones estándar por debajo del peso medio para la edad gestacional o por debajo de la percentila 10	Peso menor a 1500 gr al nacimiento	Cuantitativa	Ordinal	Peso expresado en gramos
Estancia intrahospitalaria prolongada	Estancia intrahospitalaria mayor a 5 días	Estancia intrahospitalaria mayor o igual a 7 días al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Ordinal	Días de estancia

DEFINICION Y CLASIFICACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Indicador
Sobrevida	Concuerne con el estudio de tiempo entre la entrada a un estudio y evento subsecuente	Porcentaje de pacientes que siguen vivos en diferentes tiempos de evaluación: 5, 10, 15, 20, 25 y 30 días posteriores al diagnóstico de candidemia	Cuantitativa	Discreta	Número de pacientes vivos.
Defunciones	Muerte del paciente	Número de pacientes que fallecen dentro de los primeros 30 días posteriores al diagnóstico de candidemia	Cuantitativa	Discreta	Número de pacientes que fallecen

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

1. Los pacientes se seleccionaron de un censo previamente elaborado con todos los aislamientos de *Candida* (*albicans* y *no-albicans*) en el lapso que comprendió el estudio.
2. Se solicitaron los expedientes clínicos de cada paciente y se registró la información requerida en una hoja de recolección de datos previamente realizada. Para su análisis los pacientes se dividieron en aquéllos con aislamiento de *Candida no-albicans* y *Candida albicans*.
3. La información se capturó en una base de datos diseñada para tal efecto que recopiló la presencia o ausencia de los datos clínicos a investigar.
4. Una vez colectada la información, para cada grupo, los datos se presentan en tablas de frecuencias simples y sus porcentajes. Los resultados expresados en porcentajes se compararon con Prueba de Fisher o distribución de "Z" según el caso con un nivel $\alpha = 0.05$. Los promedios se compararon con prueba de "T" para muestras independientes o U de Mann-Withney como alternativa no paramétrica. La comparación de tres grupos independientes se realizó con prueba de K-Wallis.
5. Se realizaron las gráficas de sobrevida a 30 días para cada grupo considerando como desenlace la muerte del paciente (mortalidad cruda). Método de Kaplan-Meier.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El estudio fue diseñado para incluir a todos los pacientes con asilamiento de *Candida* en el periodo señalado. Ante el riesgo de pérdidas se calculó tamaño de muestra para estudio de prevalencia considerando como indicador al factor de riesgo menos probable. De este modo la población total de pacientes fue de 59 y el factor menos probable fue el uso previo de fluconazol al cual se le asoció una frecuencia del 10% con una mínima aceptable del 1% así, con un nivel de significancia del 99% la cantidad mínima a estudiar con infección por *Candida* No-*albicans* se calculó en 33 pacientes.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron 90 pacientes con aislamiento de *Candida* en hemocultivo de los cuales 31 correspondían a los de *C. albicans* y 59 a los de *Candida* no-*albicans* (Cna). De estos, se revisaron los expedientes de 75 pacientes con Candidemia documentada por hemocultivo en el periodo comprendido de noviembre de 1998 a al 31 de diciembre del 2004. El total de cultivos positivos fue de 131 con una mediana de 2 cultivos positivos por paciente.

Características de los pacientes

De los 75 pacientes 37 (49.3 %) fueron hombres y 38 mujeres (50.7 %). No hubo diferencias en el porcentaje de hombres y mujeres entre ambos grupos.

La amplitud de edad de los pacientes fue de 1 día a 156 meses para el grupo de Cna y 1 día a 129 meses para el grupo con aislamiento de *C. albicans*.

El grupo de edad con mayor número de casos fueron los lactantes con 24 (32 %), seguidos por los recién nacidos (RN, 19 = 25 %), escolares (17, 22 %) y por último, los preescolares (15, 20%).

El cuadro 1 muestra los pacientes por grupo de edad y compara los porcentajes de aislamiento para cada tipo de *Candida*; ninguno de los grupos tuvo mayor riesgo de presentar infección por Cna.

Cuadro 1
Distribución por edad y tipo de Candida aislada en los 75 pacientes estudiados.
Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Noviembre 1998 – diciembre 2004

Grupo edad	<i>Candida NO-albicans</i>		<i>Candida albicans</i>		Valor de "p" ¹	TOTAL %
	No.	%	No.	%		
Recién nacidos	9	12	10	13.3	0.14	19 (25)
Lactantes	14	18.6	10	13.3	0.71	24 (32)
Preescolares	11	14.6	4	5.3	0.14	15 (20)
Escolares y adolescentes	12	16	5	6.6	0.37	17 (22)

1. Valor de "P" para Distribución de "Z" o Fisher según el caso

Respecto a la mediana de edad de los RN al momento del diagnóstico de la infección, para el grupo con Cna fue de 18 días y 10 para el grupo *C. albicans*, esta diferencia no fue significativa.

En el resto de los pacientes, la mediana de edad fue de 36 meses, 40 para el grupo Cna y 20 para *C. albicans*; esta diferencia tampoco fue significativa.

No hubo diferencias en ambos grupos respecto a peso, talla y SC.

La mediana de días de estancia al momento del diagnóstico fue similar en ambos grupos (19 vs. 12 para Cna y *C. albicans* respectivamente, p = NS).

Cuarenta y seis pacientes (61.3 %) tuvieron aislamiento de una especie de *Candida no-albicans* (Cna) y 29 (38.7 %) tuvieron identificación de *Candida albicans*. Por especies, las mas frecuentes fueron *C. albicans* (29 aislamientos, 38.7 %); seguida de *C. tropicalis* (15, 20 %) y *C. parapsilosis* (14, 18.7 %). El Cuadro 2 muestra las especies de *Candida* encontradas.

Cuadro. 2
Especies de *Candida* identificadas en hemocultivo de 75 pacientes.
Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Noviembre 1998 – Diciembre 2004

Especie	Número	Porcentaje
<i>Candida albicans</i>	29	38.7
<i>Candida tropicalis</i>	15	20
<i>Candida parapsilosis</i>	14	18.7
<i>Candida krusei</i>	3	4
<i>Candida glabrata</i>	2	2.7
<i>Candida guilliermondii</i>	3	4
<i>Candida lusitaniae</i>	1	1.3
<i>Candida rugosa</i>	1	
<i>Candida famata</i>	1	
<i>Candida spp</i>	6	8
Total	75	100

Datos Clínicos.

La fiebre se presentó en 54.3 % de los pacientes con infección por Cna (n = 25) y en 44.8 % de los pacientes con aislamiento de *C. albicans* (n = 13). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El porcentaje total de pacientes con fiebre fue del 50.6 % (n = 38).

Todos los pacientes se cultivaron por sospecha de sepsis (respuesta inflamatoria relacionada a un proceso infeccioso probable al momento de la toma del cultivo); sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos con respecto a los pacientes que presentaron sepsis confirmada, sepsis grave y choque séptico (para este último, 9 = 19.5 % y 4 = 13.7 % casos para Cna y *C. albicans* respectivamente).

El cuadro 3 muestra las principales manifestaciones clínicas. Para ninguna de ellas la frecuencia fue diferente en los dos grupos. Mientras que el cuadro 4 muestra las principales entidades clínicas asociadas a la infección por candidemia, observando que la infección de vías urinarias solo se presenta en

el 9.3%, presentándose con más frecuencia en los pacientes con infecciones por *C. albicans* en 10.3%, comparado con *Cna* 8.6%, diferencia estadísticamente no significativa.

Cuadro. 3
Manifestaciones clínicas en 75 pacientes con identificación de *Candida* en hemocultivo (por grupos).
Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Noviembre 1998 – Diciembre 2004

Manifestación clínica	<i>Candida No-albicans</i>		<i>Candida albicans</i>		Valor de "p" ¹	TOTAL	
	No	%	No	%		No.	%
Fiebre	25	54.3	13	44.8	0.42	38	50.6
Choque séptico	9	19.5	4	13.7	0.52	13	17.5
Sepsis Grave	5	10.8	8	27.5	0.06	13	17.5
Sepsis	12	26	6	20.6	0.59	18	24
Síndrome de Dificultad Respiratoria	10	21.7	8	30.7	0.56	18	24
Distensión abdominal	4	8.6	1	3.8	0.64	5	6.6
Pápulas	2	4.3	1	3.8	0.98	3	4

1. Valor de "P" para Distribución de "Z" o Fisher según el caso

Cuadro. 4
Entidades clínicas en 75 pacientes con identificación de *Candida* en hemocultivo (por grupos).
Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Noviembre 1998 – Diciembre 2004

Entidad clínica	<i>Candida No-albicans</i>		<i>Candida albicans</i>		TOTAL		Valor de "p" ¹
	No	%	No	%	No	%	
Neumonía	1	2.1	2	6.7	3	4	0.55
IVU ²	4	8.6	3	10.3	7	9.3	0.98

1. Valor de "p" para distribución de "Z" o Fisher según el caso

2. IVU: infección de vías urinarias

Por otro lado, el cuadro 5 muestra el análisis univariado de los factores investigados y la frecuencia de presentación en las infecciones por Cna y *C. albicans* de la cual destaca que la presencia de catéter intravascular es el factor que se presenta con más frecuencia en ambos grupos, siendo más frecuente en el grupo de *C. albicans* (96.5%) que en el grupo de Cna (78.3%), diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.02$). La presencia de estancia intrahospitalaria prolongada se encuentra en proporciones semejantes en ambos grupos (76.1% en Cna y 72% en *C. albicans*), siendo esta diferencia no significativa. Con la misma frecuencia se encuentra el uso de bloqueadores H2. La estancia en la unidad de cuidados intensivos se observa con más frecuencia en el grupo de pacientes con *C. albicans* (75.9%) que en el grupo de Cna (47.8%), diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$). La presencia de nutrición parenteral total y el tratamiento antifúngico previo no mostró diferencias entre ambos grupos. Sin embargo se destaca que en el grupo de Cna la neutropenia se presenta con mayor frecuencia que en el grupo de *C. albicans* (21.7 vs 3.4%, respectivamente), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$). La prematuraz y el peso bajo al nacimiento es más frecuente en el grupo de Cna que en el de *C. albicans*, no siendo la diferencia significativa (17.4% vs 13.4%, respectivamente, $p = 0.7$). En los pacientes con Cna es más frecuente la presencia de enfermedad hematológica maligna (15.2%), mientras que el tumor sólido se presenta en iguales proporciones en ambos grupos (10.9% en Cna vs 10.3% en *C. albicans*, respectivamente, $p=0.94$). El uso de fluconazol es poco frecuente administrándose en 5 pacientes de los cuales 4 pertenecen al grupo de Cna (8.7%) y 1 al grupo de Ca (3.4%), $p = 0.37$.

Cuadro. 5
Factores de riesgo en 75 pacientes con identificación de *Candida* en hemocultivo.
Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Noviembre 1998 - Diciembre del 2004

Factor	<i>Candida</i> NO- <i>albicans</i> (n = 46)		<i>Candida albicans</i> (n = 29)		TOTAL n = 75 (%)	Valor de p
	Número	%	Número	%		
Prematurez	8	17.4	4	13.8	12 (16)	0.7
Peso bajo	8	17.4	4	13.8	12 (16)	0.7
Estancia prolongada	35	76.1	21	72.4	56 (74.6)	0.72
Estancia en Unidad de Terapia Intensiva	22	47.8	22	75.9	44 (58.6)	0.01
Nutrición Parenteral Total	24	52.1	15	51.7	39 (52)	0.96
Catéter	36	78.3	28	96.5	64 (85.3)	0.02
Bloqueadores H ₂	35	76.1	21	72.4	56 (74.6)	0.20
Esteroides	12	20.1	4	13.8	16 (21.3)	0.20
Tratamiento Antifúngico	11	23.9	8	27.6	19 (25.3)	0.72
Fluconazol	4	8.7	1	3.4	5 (6.6)	0.37
Tumor sólido	5	10.9	3	10.3	8 (10.6)	0.94
Enfermedad Hematológica Maligna	7	15.2	2	6.9	9 (12)	0.28
Neutropenia	10	21.7	1	3.4	11 (14.7)	0.02

Parámetros hematológicos.

De los parámetros hematológicos; tal y como se muestra en el cuadro 6, se observa que el promedio en la cifra de neutrófilos absolutos es normal en los pacientes con candidemia por *Cna* (5,064 cel/mm³) mientras que los pacientes con candidemia por *C. albicans* presentaron neutrófilos de 8,971 cel/mm³, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (P = 0.019). De igual forma, se observa que los pacientes con *Cna* tienen leucocitos normales, comparado con la leucocitosis de los pacientes con *C. albicans* al momento del diagnóstico, siendo esta diferencia igualmente significativa (7,939 vs 16,080 cel/mm³, P = 0.044). Los pacientes con candidemia por *Cna* presentaron además niveles de hemoglobina más bajos que el grupo de pacientes con *C. albicans* (P = 0.013). Por último, no hubo diferencia entre el número de plaquetas para ambos grupos.

Cuadro. 6
Parámetros hematológicos en 75 pacientes con identificación de *Candida* en hemocultivo (por grupos).
Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Noviembre 1998 – Diciembre 2004

Variables (promedios)	<i>Candida No-albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	Ambos	Valor de p
Neutrófilos (x mm³)	5,064.5	8,971.4	6,542.8	0.019
Leucocitos (x mm³)	7,939	16,080.9	11,087.1	0.044
Hemoglobina (g %)	10.4	11.9	11.97	0.013
Plaquetas (x mm³)	112,502.2	151,102.4	127,427.6	0.2

Tratamiento antimicrobiano.

Todos los pacientes de ambos grupo recibieron de 1 a 5 antimicrobianos por 3 o mas días durante su estancia.

Los antibióticos que se usaron con más frecuencia fueron: Amikacina 68 pacientes (90 %), Cefotaxima 36 (48 %), Imipenem 30 (40 %), Dicloxacilina 27 (36 %) y Vancomicina 25 (33.3 %). El uso de cefalosporinas de tercera generación no fue diferente en los grupos estudiados.

Los antimicrobianos utilizados en ambos grupos fueron similares respecto a tipo de esquema y duración.

Comparación de las características clínicas entre las diferentes especies de *Candida*.

El cuadro 7 compara las tres especies de *Candida* que se identificaron con mayor frecuencia y su posible relación con la presentación de los factores estudiados. Para ninguna de ellas hay una frecuencia de presentación estadísticamente significativa. Sin embargo se observa que *C. tropicalis* fue

más frecuente en pacientes con uso de esteroide (33.3%), uso de anfotericina B (33.3%), fluconazol (6.6%), estancia intrahospitalaria prolongada (86.7%), enfermedad hematológica maligna (26.6%). *C. albicans* fue más frecuente en pacientes con antecedente de estancia en unidad de cuidados intensivos (75.9%) y presencia de catéter venoso central (96.5%), mientras de *C. parapsilosis* fue más frecuentes en prematuros (28.6%), con peso bajo al nacer (28.6%) y con presencia de NPT (57.1%)

Cuadro 7.
Diferencias encontradas entre los pacientes con candidemia por las tres especies de candida más frecuentemente aisladas.

Noviembre de 1998 a Diciembre 2004

Factor	<i>Candida albicans</i> (n = 29)		<i>Candida tropicalis</i> (n = 15)		<i>Candida parapsilosis</i> (n = 14)		Valor de "p" ¹
	Número	%	Número	%	Número	%	
Peso bajo	4	13.8	1	6.66	4	28.6	0.14
Prematuro	4	13.8	2	13.33	4	28.6	0.38
Esteroides	4	13.8	5	33.3	2	14.3	0.46
Bloqueadores H ₂	21	72.4	11	73.33	10	71.42	0.98
Nutrición Parenteral Total	15	51.7	5	33.3	8	57.14	0.44
Neutropenia	1	3.45	5	33.3	2	14.3	0.07
Unidad de Terapia Intensiva	22	75.9	8	53.33	10	71.42	0.17
Catéter	28	96.5	11	73.33	12	85.7	0.024
Anfotericina B	8	27.6	5	33.33	2	14.3	0.38
Fluconazol	1	3.45	1	6.66	0	0	0.57 ²
Estancia Prolongada	19	65.51	13	86.7	8	57.14	0.10
Enfermedad Hematológica Maligna	2	6.9	4	26.66	2	14.3	0.15

1. Valor de "p" para Kruskal - Wallis
2. Valor de "p" para prueba de Fisher (2 grupos)

Defunciones

Se registraron 29 defunciones, 18 en el grupo de Cna (39.13 %) y 11 en el grupo de *C. albicans* (38 %); esta diferencia no fue significativa ($p = 0.88$). Por otro lado, las muertes que se consideraron relacionadas a la infección por *Candida* (11 y 7 respectivamente) tampoco fueron diferentes entre los grupos ($p = 0.79$). El porcentaje de defunciones en general fue del 38.7 %. El cuadro 8 muestra la mortalidad por especies.

Cuadro 8.
Defunciones por especie de *Candida* identificada en 75 pacientes
Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Noviembre de 1998 a Diciembre 2004

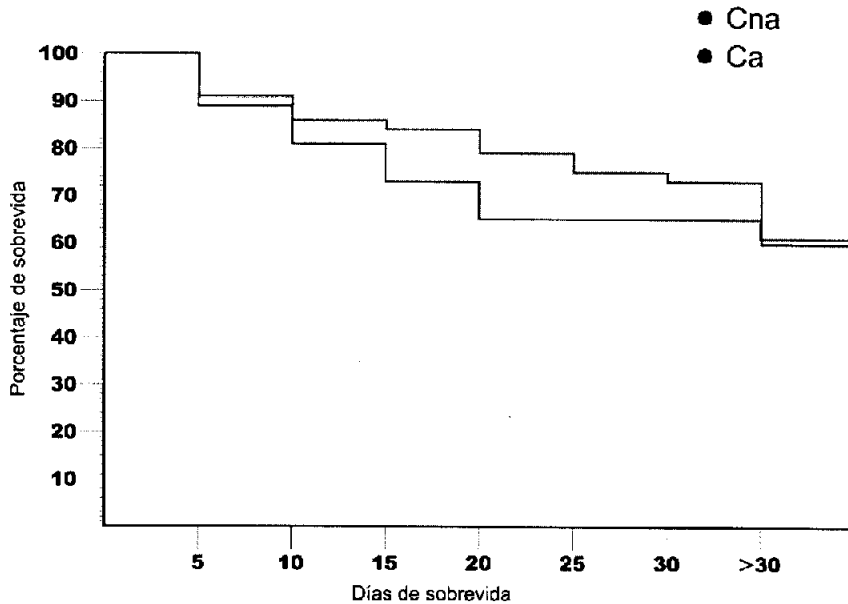
Especie	No. de defunciones	% de defunciones por especie	% total de las defunciones
<i>Candida albicans</i>	11	38	37.9
<i>Candida tropicalis</i>	6	40	20.6
<i>Candida parapsilosis</i>	5	35.7	17.2
<i>Candida krusei</i>	2	66.6	6.8
<i>Candida glabrata</i>	1	50	3.4
<i>Candida lusitane</i>	1	100	3.4
<i>Candida spp</i>	3	50	10.3
<i>Candida rugosa</i>	0	0	0
<i>Candida guilliermondi</i>	0	0	0

La mediana de días en que ocurrió la defunción fue de 19 días para el grupo de Cna y 9.5 para el grupo de *C. albicans*. Tampoco hubo diferencias al comparar estas variables.

Sobrevida

La gráfica 1 muestra la sobrevida de los pacientes a 30 días en ambos grupos. En los grupos estudiados, para el día 5 de evolución de la infección la sobrevida aproximada fue del 90 % y alrededor del 80 % para el día 10. Al término de 30 días, la probabilidad de seguir vivo fue ligeramente mayor al 60 %. Al comparar las gráficas de sobrevida a 30 días entre ambos grupos, no hubo diferencias significativas.

Gráfica 1.
Sobrevida a 30 días en 75 pacientes con Candidemia por especies de *Candida albicans* y *Candida* NO-*albicans*
Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Noviembre 1998 – Diciembre 2004



Cna: *Candida* no-*albicans*

Ca: *Candida albicans*

DISCUSION

En este trabajo, al igual que lo reportado por otros autores, se documentó incremento de especies de *Candida* no-*albicans* (Cna) (3,25); igualmente, se encontró que la frecuencia del aislamiento de Cna es ya del 61.3% a diferencia de lo encontrado en un estudio previo en el mismo hospital en el que se observó el aislamiento de *C. albicans* en el 54.8% y de Cna en el 45.1%, *C. albicans* representó el 38.7% de los aislamientos, seguida de *C. tropicalis* con 20 % y *C. parapsilosis* 18.7 %. El resto de las Cna representa un porcentaje menor al 5% por cada especie (12). Sin embargo, los resultados de este estudio siguen siendo semejantes a los encontrados en el estudio de Pfaller en Latinoamérica en 1998, con un aislamiento de *C. tropicalis* del 20% y de *C. parapsilosis* del 18.5% (11).

Los grupos más afectados son los lactantes seguidos de los recién nacidos con 32 y 25% de los pacientes respectivamente. Esto se ha relacionado con la inmadurez del sistema inmunológico, la pérdida de las barreras naturales y los múltiples procedimientos invasivos a que son sometidos en unidades médicas como la del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI(2,12).

Aunque la estancia hospitalaria prolongada es un factor asociado al desarrollo de candidemia no hubo diferencias para tener candidemia causada por Cna o *C. albicans*, en ambos grupos se encontró estancia hospitalaria prolongada al momento del diagnóstico, 19 días para Cna y 12 para *C. albicans*. Este hecho es esperado ya que Cna no necesariamente forma parte de la flora normal, y para adquirir la infección, es indispensable que haya condiciones propicias para la colonización del tubo digestivo y otras partes del cuerpo; condiciones que sin duda son favorecidas por la estancia hospitalaria mayor a 7 días (2,15).

Pese a las implicaciones terapéuticas y al incremento en el aislamiento de especies de *Candida* no-*albicans*, hasta el momento no se ha podido

establecer hasta que grado las candidemias por especies de *Cna* y *C. albicans* son entidades diferentes, especialmente por su forma de presentación clínica. El diagnóstico se sospecha por la presencia de los factores de riesgo relacionados y la fiebre, la cual es el principal signo de la candidemia en etapas iniciales. Esta manifestación se observó en iguales proporciones en ambos grupos de pacientes (53.4% vs 48.3% respectivamente) aunque con una frecuencia menor a la reportada en la literatura que es mayor al 90 %; esto puede deberse a que el índice de sospecha de infecciones graves es elevado, lo cual motiva una investigación microbiológica temprana (2).

El grupo de *Cna* presentó choque séptico con más frecuencia que los pacientes con *C. albicans* sin embargo, la diferencia entre ambos no fue significativa. De corroborarse el hecho de que *Cna* presenta más eventos de choque séptico, sería suficiente para establecer que se trata de entidades diferentes dada la elevada letalidad asociada al choque refractario (mas del 30%).

El resto de los datos clínicos continúan siendo inespecíficos, presentándose en ambos grupos dependencia a la asistencia mecánica a la ventilación y datos de dificultad respiratoria grave en proporciones similares, los cuales se relacionan con el proceso séptico del paciente. La presencia de entidades como neumonía e infección de vías urinarias; frecuentemente reportadas por otros autores, fue mínima en esta serie. Nuevamente esto puede ser consecuencia de un abordaje diagnóstico temprano y previo al desarrollo de Candidosis diseminada (etapa de candidemia) (2,5,28).

Al analizar los diferentes factores de acuerdo con lo reportado por la literatura, encontramos que el tener un catéter intravascular y la estancia en la unidad de cuidado intensivos fueron factores más frecuentemente encontrados en la infección por *Candida albicans*, más que para infección por *Candida no-albicans*. Esta diferencia es contundente y es consistente con otros estudios (1,20).

La estancia intrahospitalaria prolongada y los bloqueadores H2 se encontraron en proporciones semejantes en ambos grupos. En el estudio de

Saiman sobre los factores de riesgo en la unidad de cuidados intensivos neonatales con peso menor de 1000gr y cirugía abdominal identifica a la estancia intrahospitalaria prolongada y a los bloqueadores H2 como factores asociados a la infección por Cna. Sin embargo, la diferencia de proporciones en este estudio no fue significativa probablemente asociado a que la población es diferente así como el factor asociada que es la cirugía abdominal⁽²⁹⁾.

La nutrición parenteral total se presenta en este estudio en proporciones similares en ambos grupos sin ser la diferencia estadísticamente significativa.

De los 75 pacientes descritos en el estudio, solo 19 recibieron tratamiento previo con un medicamento antifúngico y de éstos, solo 5 recibieron tratamiento con fluconazol, (4 del grupo de Cna y 1 del grupo de *C. albicans*), sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos. Hay múltiples estudios tratando de establecer como factor de riesgo el uso de fluconazol para la emergencia de Cna, tal como lo describe en su estudio Abi-Said en que encuentra al fluconazol como factor asociado para el aislamiento de *C. krusei* y *C. glabrata*⁽⁶⁾. Sin embargo, este hecho está relacionado a la selección de especies, ya que ambas tienen resistencia intrínseca al fluconazol. El esteroide se encontró con una frecuencia mayor en el grupo de Cna que en el grupo de *C. albicans* sin ser la diferencia estadísticamente significativa. En el mismo estudio de Abi-said se identifica los esteroides como factor de riesgo para infección por *C. tropicalis* y *C. Krusei* esto en relación a que éstos fármacos pueden comprometer el sistema inmunológico y favorecer la colonización por levaduras⁽⁶⁾.

En el estudio la presencia de enfermedad hematológica maligna fue más frecuente en los pacientes que presentan candidemia por Cna, mientras que la presencia de tumor sólido se encuentra en proporciones similares en ambos grupos (Cna y *C. albicans*) sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa, datos que son diferentes a los reportados en el estudio de Viscoli, en donde esta asociación es más clara⁽³⁾.

En promedio, la cifras de neutrófilos y de leucocitos de los 46 pacientes con candidemia por *Cna* se encuentra en rangos normales a diferencia de los 29 pacientes con candidemia por *C. albicans* en que en presentan leucocitosis y neutrofilia al momento del diagnóstico, diferencia que fue estadísticamente significativa. La neutropenia no fue un factor frecuente ya que en la población estudiada solo un 22.6% presenta como patología de base cáncer, presentándose la neutropenia solo en 14.7% de los pacientes, a diferencia de los reportado en el estudio de Viscoli en que la asociación de enfermedad hematológica maligna y neutropenia son factores de riesgo para la infección por *Cna*. Un dato relevante fue que los valores de Hemoglobina fueron significativamente más bajos en los pacientes con infección por *Cna*. Si bien es constante, esta parece ser una asociación casual más que causal.

Todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano, siendo los más frecuentes los aminoglucosidos, las cefalosporinas (especialmente las de tercera generación) y los carbapenémicos con igual proporción en ambos grupos por lo que en este trabajo no podemos establecer las asociaciones descritas en la literatura con una estrecha relación entre el uso de cefalosporinas de tercera generación y la infección por especies de *Cna*. El papel de los antibióticos en la infección por *Cna* es por que suprimen la flora bacteriana normal lo que propicia un medio adecuado para su colonización^(2,20). En el estudio de Saima, donde se buscan los factores de riesgo para candidemia en la unidad de cuidados intensivos neonatales reporta como factor de riesgo la presencia de antibióticos por más de 5 días al diagnóstico y el uso de más de 2 antibióticos previo al aislamiento⁽¹²⁾.

En la comparación por especies se observó que *C. tropicalis* fue más frecuente en pacientes con enfermedad hematológica maligna, con estancia prolongada, uso de esteroides y neutropenia, similar a lo reportado en el estudio de Goldani en donde los principales factores asociados fueron neutropenia, uso de corticoesteroides, y drogas citotóxicas; siendo más frecuente su aislamiento en pacientes con enfermedad hematológica maligna, datos que también se encuentran en el estudio de Abi-Said.^(6,23) *C. parapsilosis* fue más frecuente en pacientes con peso bajo al nacer,

prematuros, uso de bloqueadores H₂ y uso de NPT, información similar a lo reportado en el estudio de Levy Itzhak en donde se hace evidente la asociación con prematurez, presencia de catéter venoso central y uso de NPT⁽²⁴⁾. En el estudio de Abi-Said solo se corrobora la presencia de catéter venoso central como factor de riesgo para la colonización por *C. parapsilosis*⁽⁶⁾.

En relación a las defunciones; se presentaron 29 defunciones, de las cuales 39.13% correspondió a *Cna* y 38% para *C. albicans* sin ser esta diferencia significativa y semejante a los reportado en el estudio de Viscoli donde se reportan 39% de defunciones a 30 días. En este trabajo, la mortalidad atribuible a candidemia fue del 24%, a diferencia de lo reportado en la literatura que es del 38%⁽⁴⁾. Por especie, los porcentajes encontrados en nuestra serie se ubican en el límite alto comparado con la literatura, sin embargo esto probablemente esta en relación a la cantidad de pacientes en cada grupo de especie más que a la virulencia de la misma⁽²⁵⁾.

La sobrevida es similar a lo que se ha reportado en la literatura. En la gráfica de sobrevida se observa que a partir del décimoquinto día hay una ligera pero mejor sobrevida en los pacientes con infección por especies de *Cna*. Sin embargo, después de los 30 días la sobrevida es similar ubicándose en 61% para *Cna* y 60 % para *C. albicans*. Este hallazgo es similar a lo descrito en el estudio de Viscoli y cols, que comparó la sobrevida de acuerdo con las especies de *Candida* identificadas⁽³⁾.

CONCLUSIONES

1. Hay incremento en la frecuencia de *Candida* no-*albicans* como causa de candidemia en pacientes pediátricos del Hospital de pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
2. Las características clínicas de los pacientes con candidemia por *Candida* no-*albicans* son inespecíficas y por el momento no permiten discriminarse de las ocasionadas por *Candida albicans*.
3. La sobrevida de pacientes con candidemia por *Candida* no-*albicans* y *Candida albicans* no es diferente a 30 días de evolución.
4. El incremento del aislamiento e identificación de *Candida* no-*albicans* exige continuar estudios para identificar los factores de riesgo para este cambio y sus posibles implicaciones en resistencia a tratamientos antifúngicos convencionales.

BIBLIOGRAFIA

1. Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos PJ. Candidiasis en Manual de infectología clínica. 16a ed. Méndez editores, México, 2001, pp. 619 - 24
2. Díaz PH, Solórzano SF, Miranda NG, Díaz RR. Estrategias para disminuir la candidiasis nosocomial por *Candida No-albicans* en estrategias para el control de infecciones nosocomiales. 1a ed, Graopondi SA de CV, México, 2005, 111-120.
3. Viscoli C, Gimenis C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Kremery V, De Pauw B, Meunier F. and invasive fungal group of the EORTC. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance, study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28: 1071 - 9
4. Wenzel RP. Nosocomial Candidemia: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20: 1531 - 4
5. William RJ. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infec Dis* 1995;20: 1526 - 30
6. Abi-Said D, Anissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Varvitiarian S. The epidemiology of hematogenous Candidiasis caused by different *Candida* Species. *Clin Infec Dis* 1997;24: 1122 - 8
7. Perea S, Petterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002;35: 1073 - 80
8. Rangel FM, Wiblin T, Blumberg H, Saiman L, Patterson Jan, Rinaldi M, Pfaller M, Edwards JE, Jarvis W, Dawson J, Wenzel R, and NEMIS study group. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29: 253 - 8
9. Goldani LZ, Mario PS. *Candida tropicalis* fungemia in tertiary Care hospital. *J Infect* 2003;46: 155 - 60
10. Puzniak L, Tuetsh S, Powderty W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia Changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:628-633
11. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, Coffman S, Hollis RJ and the SENTRY participant group Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance

- program in North America and Latin América, 1997-1998. **Antimicrob Agents Chemother**, 2000; 44: 747 - 51
12. Sánchez HG, Díaz PH, Díaz RR, Jiménez GC, Solórzano SF, Miranda NG. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Bol Méd Hosp Infant Mex** 2004;61: 289 - 296
 13. Klingspor L, Törnqvist E, Johansson A, Petrini B, Forsum U, Hendi G. A prospective epidemiological survey of Candidaemia in Sweden. **Scand J infect Dis** 2004; 36: 52-55.
 14. Sunti C.S, Thimmapuram C.S.R, Arunloke C. Candidemia en pediatric intensive care unit. **Pediatr Crit Care Med** 2004; 5:369-74
 15. Abi-Said D, Anaissie E, Uzum O, Raad I, Pinzcowski H, Varvitvarian S. The Contribution of fluconazol to the changing epidemiology of invasive Candidal infections. **Clin Infect Dis** 1997;24: 1129 - 30
 16. Loeffler J and Stevens DA. Antifungal drug resistance. **Clin Infect Dis** 2003; 36: 531 - 41
 17. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice Guidelines for the treatment of candidiasis. **Clin Infect Dis** 2000; 30: 662 - 78
 18. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. **Chest** 2003;123:503S-505S.
 19. Lewis RE, Klepser ME. The changing face of nosocomial candidemia: epidemiology resistance and drug therapy. **Am Health Syst Pharm** 1999;56:525-536
 20. Saiman, L MD, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Blumberg HM, Pfaller M, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W, and the national epidemiology of mycoses survey study group. The national epidemiology of mycoses survey study group. Risk factor for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. **Pediatr Infect Dis J** 2001;20: 1119 - 1124
 21. Waggoner-Fountain LA, Walter MW, Hollis RJ, Pfaller MA, Ferguson JE, Wenzel RP, Donowitz LG. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. **Clin Infect Dis** 1996;22: 803 - 8

22. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena F. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. **Pediatr Infect Dis J** 2002;21: 39 - 43
23. Yhu-Chering H, Chung-Chen L, Tzou-Yien L y col. Association of fungal colonization and intensive disease in very low birth weight infants. **Pediatr Infect Dis J** 1998;17: 819 - 22
24. Lorry GI, Sanjeev VR, Tucci V, Sood SK Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. **Clin Infect Dis** 1998;26: 1086 - 8
25. Krcmery V, Barnes A.J. Non-*albicans* *Candida* spp. Causing fungemia. **Hosp Infect Societ**, 2002; 244-260
26. Zoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated in children with candidemia. **Pediatr Infect Dis J** 2004; 23:635-641.
27. Hobson R.P. The global epidemiology of invasive *Candida* infections-is the tide turning? **J Hosp Infect**, 2003;55:159-168.
28. Febre N, Silva V, Medeiros EAS, Wey SB, Colombo AL, Fischman O. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. **J Clin Microbiol Infect Dis**, 1999;37:1584-1586
29. Saiman G, Ludington E, Paller M, Rangel-Frausto, Wiblin T, Dawson J, Blumberg H, Patterson A, Rinaldi M, Edward J, Wenzel R, Jarvis W, and the national epidemiology of mycosis survey study group. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patient. **Clin Infect Dis J**. 2000;19: 319-324.