



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"**

**IMPORTANCIA DEL EXAMEN MICOLÓGICO DIRECTO  
Y FRECUENCIA DE LEVADURAS OPORTUNISTAS EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN ÁREAS DE UCIN,  
UTIP Y PEDIATRÍA EN EL HOSPITAL REGIONAL  
"ADOLFO LOPEZ MATEOS"**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**JUANA SALAZAR SALINAS**

**U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A**



**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. EN C. MARTHA A. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Q.B.P. PILAR VELAZQUEZ RODRÍGUEZ**



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.

GRACIAS DIOS.

POR DARME LA VIDA Y ENSEÑARME LO BELLO DE ELLA.

POR TODO EL AMOR CON QUE ME AMAS.

POR DARME EL REGALO MÁS PRECIADO QUE ES MI HIJA.

GRACIAS POR HABERME ABIERTO EL CAMINO PARA LLEGAR HASTA AQUÍ.

GRACIAS POR AYUDARME A ENTENDER LO GRANDE Y VALIOSO DE TU  
ENSEÑANZA.

## A MI HIJA.

Cuando supe que te esperaba, no lo podía creer,  
pero cuando naciste vi la grandeza de Dios reflejada en ti,  
supe que los milagros existen y podía palparlos en ese momento

Eres lo más grandioso de mi vida

Eres el amor de Dios reflejado.

Ahora representas el motor que mueve mi vida.

Y te puedo decir que este paso lo di por ti, porque eres el motivo para seguir adelante.

Y le pido a Dios que te cuide y te llene de salud.

Por lo que se refiere a mi, le pido me guíe por el camino correcto para cuidarte y  
educarte.

TE AMO MARYFER.

## A MI ESPOSO

Te doy las gracias por tu apoyo en todo momento y le doy gracias a Dios por haberte  
puesto en mi camino.

Porque estos trece años que hemos estado juntos han sido maravillosos, aún con sus  
altas y sus bajas, pero creo yo que eso ha fortalecido nuestra relación.

TE AMO HUGO.

A MI MADRE.

Mamá perdona si nunca te había dado las gracias por haber cuidado de mi, por estar conmigo, haber hecho de mi lo que soy, por que sin ti mi vida hubiese sido muy diferente, hoy comprendo lo que es ser madre y eres mi ejemplo a seguir, porque admiro esa gran fortaleza que tienes para salir adelante.

Gracias

Te quiero mucho mamá.

A MI PAPÁ .

Porque ahora comprendo que tus exigencias valieron la pena.

A MIS HERMANAS.

Silvia  
Guadalupe  
Georgina

A MIS HERMANOS

Román  
Carlos

A ti Anahí

Erick y Sebastián

Porque los quiero mucho y ocupan un lugar muy especial en vida.

A la Q.B.P. Pilar Velázquez. Rodríguez

Le doy las gracias por haberme motivado a seguir adelante, por transmitirme esa pasión a la profesión y a la Micología, por esa manera de enseñar de lo que es la vida Gracias por su paciencia. Lamento mucho Pilar que se tenga que ir del ISSSTE, porque el Instituto pierde una gran profesionista y una gran maestra.

A la Dra. en C Martha Sánchez Rodríguez

Gracias, por ser tan buena maestra y tener la paciencia necesaria para tolerar al alumnado, por darnos mucho de su tiempo aún cuando usted esta ahogada en trabajo. Gracias también por el valor que le da a nuestro trabajo y creer en nosotros como Químicos.

A Alejandra.

Gracias amiga por brindarme tu amistad, por estar conmigo en las buenas y en las malas, porque tu no eres solo una amiga para mí, eres mi hermana, yo se que Dios te puso en mi camino. Se que si tuviera que pagar por tu amistad, Ale, no la pagaría ni con todo el oro del mundo.

Te quiero mucho amiga.

Gracias Adry.

Por ser una amiga incondicional en los momentos más difíciles,  
no cambies amiga.

Un agradecimiento muy especial a Mercedes, Maty, Lupita. Lolita, Lucia (que aún cuando estas tan lejos nunca haz dejado de ser mi amiga).

Al ISSSTE,

Y a ti mi querida FES Zaragoza que eres un pilar en la formación de profesionistas

Jurado Asignado:

Presidente: Dra. en C. Martha A Sánchez Rodríguez

Vocal: Q.B.P. Pilar Velázquez Rodríguez.

Secretario: Q.B.P Dora Alicia Pérez González.

Suplente: Q.F.B. Ma. Del Pilar Cedillo Martínez.

Suplente: Q.F.B. Víctor Hugo Becerra López

## ÍNDICE.

	Páginas
1.RESUMEN	1
2.INTRODUCCIÓN	2
3.MARCO TEORICO	4
3.1 Infección por levaduras oportunistas	4
3.2 Candidiasis	6
3.3 Trichosporonosis	14
3.4 Rhodotorulosis	15
3.5 Criptococosis	16
3.6 Diagnóstico	17
3.7 Tratamiento	21
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
5. OBJETIVOS	24
6. HIPÓTESIS	25
7. MATERIAL Y MÉTODOS	26
8. RESULTADOS	31
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	43
10. CONCLUSIONES	51
11. BIBLIOGRAFÍA	52

## 1. RESUMEN.

Se determinó la sensibilidad, especificidad y valores de predicción del examen micológico directo, así como la frecuencia de levaduras del género *Candida*, *Trichosporon*, *Rhodotorula* y *Cryptococcus*. Para ello fueron analizadas 139 muestras biológicas de pacientes hospitalizados en los servicios de UCIN, UTIP y Pediatría del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. ISSSTE.

La sensibilidad que se obtuvo para el examen micológico directo fue de 57%, la especificidad de 97%, el valor predictivo positivo de 88% y el valor predictivo negativo de 83%. Se aisló a *C. albicans* en 49%, *C. tropicalis* 9%, *C. glabrata* 7%, *C. parapsilosis* 5%, *C. guillermondii* 2%, *C. krusei* 2% y *Trichosporon cutaneum* 5%; la mayoría de los aislamientos se realizó en muestras de orina y en el servicio de pediatría.

Debido a la baja sensibilidad de la prueba (57%) se concluye que el examen micológico directo no puede ser utilizado con fines diagnósticos, pero la alta especificidad que mostró (97%) indica que puede utilizarse como prueba de tamizaje. Las levaduras del género *Candida* fueron las que presentaron mayor frecuencia de aislamiento, ocupando el primer lugar *Candida albicans*. No hubo aislamientos de *Cryptococcus* ni de *Rhodotorula*.

## 2. INTRODUCCION

El hombre como todas las especies coexiste con los microorganismos a través de un equilibrio muy inestable, durante la mayor parte de su vida. La colonización de la flora microbiana comienza desde el trabajo de parto, y sus integrantes se consideran comensales o saprófitos, casi siempre no patógenos, ya que existe un equilibrio entre la virulencia del microorganismo y las defensas del huésped. Los microorganismos comensales o saprófitos de la flora normal del hombre, ante una minusvalía defensiva desarrollan patogenicidad y producen cuadros clínicos de gravedad muy diversa cuyo resultado son las infecciones oportunistas.

Actualmente las infecciones por levaduras oportunistas, se incrementan considerablemente a diferencia de las micosis profundas producidas por hongos patógenos primarios, ya que éstas no están limitadas a áreas geográficas concretas, si no que se observan con mayor frecuencia como complicación de la terapia inmunosupresora, quimioterapia, así como la instalación de catéteres en el paciente hospitalizado.

En unidades hospitalarias, específicamente en áreas como son: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y Pediatría hospitalización, se requiere de un mayor control de estas infecciones oportunistas, ya que los enfermos poseen alguna patología que requiere de maniobras invasivas para lograr su supervivencia, por lo que, estos factores predisponen a la infección micótica, produciendo cuadros severos muchas veces mortales.

La infección se observa más frecuentemente en los pacientes que utilizan antibióticos de amplio espectro, esteroides catéteres intra vasculares, administración de alimentación parenteral prolongada; recién nacidos con bajo peso, niños con enfermedades neoplásicas, SIDA o con quemaduras extensas.

Existen publicaciones que señalan que el recién nacido, especialmente el de pretérmino es infectado frecuentemente por *Candida*, lo que se observa con mayor frecuencia a menor peso y a menor edad gestacional, encontrando a este agente en el 70 % de los niños con peso inferior a 1.500 g, y sólo en el 23 % de los niños con peso superior. La transmisión puede ser verticalmente de la madre a través del canal del parto y mediante senos infectados, y horizontalmente mediante las manos del personal médico del hospital.

En el sentido más estricto de la palabra, no existen levaduras patógenas por naturaleza, pero son notables por su capacidad de adaptarse y propagarse dentro de una amplia variedad de situaciones ambientales, por lo que pueden considerarse patógenos potenciales cuando las defensas normales están lo suficientemente anuladas.

Dentro de los agentes que causan micosis oportunistas con mayor frecuencia se encuentran levaduras del género *Candida*, y en menor frecuencia *Trichosporon* sp, *Rhodotorula* sp y *Cryptococcus* sp. La exteriorización clínica es múltiple y depende de los órganos comprometidos.

Durante la última década, *Candida* sp se ha convertido en un problema creciente como agente causal de infecciones nosocomiales en neonatos y lactantes. Su importancia está relacionada a las limitaciones en su diagnóstico, tratamiento y grave pronóstico.

Es importante establecer el diagnóstico de un agente micótico en los inicios del curso de la enfermedad, para instalar las medidas correctivas preventivas y/o tratamiento antimicótico adecuado. Mediante el examen micológico directo, se puede establecer la etiología de la infección, ya que se visualizan elementos micóticos. Pero para tener un método de diagnóstico presuntivo útil y confiable para tomar decisiones clínicas de manera más fundamentada y aplicables a la práctica médica cotidiana; por lo que se debe evaluar la confiabilidad de la prueba mediante métodos estadísticos, como son: sensibilidad, especificidad y valores de predicción.

Debido a que las infecciones por levaduras oportunistas han aumentado en los últimos años y constituyen en la actualidad un alto riesgo para todo tipo de pacientes hospitalizados, se debe de poner énfasis en la recuperación e identificación de las mismas. En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se reporta una frecuencia de aislamiento particularmente de *Candida albicans* en un 3.2% lo cual revela la importancia que tienen las levaduras oportunistas en el desarrollo de infecciones en el paciente pediátrico hospitalizado.

Es por ello que determinar con que frecuencia se presentan no sólo levaduras del género *Candida* sino de *Trichosporon* sp, *Rhodotorula* sp y *Cryptococcus* sp ayudará a la aplicación de programas de vigilancia epidemiológica de este tipo de infecciones.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Infección por levaduras oportunistas.

La infección por levaduras es una micosis causada por diversas especies de levaduras del género *Candida*, *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus* (algunas ocasiones), entre otras. La infección puede ser aguda o crónica, superficial o profunda. Actualmente este tipo de infecciones tanto localizadas como sistémicas constituyen un problema clínico por su incidencia creciente y mal pronóstico en pacientes inmunocomprometidos.<sup>1-5</sup>

En la actualidad las infecciones por hongos oportunistas, se incrementan día con día, este grupo de micosis es uno de los más importantes actualmente, tanto por su gravedad como por su frecuencia. Se observan con mayor frecuencia en cualquier parte del mundo en relación con los estados de inmunosupresión debidos a enfermedad y a los avances médicos encaminados a prolongar la vida del hombre enfermo.<sup>3,5-8.</sup>

Algunas especies de *Candida*, *Trichosporon*, *Rhodotorula* y *Cryptococcus* se han convertido en un problema creciente como agentes causales de infecciones nosocomiales<sup>9</sup> en unidades hospitalarias, específicamente en áreas como: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN),<sup>10</sup> Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y Pediatría<sup>11</sup> ya que los enfermos poseen una patología que para lograr sobrevivir requieren de maniobras invasivas. La exteriorización clínica es múltiple y depende de los órganos comprometidos.<sup>1,3,12,13</sup> Su importancia está relacionada a las limitaciones en su diagnóstico, tratamiento y grave pronóstico.<sup>12,14</sup>

Los pacientes en riesgo potencial de adquirir micosis oportunistas son: neonatos de bajo peso, o que presentan asfixia al nacer, portadores de catéteres intravenosos por un tiempo prolongado o que reciben alimentación parenteral pacientes tratados con antibioticoterapia múltiple o inmunosupresores (corticoides, ciclosporina, quimioterapia oncológica), diabéticos, inmunodeficientes primarios secundarios (SIDA), quemados graves, niños con enfermedades neoplásicas, en el postoperatorio de cirugía cardíaca, gastrointestinal o de transplante.<sup>3,12,14-18</sup>

##### 3.1.1 Características taxonómicas.

Los géneros *Candida*, *Trichosporon* y *Rhodotorula* se incluyen en la división *Deuteromycota* hongos imperfectos caracterizados por multiplicarse en la forma asexual, a la clase *Deuteromycetes* y subclase *Blastomycetidae* por propagarse por blastoconidias y a la familia *Cryptococcaceae*, en la que se incluye también al género *Cryptococcus*.<sup>19</sup>

### 3.1.2 Respuesta inmunitaria.

La primera barrera inmunitaria frente a las levaduras, principalmente del género *Candida*, está constituida por la integridad de la piel y mucosas, superada ésta, el principal mecanismo de defensa es la fagocitosis que realizan los leucocitos polimorfonucleares y las células del sistema monocito- macrófago, en menor grado. Ambas poblaciones celulares son capaces de ingerir y digerir intracelularmente levaduras con una eficacia variable.<sup>19,20</sup> La actividad de los neutrófilos depende fundamentalmente del sistema enzimático mieloperoxidasa, quizá de otros sistemas alternativos en los que intervienen enzimas lisosomales específicas. Los monocitos y los macrófagos tisulares también son fungicidas frente a *Candida*, ejerciendo su efecto igualmente con el sistema mieloperoxidasa.<sup>19</sup>

Los estudios de la respuesta del huésped competente a especies de *Candida* indican que, finalmente, todos los componentes del sistema inmunitario responden al patógeno. La lisozima (muramidasa) causa aglutinación y destrucción de *Candida albicans*. El papel de la inmunidad humoral específica frente a *Candida* es controvertido, en general se acepta que la actividad inmunitaria directa de los anticuerpos locales o séricos es útil en la opzonización de la levadura como fenómeno previo a la fagocitosis<sup>19</sup>

El papel de factores humorales inespecíficos como el sistema del complemento, vitaminas o diversos oligoelementos como el cobre o el hierro no es suficientemente conocido.<sup>20</sup>

Finalmente, la inmunidad celular es un componente importante de la defensa del huésped contra el criptococo. En algunos estudios experimentales murinos e *in vitro* de monocitos humanos y neutrófilos se observó que estas células fagocitan y destruyen al criptococo.<sup>2</sup>

### 3.1.3 Patogenia.

Aún cuando las levaduras forman parte de la flora normal, (excepto *Cryptococcus*) existen factores de patogenicidad atribuidos a las mismas que contribuyen al desarrollo de infección, entre los que destacan:

A) Poder de adherencia a las células del huésped. La adherencia a la superficie de las células epiteliales mucocutáneas se debe principalmente a los componentes fibrilares de los peptidomananos de la superficie de la levadura, así como también moléculas glucoproteicas situadas en la membrana de las células del huésped. Las levaduras del género *Candida* también tienen la capacidad de adherirse a las superficies de plástico, lo que facilita la adherencia a catéteres, dispositivos de monitorización, prótesis y en particular a los instrumentos de hiperalimentación. Esta adherencia se basa en las fuerzas hidrófobas y electrostáticas entre las levaduras y las superficies de plástico.<sup>2</sup>

B) Proceso de invasión. El proceso invasivo se asocia a una modificación de la tendencia a la formación de blastoconidios, favoreciendo el crecimiento de pseudohifas e hifas (en el caso de algunas especies de *Candida*).

C) Daño tisular. El daño tisular se produce debido a la migración de las células inflamatorias en dirección al punto de invasión, se produce por la liberación de sustancias quimiotácticas por parte de las células fagocitarias, por la acción directa del microorganismo. La inflamación local y el daño tisular puede producirse también como consecuencia de reacciones inmunoalérgicas frente a los antígenos candidiásicos mediados por IgE, resultado de un mecanismo de hipersensibilidad retardada como ocurre en la candidiasis mucocutánea crónica<sup>19,20</sup>

D) Alteración de la respuesta inmune. Se ha demostrado que *Candida albicans*, es capaz de modificar el funcionamiento del sistema inmunitario pudiendo provocar una inhibición de la función neutrofílica afectando la capacidad quimiotáctica y fagocitaria de los mismos.<sup>20</sup>

E) Producción de toxinas. Se ha descrito para *Candida albicans* una proteína intracelular, llamada canditoxina, que es letal para células animales. Esta toxina plantea, el poder patógeno potencial de estas sustancias que pueden ser producidas por algunas cepas.<sup>22</sup>

F) En el caso de *Cryptococcus* requiere de la formación de cápsula, producción de difenoloxidasa y proliferación a 37°C.<sup>2</sup>

## 3.2 Candidiasis

La candidiasis o candidosis son infecciones agudas o crónicas, superficiales o sistémicas causada por levaduras de diversas especies del género *Candida*.<sup>1,3,19</sup>

Los miembros del género *Candida* se consideran levaduras, ya que crecen formando las típicas células redondas u ovaladas de 3 a 6  $\mu\text{m}$  con yemas, que aparecen de forma individual o asociadas, pueden formar pseudohifas en los medios deficientes de sustratos fácilmente metabolizables. Son gram positivas y su metabolismo es principalmente aerobio. Su temperatura óptima de crecimiento es de 25- 37 °C.<sup>19-21</sup> sólo *Candida albicans* produce clamidosporas y presenta dimorfismo. Como parte de la flora normal *C. albicans* se encuentra como levadura; y durante la invasión tisular se produce la fase hifal.<sup>2,20</sup>

### 3.2.1 Epidemiología.

La candidiasis es cosmopolita, se considera como una de las infecciones por oportunistas más frecuentes en seres humanos. La incidencia se ha elevado en los últimos veinte años. Afecta a individuos de cualquier raza, edad o sexo. No tiene relación con el clima, la situación geográfica, ni el nivel socioeconómico. El

hábitat de las diferentes especies de *Candida* es el humano y algunos animales homeotérmicos, no se aísla del suelo ni de *detritus* vegetales. Diversas especies de *Candida* son componentes de la flora habitual del cuerpo, se presenta desde los primeros días de nacimiento y tienen una fuerte predilección por las mucosas.<sup>8,22</sup>

La incidencia de la infección por *Candida* se ha incrementado dramáticamente en los últimos años en el paciente hospitalizado<sup>7</sup> en el cual las especies de *Candida* son patógenos capaces de causar tanto infección local como sistémica. En esta situación la infección por *Candida* es una frecuente complicación de diversos factores. El paciente pediátrico que es ingresado en áreas críticas es particularmente susceptible a este tipo de infección.<sup>3,10,14</sup>

### **3.2.2 Infección en el paciente pediátrico hospitalizado**

Dentro de la población pediátrica hospitalizada existen factores de riesgo particularmente determinantes entre neonatos, lactantes y niños mayores que facilitan la adquisición de la infección. En circunstancias habituales, la transmisión de *Candida* parece requerir de una aproximación directa de un sitio colonizado con una mucosa o superficie de piel susceptible.<sup>22</sup> En neonatos la fuente materna parece ser el factor principal de la infección congénita, se ha atribuido a infección ascendente de la vagina aunque puede ser factible la infección por transmisión transplacentaria.<sup>16,18,22</sup> Las infecciones bucales o cutáneas se adquieren durante el paso del lactante por el conducto del parto,<sup>23</sup> mientras que en la forma adquirida, se asocia a factores de riesgo como: prematurez, peso menor a 1500g, cateterización intravascular prolongada y terapia con antibióticos de amplio espectro<sup>18</sup>. Se ha reportado que el pezón infectado de la madre puede ocasionar candidosis bucal al lactante<sup>15,24</sup>. En el niño mayor la susceptibilidad a la infección por *Candida albicans* aumenta en la presencia de factores como enfermedades debilitantes, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, terapia con esteroides y empleo de antimetabolitos, instalación de catéteres, tubos endotraqueales y alimentación parenteral.<sup>3,7,10,11,18,21</sup> En estos casos la candidosis adquirida procede con mucha frecuencia de la flora del propio paciente que de infecciones cruzadas, asociándose a menudo a técnicas invasivas.

### **3.2.3 Etiología.**

La candidiasis es causada principalmente por levaduras del género *Candida*. Aunque la especie más frecuentemente aislada en las formas clínicas de la candidiasis es *Candida albicans* y generalmente representa del 50 al 70 % de los casos de candidiasis invasiva.<sup>18</sup> En las últimas dos décadas se han reportado cambios con respecto a la distribución de infecciones causadas por otras especies de *Candida* diferentes a *Candida albicans*.

Diversos reportes han documentado infecciones causadas por *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Candida stellatoidea*<sup>25-27</sup> entre algunas otras. La mayoría de las especies representan la flora mucocutánea del organismo, con el que se mantiene en equilibrio ecológico.

### 3.2.4 Tipos clínicos de candidiasis.

#### Candidiasis mucocutánea

##### MUGUET (ALGODONCILLO).

Es el tipo más frecuente en lactantes y niños como consecuencia del bajo pH de la mucosa bucal, se manifiesta por la aparición de seudomembranas blanquecinas color crema y confluentes en mucosa bucal, dorso y áreas laterales de la lengua, encías y faringe. El algodoncillo es común en los lactantes en las primeras semanas de vida, las lesiones resultantes de la colonización bucal y orofaríngea aparecen entre el quinto y séptimo día.<sup>2,12,13</sup> Hoy en día está bien establecido que cualquier cantidad de *C. albicans* en el recién nacido es presagio de enfermedad clínica, hasta que se haya establecido la flora en equilibrio.<sup>28</sup>

En adultos y niños mayores, el muguet espontáneo es raro a menos que haya recibido antimicrobianos recientemente. La inhalación de esteroides por asma predispone considerablemente a este problema. El muguet crónico en general indica defecto anatómico, trastornos poliendocrinos o defectos inmunitarios y se presenta en pacientes que presentan principalmente infección por HIV, avitaminosis, principalmente por deficiencia de riboflavina, complicación de diabetes, neoplasia avanzada, o administración de esteroides, antibióticos u otros fármacos.<sup>2,13</sup>

##### INFECCIÓN BRONQUIAL Y PULMONAR POR *CANDIDA*.

La candidiasis pulmonar como enfermedad primaria es extraordinariamente rara, se produce secundaria a diseminación hematógena. La infección la presentan los pacientes con trastornos patológicos preexistentes atribuibles a otros agentes infecciosos, neoplasias o alteraciones funcionales crónicas; aunque en ocasiones se encuentra el microorganismo en secreciones respiratorias es necesario demostrar la invasión tisular para demostrar la infección por *Candida*.<sup>12,13</sup>

La neumonía es poco frecuente, pero se presenta como complicación en los pacientes críticamente enfermos ventilados en las unidades de cuidados intensivos. Existen reportes de colonización por *Candida albicans* en cánulas

traqueales utilizados en neonatos ventilados después de la primera semana de hospitalización.<sup>29</sup>

## CANDIDIASIS GASTROINTESTINAL.

### Esofagitis candidiasica.

*Candida sp* puede afectar cualquiera de los tramos del tubo digestivo, pero el sitio de afección más habitual por *Candida* es el tercio inferior del esófago. La afección del mismo y del intestino se presenta con frecuencia en pacientes con enfermedad de base, especialmente en pacientes con trastornos linfoproliferativos o con SIDA, aparece generalmente como consecuencia de extensión directa de lesiones de cavidad oral, sobre todo del muguet del recién nacido. En los niños mayores la infección crónica está relacionada con defectos genéticos y deficiencias poliendocrinas.<sup>13,19</sup>

### Candidiasis entérica.

Es una de las enfermedades clínicas más controvertida, atribuidas a *Candida* se asocia a la administración indiscriminada de antimicrobianos por vía oral, generalmente tetraciclinas. El diagnóstico es difícil de establecer, es de certeza cuando se demuestra la invasión tisular de la pared intestinal tras la biopsia. La visualización en heces de pseudomicelios y la existencia de cultivos puros reiterados a partir de heces y con recuentos significativos proporcionan un diagnóstico de sospecha.<sup>13</sup>

### Candidiasis peritoneal.

La peritonitis por *Candida* se observa como complicación de una diálisis peritoneal, de intervenciones quirúrgicas gastrointestinales o de la perforación de una úlcera o víscera hueca, o por neoplasias intraabdominales que permiten al hongo atravesar la pared intestinal. *Candida albicans* es el agente etiológico más frecuente hallado en peritonitis tras cirugía gastrointestinal, mientras que *Candida tropicalis* se encuentra con mayor frecuencia en las diálisis peritoneales.<sup>3,19</sup> La infección por *Candida* en la cavidad peritoneal, tiende más a permanecer localizada, es infrecuente la diseminación a otros órganos.<sup>22</sup>

## VULVOVAGINITIS.

Es la forma más común de la candidiasis en la mujer. La infección se caracteriza por la presencia de leucorrea constante y placas de pseudomembranas de color blanco grisáceo que se observan en la mucosa vaginal. Entre los factores que predisponen a la infección se encuentran: diabetes, tratamientos con

antibióticos, anticonceptivos bucales etapa premenstrual y embarazo.<sup>2,8,13,19</sup> En la mayor parte de los casos de vaginitis *Candida albicans* es responsable, pero también *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida stellatoidea* y otras especies se han visto involucradas.<sup>13</sup>

#### BALANITIS.

La balanitis es la infección más frecuente en el varón, la mayor parte de los casos provienen de relaciones sexuales con la pareja que cursa con vaginitis por *Candida*. Suele aparecer en organismos no circuncidados. Clínicamente cursa con dolor, sensación de quemazón o prurito. También es frecuente en pacientes diabéticos o inmunosuprimidos.<sup>8,13,19</sup>

#### CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA.

Esta es una categoría general que describe una manifestación clínica que se presenta con diversos efectos genéticos. La candidiasis mucocutánea crónica se inicia en la lactancia o la niñez y la primera evidencia puede ser muguet persistente. La enfermedad evoluciona de forma crónica hacia la formación de granulomas muy deformantes. La candidiasis mucocutánea crónica se relaciona con displasia o agenesia del timo, disfunción linfocitaria, endocrinopatías (hipoparatiroidismo, hipoadrenocorticismos y timoma entre otras). La candidiasis diseminada no es una complicación de esta enfermedad, la causa más frecuente de muerte es sepsis bacteriana.<sup>2,13,19</sup>

#### **b) Candidiasis cutánea**

Las alteraciones de los mecanismos generales de defensa del huésped favorecen la infección cutánea por *Candida* y sobre todo las modificaciones del microambiente local, tales como el aumento de humedad en la zona.

#### ERITEMA DEL PAÑAL.

Una de las formas clínicas en la edad pediátrica es la dermatitis del pañal del recién nacido, con frecuencia es causada por *Candida albicans*. Es típico un eritema intenso con borde preciso y lesiones satélites. Pueden observarse pústulas, pápulas, vesículas o escamas. Es posible que se afecte cualquier área húmeda, como axila o pliegues del cuello y puede extenderse a cabeza tronco y extremidades con un patrón psoriasiforme. La afección de la zona del pañal se presenta sobre todo en el segundo o tercer mes de vida.<sup>8,12</sup>

En recién nacidos prematuros de bajo peso con candidiasis sistémica puede haber manifestaciones cutáneas que se presentan como muguet con lesiones

vesiculares o pustulosas diseminadas, a veces hay erupción maculopapular o erosiones con aspecto de quemaduras de primer grado en este grupo.<sup>28,29</sup>

#### CANDIDIASIS INTERTRIGINOSA.

La forma clínica más común es el intertigo que afecta la piel carente de vello de manera directa o como colonización secundaria de lesiones preexistentes causadas por diferentes etiologías. Las lesiones se localizan en grandes pliegues (axilar genitocrural, interglúteo) o en espacios interdigitales, se acompaña de prurito.<sup>8,13,19</sup>

#### ONIQUIA Y PARONIQUIA.

Son formas muy frecuentes de candidiasis localizadas que afectan a la uña y lecho ungueal respectivamente. Clínicamente se caracteriza por el desarrollo de inflamaciones enrojecidas, dolorosas; parecidas a las lesiones piógenas, aunque sin contenido de pus la uña conserva su consistencia, lo que distingue de un cuadro de etiología dermatofítica. Es frecuente que se origine por traumatismos, diabetes y exceso de exposición de las manos a la humedad.<sup>8,13,19</sup>

#### GRANULOMA GLÚTEO.

El granuloma glúteo infantil es una forma clínica de dermatitis por *Candida* que afecta nalgas muslos o genitales, se asocia a la presencia de alteraciones importantes de la defensa inmunitaria celular. Este padecimiento se observa también en niños o lactantes que han padecido en los primeros días de vida una candidiasis bucofaringea o digestiva importante, se relacionan también con la aplicación de glucocorticoides.<sup>13</sup>

#### **c) Candidiasis sistémica.**

Dentro de los diferentes tipos clínicos de candidiasis, la sistémica tiene una gran importancia, debido a la elevada mortalidad asociada a este tipo de infección.

Se denomina candidiasis sistémica a la infección por especies del género *Candida*, en la que la levadura aparece en sangre, aislándose de varios hemocultivos.<sup>20</sup> Por lo general el punto de partida es endógeno,<sup>3</sup> *Candida albicans* es el agente etiológico más frecuente, aunque recientemente se ha observado un incremento importante en la incidencia de las candidiasis sistémicas por especies consideradas tradicionalmente poco virulentas; entre las que se encuentran, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*.<sup>26</sup>

Algunos autores sugieren que el término candidiasis sistémica debe eliminarse como referencia anatómica ya que esta definición describe la infección

en diversos órganos y no se realiza la diferenciación de lo que es la candidiasis hematológica.<sup>30</sup>

La candidiasis sistémica suele presentarse en pacientes que son sometidos a procedimientos médicos, ideados para prolongar la vida, entre ellos se encuentran los diversos procedimientos postoperatorios, el tratamiento terapéutico anticanceroso o posterior a un trasplante, tratamientos con antibacterianos de amplio espectro, corticoides y otros fármacos inmunosupresores.<sup>2,4,7,9,10,13,16-18,20,21</sup> El uso del catéter es un factor muy importante para el desarrollo de la infección sistémica ya que es un portal de entrada o actúa como cuerpo extraño favoreciendo la localización de un proceso séptico. No existe un patrón clínico patognomónico de candidiasis sistémica o invasiva.<sup>31,32</sup> Se trata de un proceso de presentación clínica muy variada, simulando una sepsis por gramnegativos, que se manifiesta como un cuadro grave con afectación multiorgánica.

La mayoría de los casos de candidiasis sistémica son hallazgos postmortem, habiéndose encontrado como sitios más frecuentes de infección, al pulmón, al sistema nervioso central, al endocardio y al riñón, pero puede afectarse cualquier órgano de la economía.<sup>6</sup> Entre las especies de que se comportan como agentes etiológicos de sepsis y de fungemia en pacientes hospitalizados, *Candida albicans* es la especie más frecuentemente aislada, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. stellatoidea*, *C. krusei* y *C. guilliermondii* también han sido implicados, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.<sup>3,7,9,26,27</sup>

La candidiasis sistémica puede ser diseminada e involucrar los siguientes órganos o sistemas:

#### CANDIDIASIS RENAL.

El riñón es el órgano que se afecta con mayor frecuencia en la candidiasis sistémica. La afectación del parénquima renal suele ser secundaria a una diseminación hematológica a partir de un foco primario. La candidiasis renal cursa clínicamente como una pielonefritis indistinguible de la bacteriana, que suele evolucionar hacia una insuficiencia renal.<sup>3</sup> La pielonefritis por *Candida* se presenta en adultos niños y recién nacidos como infección ascendente o por diseminación hematológica de focos en otros órganos. El agente etiológico más frecuente es *Candida albicans*, seguido de *Candida tropicalis* y *Candida glabrata*.<sup>13</sup>

El diagnóstico se establece cuando se demuestra una candiduria significativa, con recuentos superiores a 10 000 UFC/mL, asociado a fungemia en ausencia de sondaje vesical. El diagnóstico de certeza es la biopsia tisular.<sup>19, 20,22</sup>

En pacientes pediátricos la presencia de *Candida* en cualquier cantidad en la orina puede indicar infección verdadera.<sup>12</sup>

#### ENDOCARDITIS POR *CANDIDA*.

La endocarditis es la forma común de afectación cardíaca durante la candidiasis sistémica. Las válvulas comprometidas con mayor frecuencia son la aórtica y la mitral. Por lo general, la endocarditis por *Candida* se produce en sujetos con alteraciones previas de endocardio; la cirugía cardíaca, las prótesis valvulares y los cuerpos extraños favorecen la implantación de las levaduras, que se adhieren al material fibrinoso, plástico, trombos, catéteres venosos, nutrición parenteral y la administración de drogas intravenosas contribuyen al desarrollo de la endocarditis, pudiendo constituir el foco de entrada de la levadura, que en otros casos llega por vía sanguínea procedente del tubo digestivo y raramente del aparato genitourinario. La endocarditis micótica tiene un pobre pronóstico en todos los grupos de edades.<sup>3,13,19,20,22</sup> Las especies principalmente involucradas han sido *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* y *Candida glabrata*.<sup>14</sup>

#### CANDIDIASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC).

La candidiasis del Sistema Nervioso Central primaria del cerebro y meninges es rara; por el contrario, el (SNC) está con frecuencia afectado en la candidiasis diseminada,<sup>33</sup> ya que los microorganismos llegan al cerebro por diseminación a partir de focos desde, el tubo gastrointestinal y el aparato respiratorio, o por embolias sépticas provenientes de válvulas cardíacas infestadas, o introducción durante el tratamiento intravenoso<sup>3,13</sup> y algunas veces por complicación del procedimiento de derivación del líquido cefalorraquídeo (LCR) en niños que presentan hidrocefalia. Se han visto involucradas *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*.<sup>34</sup> La presentación clínica es muy variable e incluye meningitis que es secundaria a una diseminación hematógena, suele evolucionar de forma subaguda o crónica. La alta proporción de mortalidad y morbilidad asociado con este tipo de infecciones ha sido atribuido al atraso del diagnóstico y el establecimiento de la terapéutica.<sup>20</sup>

#### CANDIDIASIS OFTÁLMICA.

La endoftalmitis candidiasica tiene un origen exógeno después de un traumatismo ocular y endógeno como manifestación de la candidiasis sistémica.

Las lesiones típicas del fondo de ojo son como manchas blanco - algodinosas uni o bilaterales. Con frecuencia existe endoftalmitis por *Candida* en quienes reciben frecuentemente hiperalimentación intravenosa, quimioterapia inmunosupresora e instalación de catéter venoso central.<sup>20</sup>

### 3.3 Trichosporonosis

*Trichosporon beigelii* se encuentra relacionado con los nódulos blandos de la piedra blanca,<sup>8,13</sup> pero esta especie, y de manera menos común, *Trichosporon capitatum*<sup>35</sup>, ha sido implicada en forma auténtica, en una variedad de infecciones oportunistas.

Las levaduras del género *Trichosporon* son miembros de la familia *Cryptococcaceae*,<sup>19</sup> las principales especies involucradas en la infección oportunista son: *Trichosporon beigelii (cutaneum)* y *Trichosporon capitatum*.<sup>35</sup>

*Trichosporon beigelii*, también conocido como *Trichosporon cutaneum*, es un hongo levaduriforme. Microscópicamente está compuesto por hifas tabicadas de aproximadamente de 4 a 8 µm de diámetro, presenta dos tipos de reproducción a la vez: artrosporas ovales o rectangulares de 2 a 3 µm de diámetro, agrupadas o en cadena, este tipo de reproducción lo distingue de *Geotrichum*. En el cultivo, éste produce colonias de tipo cerebriforme, de color blanco amarillento, en ocasiones brillantes y poco húmedas; no presentan pigmento, la identificación final puede ser confirmada por pruebas de asimilación de carbohidratos, ya que asimila dextrosa, lactosa, D xilosa e inositol.<sup>8,13</sup>

#### 3.3.1 Epidemiología

*Trichosporon* se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza: tierra, aire, agua de ríos y lagos, excrementos de animales y agua de alcantarillas.<sup>13</sup>

La prevalencia de *T. beigelii* en la piel y mucosas de sujetos normales representa menos del 1% de las levaduras cultivadas de la piel. La colonización de orina, piel y mucosas en pacientes altamente inmunosuprimidos es un factor de riesgo para el desarrollo de la infección sistémica, focal o diseminada.<sup>36</sup>

#### 3.3.2 Etiología

*Trichosporon beigelii* y *Trichosporon capitatum* son las especies más comúnmente implicadas en diversos cuadros infecciosos en pacientes inmunocomprometidos. Los individuos que se observan más frecuentemente involucrados son los que son sometidos a tratamiento de inmunosupresión en la leucemia o neoplasma, así como por transplante de órganos y procedimientos quirúrgicos.<sup>37</sup>

#### 3.3.3 Tipos clínicos.

Aún cuando la mayoría de los casos de enfermedad invasiva se relacionan con el tratamiento de inmunosupresión en leucemia y otros tipos de cáncer, la presencia de ciertos factores de riesgo como la prematurez, el bajo peso, procedimientos invasivos y administración de antibióticos de amplio espectro predisponen al recién nacido a adquirir la infección.<sup>37-40</sup>

En la infección sistémica el agente causal puede encontrarse en la sangre y lesionar diversos órganos y sistemas de la economía diversos órganos como el riñón, médula ósea, bazo, pulmón corazón e hígado.<sup>41</sup> Durante la sepsis por *Trichosporon* pueden existir diversas manifestaciones como la diseminación cutánea de lesiones papulares y corioretinitis, está última debido a la propiedad de angioinvasividad del microorganismo.<sup>42</sup> Haup y cols. sugieren que cultivos repetidos positivos de orina en el paciente severamente inmunocomprometido, puede indicar infección sistémica.<sup>36</sup>

### **3.4 Rhodotorulosis.**

Las infecciones provocadas por el género *Rhodotorula*, son oportunistas y se presentan como consecuencia de rotura de alguna barrera y en pacientes que se encuentran inmunocomprometidos ya sea que tengan una enfermedad de base como leucemia,<sup>43,44</sup> tratamiento con corticosteroides, antimetabolitos, administración de alimentación parenteral, el uso de procedimientos invasivos en el paciente hospitalizado, es el factor más importante para el desarrollo de la infección.<sup>45-47</sup>

Las especies de *Rhodotorula* son hongos levaduriformes que se caracterizan por la morfología colonial que presentan. Las colonias son húmedas, lisas o mucoides, brillantes, de color rojo coral a rosa salmón, microscópicamente se observan levaduras redondeadas ovoides de 2-6.5  $\mu\text{m}$  de diámetro encapsuladas y en ocasiones forman pseudomicelio rudimentario.<sup>1,8</sup> *Rhodotorula* no fermenta los carbohidratos. Asimila glucosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, inulina y D- xilosa.

#### **3.4.1 Epidemiología.**

Las levaduras del género *Rhodotorula* suelen encontrarse en la flora saprófita de la piel, tracto respiratorio superior y heces. Este microorganismo también se ha aislado de aire, suelo, agua<sup>3</sup> y alimentos como, el queso y otros productos de lácteos. No existe predominio de sexo ni de raza. Se desconoce la frecuencia a nivel mundial pero es mayor en los pacientes hospitalizados con inmunosupresión considerable<sup>1</sup> y en aquellos que reciben diálisis peritoneal por tiempos prolongados.<sup>48</sup>

#### **3.4.2 Tipos clínicos.**

*Rhodotorula* es capaz de causar diversas entidades clínicas como, endocarditis, meningitis, peritonitis, así como fungemia e infección sistémica en los pacientes hospitalizados. Catéteres colonizados,<sup>44,45</sup> soluciones intravenosas contaminadas,<sup>3</sup> así como sondas y aparatos de diálisis contaminados,<sup>1</sup> son entre otros, factores que contribuyen a la infección

### 3.5 Criptococosis.

Es una micosis de curso subagudo o crónico, causada por un hongo levaduriforme capsulado oportunista, denominado *Cryptococcus neoformans*.<sup>2,3,8,22</sup>

La meningitis y la forma diseminada de la enfermedad cursan con elevada mortalidad y afecta preferentemente a pacientes inmunodeprimidos.<sup>3</sup>

Las especies de *Cryptococcus* son miembros de la familia *Cryptococcaceae*,<sup>19</sup> las principales especies involucradas en la infección oportunista son: *Cryptococcus neoformans*<sup>2,3,5,19,22,44</sup> *Cryptococcus albidus*<sup>49</sup> y *Cryptococcus laurentii*.<sup>44</sup>

Morfológicamente, *Cryptococcus neoformans* es una levadura de 4-6 µm de diámetro rodeada de una cápsula cuyo espesor puede ser cuatro o cinco veces superior al de las levaduras, llegando a medir hasta 20 µm, *C. neoformans* no forma pseudomicelio ni clamidoconidios y en suero no forma tubos ni brotes germinativos. A una temperatura de 37°C en agar dextrosa de Sabouraud libre de cicloheximida las colonias son limitadas, mucoides, convexas de color blanco amarillento y dan el aspecto de leche condensada. Además de su característica capsulación, *Cryptococcus neoformans* hidroliza rápidamente la urea, no fermenta azúcares, hidroliza el almidón, asimila el inositol, lo que permite diferenciarlo de otras levaduras patógenas, especialmente del género *Candida*.

#### 3.5.1 Epidemiología.

*C. neoformans* es un hongo de amplia distribución en la naturaleza, el suelo, el excremento de las palomas así como algunas frutas como el durazno constituyen el reservorio del microorganismo.<sup>1,2,3,22</sup>

#### 3.5.2 Tipos clínicos.

La puerta de entrada del microorganismo es el aparato respiratorio y la infección primaria es pulmonar, esta infección permanece localizada y es inaparente, la enfermedad progresiva sólo ocurre en huéspedes inmunológicamente deficientes.<sup>1,2,5,19</sup> *Cryptococcus neoformans* es el agente etiológico más frecuentemente aislado en pacientes con SIDA.<sup>1,2,5,50</sup> Sin embargo, en pacientes con cáncer *Cryptococcus no neoformans*, como *C. laurentii*, pueden causar infección diseminada.<sup>44</sup>

Dentro de las formas clínicas más importantes se encuentran la criptococosis pulmonar y la criptococosis del SNC. La infección pulmonar primaria puede producirse en cualquier parte de los pulmones y suele descubrirse en un examen radiológico, generalmente se observa como una infiltración solitaria, densa, nódulos miliares diseminados o infiltrados neumónicos difusos, que suelen hacer pensar en una neoplasia.<sup>2,3,19,22</sup>

## **Criptococosis del SNC**

Es la forma de la enfermedad que se observa con mayor frecuencia. Se origina a partir de un foco pulmonar, posterior a una diseminación hematológica, se puede presentar en tres variedades: meningitis (97%), meningoencefalitis (2%) y criptococomas (1%).<sup>8</sup>

## **Infección cutánea.**

Es consecuencia también de la diseminación hematológica a partir de un foco pulmonar, sin embargo se han descrito las denominadas lesiones cutáneas primarias, en las que no se determina un foco primario. La topografía preferentemente es en cara cuello y miembros y pueden ser única o múltiples; presentarse como lesiones pápula acneiformes, abscesos, úlceras, y sobre todo como nódulos subcutáneos que con frecuencia se ulceran.<sup>8,22</sup>

## **Criptococosis ósea**

Poco frecuente, se origina a partir de focos pulmonares y/o meníngeos. Las lesiones son semejantes a los abscesos fríos que se observan en la tuberculosis y aparecen radiológicamente como lesiones redondas líticas y sin márgenes.<sup>8,22</sup>

## **Criptococosis diseminada**

La diseminación a cualquier tejido orgánico puede verse colonizado, el hígado, intestinos, bazo, corazón, testículos, etc., en todos los niveles se observan lesiones granulomato-gelatinosas. Sin embargo son particularmente comunes las lesiones cutáneas y de las mucosas. Se presenta en pacientes severamente inmunosuprimidos o en estadios pre- mortem.<sup>8,22</sup> Las enfermedades de base que predisponen con mayor frecuencia al desarrollo de la infección oportunista son el SIDA, la leucemia, los linfomas, la enfermedad de Hodking, la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico y la inmunosupresión con esteroides.<sup>1,3,5,44,50</sup>

## **3.6 Diagnóstico**

### **3.6.1 Pruebas diagnósticas**

Para el diagnóstico presuntivo de levaduras en la infección oportunistas en el paciente hospitalizado se pueden utilizar métodos rápidos y de bajo costo; como el examen micológico directo ya sea con hidróxido de potasio (KOH) a una concentración del 10 al 20% o sin el (dependiendo del tipo de muestra analizar) algunas veces auxiliándose de tinciones auxiliares como la de Gram permiten la observación de levaduras y seudomicelios en muestras patológicas líquidas o semilíquidas, como orina, exudados, LCR. esputo, lavado bronqueoalveolar, secreciones, material accesible obtenido por biopsias, etc.<sup>1,2,13,21,22</sup>

Para descartar la posibilidad de que los elementos fúngicos observados sean parte de la flora comensal, algunos autores utilizan el siguiente criterio<sup>1</sup>:

En muestras provenientes de sitios donde habita normalmente se deben observar más de tres levaduras por campo con el objetivo de 40x.

En muestras de tejidos y de órganos internos la presencia de una o más levaduras presentes tiene significación patológica.

En el caso especial del recién nacido la sola presencia del hongo a partir de la cavidad bucal, las heces o la piel se acepta ahora con el significado de infección micótica a esta edad.<sup>12</sup>

La utilidad clínica del examen micológico directo se debe evaluar mediante métodos estadísticos como sensibilidad, especificidad y valores de predicción con respecto al cultivo como método de referencia para tener un método de diagnóstico presuntivo útil y confiable, lo que conlleva a establecer medidas terapéuticas y /o el tratamiento antifúngico en la etapa temprana de la infección.<sup>20</sup>

La sensibilidad esta dada por la proporción de individuos en la que la prueba resulta positiva cuando realmente tiene la enfermedad.

La especificidad es la proporción de individuos en los que la prueba resulta negativa en ausencia de la enfermedad.

La sensibilidad y la especificidad se presentan como porcentaje a medida que ambos índices se acercan al 100% se considera que la prueba es válida.

Además de conocer la sensibilidad y la especificidad al investigador clínico le interesa saber cuando la prueba es positiva ¿cuál es la probabilidad de que el individuo realmente tenga el padecimiento? Es decir, el valor de predicción de una prueba positiva (VP+). O bien, cuando la prueba es negativa ¿qué probabilidad hay de que el individuo no tenga la enfermedad?, o sea, el valor de predicción de una prueba negativa (VP-).<sup>25,53,54</sup> La finalidad de obtener estos conocimientos es contar con elementos para tomar decisiones clínicas de manera más fundamentadas y aplicables a la práctica médica cotidiana.

### 3.6.2 Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de levaduras oportunistas como *Candida*, *Trichosporon* y *Rhodotorula* se realiza de la siguiente manera:

#### Examen directo.

El examen directo es útil para detectar levaduras en muestras patológicas, lo que permite establecer un diagnóstico presuntivo en las primeras horas de recibir la muestra.<sup>1,12,22</sup>

Este procedimiento se practica en muestras muy variadas e incluyen entre otras, raspados de lesiones mucocutáneas, rectales, esputo y aspirados broncoscopios o transtraqueales, orina, LCR, sangre, exudados diversos y biopsias tisulares. El examen directo se efectúa con hidróxido de potasio del 10-20 % como aclarante. Se pueden realizar frotis y teñirse con Gram, azul de metileno, PAS, Giemsa o Wright. Al examen microscópico, se observan levaduras ovaladas o redondas con blastoconidios y/o pseudomicelios cortos o largos.<sup>1,21,22</sup>

El argumento numérico contribuye a los conceptos de colonización y de infección, siempre y cuando se trate de una muestra fresca y recién recogida.

En el caso especial de *Cryptococcus* el examen directo con tinta china es el método de elección para el diagnóstico inicial, debido a que esta técnica permite la observación de la cápsula que rodea al microorganismo.<sup>1,2,19</sup>

#### Cultivo.

El cultivo es imprescindible para la identificación de las levaduras.<sup>21</sup> Las especies de *Candida* se desarrollan fácilmente en agar de Sabouraud adicionado con cloramfenicol y cicloheximida, así como en medios bacteriológicos ordinarios, la temperatura óptima de incubación es de 25-30°C. El desarrollo se realiza rápidamente en la mayoría de las especies, entre las 48 a 72 hs. tras la inoculación, las colonias son limitadas, planas, cremosas, opacas, generalmente lisas, de color blanco o blanco amarillento.<sup>1,2,19, 22</sup>

En el medio de cultivo Biggy, que contiene bismuto y sulfito algunas especies de *Candida* reducen las sales y crecen las colonias con una coloración marrón brillante, propiedad que se considera útil para diferenciar a *Candida albicans* de otras especies y de otras levaduras.<sup>1,8,21</sup>

*Trichosporon beigelii* crece fácilmente a temperatura ambiente (25-28°C) en medios como el agar Sabouraud, no así en Micosel, ya que la cicloheximida inhibe

el desarrollo. Las colonias se desarrollan aproximadamente en un período de cinco a ocho días. El aspecto de las colonias es levaduriforme, cremoso, acuminado, cerebriforme, de color blanco amarillento, en ocasiones brillantes y poco húmedas; no presentan pigmento.<sup>8,13</sup>

Las especies de *Rhodotorula* son hongos levaduriformes que se caracterizan por la morfología colonial que presentan. Las colonias son húmedas, lisas o mucoides, brillantes, de color rojo coral a rosa salmón.<sup>1</sup>

*Cryptococcus neoformans* desarrolla en una gran variedad de medios, entre los que se encuentran: agar dextrosa de Sabouraud libre de cicloheximida, agar extracto de levadura, agar cerebro corazón, además de agar sangre y agar chocolate. En agar dextrosa de Sabouraud las colonias son limitadas, mucoides, convexas de color blanco amarillento y dan el aspecto de leche condensada. El desarrollo se obtiene de 2 a 3 días a temperatura ambiente o 37°C.<sup>1,2,8,19</sup> El medio de alpiste negro (*Gutzotia abyssinica*) es muy útil para diferenciar al microorganismo, ya que las colonias adquieren un tono amarillo marrón, gracias a la producción de un pigmento difusible.<sup>1,8</sup>

El uso del sistema de lisis centrifugación y el método automatizado BACTEC permiten detectar la presencia de levaduras en pacientes con candidiasis diseminada, en un porcentaje mayor con respecto al hemocultivo bifásico clásico.<sup>20</sup>

## Microcultivo

En los medios de cultivo agar harina de arroz –tween 80, harina de maíz–tween 80, zanahoria bilis o agar clamidospora *Candida albicans* produce clamidoconidios,<sup>1,21</sup> en raras ocasiones se presentan en *C. stellatoidea*,<sup>8,19</sup> Otras especies del género *Candida* producen formas y estructuras miceliales muy características que junto con la fermentación y asimilación de carbohidratos ayudan a la identificación este tipo de levaduras. *Candida glabrata* es la única de las excepciones que no produce micelio y se reproduce sólo por blastoconidios.<sup>13</sup>

Las levaduras del género *Trichosporon* en agar harina de arroz- tween 80 presentan hifas tabicadas y artrosporas ovales y rectangulares, agrupadas o en cadena, esta característica la diferencia de *Candida*.<sup>13</sup>

Con lo que respecta al género *Rhodotorula*, microscópicamente se observan levaduras redondeadas ovoides encapsuladas y en ocasiones forman pseudomicelio rudimentario.<sup>1</sup>

## Pruebas bioquímicas

Existen dos tipos de pruebas auxonograma y zimograma.

El auxonograma valora la asimilación de azúcares como fuente de carbono o de sustratos nitrogenados como fuente de oxígeno, en un medio base sin azúcares. Se pueden emplear dos métodos el auxonograma en placa, en el que se emplean discos de papel filtro impregnados con los diferentes azúcares en donde el crecimiento alrededor del disco determina la asimilación del azúcar problema y el auxonograma en tubos, en el que se utilizan soluciones de azúcares.<sup>1,19,21</sup>

En el zimograma se evalúa la capacidad de una determinada levadura para fermentar y producir gas a partir de varios carbohidratos. El método tradicional es la siembra en tubo conteniendo un medio líquido base con un indicador de color, cuando se produce la fermentación de un azúcar el pH se acidifica y como consecuencia vira el color y cuando existe producción de gas, éste se acumula en la campana de Durham.<sup>1</sup>

Además de los métodos tradicionales, existen sistemas comerciales como el sistema API de fácil uso y que permiten una identificación rápida y, por la gran cantidad de carbohidratos que se utilizan, se tiene la posibilidad de precisar mejor la especie de la levadura en estudio.<sup>1</sup>

*Trichosporon cutaneum* no tiene acción fermentativa sobre los carbohidratos. Asimila la dextrosa, lactosa, D xilosa e inositol, no asimila el nitrato de potasio y es ureasa positiva.

*Rhodotorula* no fermenta los carbohidratos, asimila glucosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, inulina y D- xilosa.

*Cryptococcus* asimila glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, rafinosa, celobiosa, trehalosa y xilosa y no fermenta los azúcares. Una de las características principales del género es la hidrólisis rápida de la urea y la asimilación del inositol.

### 3.7 Tratamiento

La candidiasis cutánea puede tratarse de forma tópica con soluciones químicas como el violeta de genciana al 1% y con antibióticos poliénicos como la nistatina, candidicina y anfotericina B, además de los derivados del imidazol: clotrimazol, miconazol, ketoconazol, econazol y sulconazol.

En la candidiasis de las mucosas como el muguet bucal y candidiasis esofágica el tratamiento de elección es la solución oral de nistatina (100,000 UI/mL) en el proceso de esofagitis candidiásica el tratamiento con fluconazol por vía oral ha rendido buenos resultados.<sup>12</sup>

En la candidiasis sistémica el tratamiento de elección es la anfotericina B administrada por vía sistémica. En algunos casos puede asociarse con 5-fluorocitosina por vía oral ya que la administración simultánea tiene un efecto sinérgico. La 5-fluorocitosina no debe administrarse en ningún caso en forma aislada puesto que desarrolla resistencia rápidamente y muchas cepas de *Candida sp.* muestran resistencia primaria a la misma. En algunos pacientes en que por razones de toxicidad no puede administrarse anfotericina B, una de las alternativas es el ketoconazol solo, o asociado a 5- flurocitosina, aunque la mejoría suele ser más lenta.<sup>3, 12,16,20, 21</sup>

Habrá que hacer hincapié en que el control y la supresión de los factores predisponentes que dan origen a la candidemia juega un papel muy importante en el desarrollo de la candidiasis sistémica. Los catéteres pueden funcionar como un foco de origen de candidemia transitoria, pero también lo son de enfermedad diseminada en el paciente inmunodeprimido.<sup>3,16,20</sup> Siempre que sea posible, habrá que retirar todas las fuentes de contaminación (sondas, catéteres, etc.) y suspender los antibióticos antibacterianos, citotóxicos y corticoides.

En el caso de infección sistémica por levaduras del género *Rhodotorula* y *Trichosporon* el manejo se realiza mediante la administración de anfotericina B.<sup>51</sup>

La utilización del fluconazol en algunos casos de candidiasis sistémica en neonatos a dado buenos resultados.<sup>52</sup>

En el caso de criptocosis el antifúngico de elección para tratar las formas pulmonares y extrapulmonares no menigeas es el ketoconazol por vía oral.<sup>19</sup> En la forma meníngea se utiliza la asociación de anfotericina B y 5- flurocitosina.<sup>19,22</sup> En los pacientes con SIDA en el que se requiere tratamiento de mantenimiento prolongado para la supresión de la infección, el fluconazol por vía oral es la alternativa ya que tiene buena difusión a través de la barrera hematoencefálica.<sup>3,19</sup>

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las levaduras oportunistas han mostrado un significativo incremento como patógenos responsables de infección en las últimas décadas sobre todo en pacientes gravemente enfermos, inmunocomprometidos o multiinfectados. Los pacientes que se encuentran hospitalizados en las áreas de UCIN, UTIP y Pediatría son muy susceptibles de adquirir este tipo de infecciones que de no ser diagnosticadas a tiempo pueden acarrear graves consecuencias.

El aislamiento e identificación de las levaduras patógenas es un procedimiento largo, que consume mucho tiempo. Hay algunos métodos simples, como el examen micológico directo, que sirve para establecer la etiología micótica en un proceso infeccioso en forma más rápida mediante la visualización de las células de las levaduras y pseudomicelio, además este proceso se puede efectuar fácilmente en el laboratorio.

Por lo anteriormente expuesto, se hace necesario un estudio para obtener la confiabilidad diagnóstica del examen micológico directo comparado con la prueba del estándar de oro (cultivo), para tener un método confiable, que ayude al diagnóstico diferencial temprano y rápido para establecer un tratamiento adecuado al paciente, ya que los exámenes de laboratorio se comportan igual que en cualquier proceso infeccioso severo; y sólo la comprobación de *Candida* y otras levaduras oportunistas en diversos sitios de aislamiento orientarán al diagnóstico y comprobación de la infección, además de determinar la frecuencia de aparición de infecciones causadas por levaduras en estas unidades pediátricas.

Además dada la escasa información entre el personal médico del hospital Regional “ Lic. Adolfo López Mateos” acerca de la importancia de las levaduras en la infección oportunista en pacientes hospitalizados, se estudiara la frecuencia con que se presentan las levaduras del género *Candida Trichosporon, Rhodotorula* y *Cryptococcus* en la población de las áreas ya descritas, lo que ayudara a implementar programas de vigilancia epidemiológica para el control de infecciones.

## **5. OBJETIVOS.**

### **Objetivo General.**

Determinar la confiabilidad diagnóstica del examen micológico directo para el diagnóstico de levaduras oportunistas en pacientes hospitalizados en las áreas de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y Pediatría, así como la frecuencia de aislamiento de las mismas, en el Hospital Regional Lic. "Adolfo López Mateos".

### **Objetivos específicos.**

-Determinar la sensibilidad, especificidad y valores de predicción del examen micológico directo para valorar su importancia en el diagnóstico diferencial temprano en la infección por levaduras oportunistas,

-Obtener la frecuencia de aislamiento de levaduras oportunistas en relación con el tipo de muestra y sitio de hospitalización.

## 6. HIPÓTESIS

Debido a que el examen micológico directo es un método presuntivo casi inmediato simple y que se puede efectuar en todos los laboratorios, servirá para realizar un diagnóstico diferencial y por lo tanto a establecer la etiología en un 80% de los casos, en una fase temprana, de un proceso infeccioso en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Regional Lic. "Adolfo López Mateos".

La frecuencia por micosis oportunistas es variable, en trabajos realizados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se encontró que la frecuencia de infecciones por levaduras, específicamente *Candida albicans* es del 3.2 % en los pacientes pediátricos hospitalizados, se espera encontrar un porcentaje similar en el mismo tipo de pacientes en el Hospital Regional Lic. "Adolfo López Mateos"

Con respecto a levaduras oportunistas diferentes del género *Candida*, como *Trichosporon* sp, *Rhodotorula* sp y *Cryptococcus* sp, además de otras especies del género *Candida*, se prevé se encontrarán en un porcentaje menor con respecto a *Candida albicans* ya que se ha reportado su asociación a la infección micótica oportunista en el paciente hospitalizado en menor frecuencia con respecto a *C. albicans*.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS.

### 7.1 Material.

Cajas de Petri desechables de 100 X15 mm .  
Tubos de ensaye de 150 X15mm y 75X10 mm Pyrex.  
Pipetas Pasteur.  
Pipeta automática de 500 ul Finnepipette.  
Pinzas de disección.  
Gradillas metálicas para 72 tubos.  
Portaobjetos de 26X76 mm.  
Cubreobjetos de 22X22 mm.  
Tubo al 2 de turbidez en la escala de McFarland.  
Material de uso común en microbiología.

#### Equipo.

Estufa bacteriológica marca MAPSA. modelo EC-445  
Centrifuga marca DAMON. IEC/DIVISION modelo. CU-5000.  
Autoclave marca CICLOMATIC.  
Microscopio CARL-ZEISS.

#### Medios de cultivo.

Agar de Sabouraud marca BIOXON.  
Agar Mycosel marca BBL.  
Agar extracto de arroz marca MERCK.

#### Reactivos.

Hidróxido de potasio (KOH ) al 10 %  
Tinta china Pelikan o.Pelichina  
Sistema API 20C para pruebas bioquímicas.

#### Muestras biológicas.

Orina, secreciones respiratorias, sangre, exudado de lesiones, LCR y otros líquidos corporales.

## **7.2 Tipo de estudio.**

El estudio realizado fue de tipo observacional, retrolectivo, transversal y descriptivo; con los resultados obtenidos del examen directo y cultivo micológico en una población de 139 pacientes que estuvieron hospitalizados en las áreas de UCIN, UTIP y Pediatría en el Hospital Regional Lic. "Adolfo López Mateos" ISSSTE. Durante el período comprendido de enero de 1996 a mayo de 1998, a los cuales se les realizó el diagnóstico de infección por levaduras.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos, hospitalizados en los servicios de UCIN, UTIP y Pediatría, con infección presuntiva causada por levaduras.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes ambulatorios o con infección presuntiva causada por otros microorganismo.

### **7.2.1 Toma de muestras.**

La toma de muestras de cavidad oral, exudado faringeo y región perianal se realizó con hisopo estéril, inmediatamente después se colocó en un tubo de vidrio previamente esterilizado y se remitieron al área de micología para su procesamiento.

Las muestras de orina, aspirados gástricos, aspirados bronquiales, esputo, aspirado transtraqueales, sangre, LCR, y otros líquidos corporales, luego de la recolección apropiadas, se colocaron en un envase estéril, y después fueron enviados al laboratorio.

### **7.2.2 Procesamiento de las muestras.**

Las muestras líquidas como orina, se centrifugaron 10 minutos a 2000 rpm, se tomaron unas gotas del sedimento para realizar el examen directo y cultivos. La muestra de expectoración se trató previamente con hidróxido de potasio al 10% para hacerla menos densa.

Los exudados diversos se procesaron con solución salina estéril para efectuar el examen directo.

Las muestra de masa tumoral se cortó en trozos pequeños y usando una pequeña cantidad de solución fisiológica estéril, se centrifugó 10 minutos a 2000 rpm y del homogenizado se sembró directamente. En cuanto al examen directo se tomaron unas gotas del centrifugado para la observación.

### **7.2.3 Examen micológico directo.**

El examen micológico directo constó de: montaje directo con KOH al 10 % (dependiendo del tipo de muestra) y preparado con tinta china.

#### **EXAMEN DIRECTO CON KOH.**

En un portaobjetos se colocó una gota del material a examinar dependiendo del tipo de muestra, adicionándose de una a dos gotas de KOH al 10%, y se mezcló. Después, se pasó suavemente a través de la llama baja del mechero para facilitar el aclaramiento.

La preparación fue cubierta con un cubreobjetos para ser observada al microscopio, con los objetivos de 10X y 40X, para la búsqueda de levaduras, si la muestra era gruesa o viscosa, se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.

### **7.2.4 Preparado con tinta china.**

En un portaobjetos se colocó una gota de tinta china junto con una o dos gotas de la muestra centrifugada, mezclando totalmente la preparación, se cubrió con un cubreobjetos para examinarse al microscopio con los objetivos, 10X y 40X, la presencia de levaduras rodeados por una cápsula, de espesor variable, que no son atravesadas por las partículas de tinta china es diagnóstica de *Cryptococcus neoformans*.

### **7.2.5 Cultivo de muestras clínicas.**

Las muestras fueron sembradas en medios de agar de Sabouraud y agar Mycosel, diseminando la muestra sobre la superficie del agar con la ayuda de una asa bacteriológica, mediante estría cruzada. Además se sembraron tubos en pico de flauta con agar de Sabouraud y agar Mycosel por estría.

Las cajas sembradas se incubaron a 37 °C de 48 a 72 h y los tubos a temperatura ambiente de 48 a 72 h.

### **7.2.6 Morfología colonial.**

Las cajas fueron observadas a las 24, 48 y 72 h, buscando colonias sospechosas de levaduras, realizando un examen en fresco con solución salina de las colonias para analizar la morfología microscópica.

### **7.2.7 Identificación de levaduras.**

#### MICROCULTIVO

En una placa de agar extracto de arroz se realizaron de tres a cuatro asadas en cortes paralelos, colocándose un cubreobjetos estéril encima de cada una de las asadas.

Las placas fueron incubadas a 25-30°C de 24 a 72 h.

Con objetivos de 10X y 40X del microscopio se observaron los patrones de crecimiento.

#### PRUEBA DE TUBO GERMINATIVO.

En 0.5 mL de suero humano fue suspendida una pequeña porción de la colonia aislada de levadura en estudio.

La preparación se incubó a 37 °C durante tres horas, después de lo cual fue colocada una gota de la suspensión en un portaobjetos examinándose al microscopio con objetivo de 10X

### **7.2.6 Pruebas bioquímicas.**

Estas pruebas se basan en la fermentación (zimograma) y la asimilación (auxonograma) de carbohidratos; y fueron realizadas con el método de API 20 C.

Procedimiento.

Se preparó una cámara húmeda con agua estéril.

Con un asa bacteriológica se tomaron colonias bien aisladas para realizar una suspensión en los frascos ampolla, ajustando la turbidez a 2 del tubo del nefelómetro de Mc. Farland.

En las cúpulas que contenían los carbohidratos, se colocó, con ayuda de una pipeta Pasteur estéril, la suspensión de levaduras, aproximadamente tres gotas, evitando la formación de burbujas.

Después de la inoculación, las tiras se colocaron en la cámara húmeda incubándose por 72 h. a 25-30 °C. Las lecturas efectuadas fueron a las 24,48 y 72 horas, la asimilación fue determinada por la turbidez del medio y la fermentación observando el viraje de color y formación de gas.

Para la identificación de la levadura problema los resultados obtenidos fueron comparados con una tabla de reacciones bioquímicas.

### 7.4 Análisis estadístico.

Se obtuvieron las frecuencias y porcentajes de los resultados. Los parámetros de sensibilidad especificidad y valores de predicción fueron calculados a partir de la tabla de contingencia estadística empleando las siguientes fórmulas:

		Estándar de oro		
		+	-	
Prueba diagnóstica	+	A	b	a+b
	-	C	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

En donde: a= verdaderos positivos  
 b= falsos positivos  
 c= falsos negativos  
 d= verdaderos negativos

Los cálculos se realizaron de la siguiente manera:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{a+c} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = \frac{d}{b+d} \times 100$$

$$*\text{VPP} = \frac{a}{a+b} \times 100$$

$$*\text{VPN} = \frac{d}{c+d} \times 100$$

\*Valor predictivo positivo

\*\*Valor predictivo negativo

## 8. RESULTADOS.

Los diferentes tipos de muestras analizadas se muestran en el cuadro 1. De 139 muestras sometidas al examen directo sólo 21 (15%) fueron consideradas positivas tomando como criterio la observación de levaduras y levaduras con pseudomicelio (Figura 1). En cuanto al cultivo, el número de muestras positivas aumentó obteniéndose 40 (29%) con respecto al examen directo (Figura 2).

### Examen directo y cultivo por tipo de muestra

Con relación al tipo de muestra, 78 fueron de orina, destacándose que 17/78 (22%) de estas muestras resultaron positivas en el examen directo y 27/78 (34%) mostraron crecimiento en el cultivo. Sólo el 7 % (4/61) de las muestras restantes fueron positivas en el examen directo y 21% (13/61) de las mismas lo fueron al cultivo. (Cuadro 2)

### Relación de examen directo y cultivo por servicio.

Las muestras analizadas por servicio fueron Pediatría 62/139 (45%), UTIP 61/139 (44%) y UCIN 16/139 (11%); observándose que del servicio de pediatría 16% (10/62) fueron positivos al examen directo y 34% (21/62) al cultivo y en UCIN 19% (3/16) y 50% (8/16) resultaron positivos a los mismos métodos, respectivamente. (Figura 3)

### Confiabilidad diagnóstica.

Los resultados obtenidos de la validación se muestran en el cuadro 3 observándose que la prueba del examen micológico directo tiene una especificidad aceptable (97%), pero una sensibilidad muy baja (57%), por lo que la capacidad para detectar a los pacientes en realidad enfermos es limitada.

### Aislamientos micológicos.

De las 139 muestras estudiadas, se logró aislar e identificar el agente etiológico en 40. (29%) Los porcentajes de aislamiento para las 40 muestras positivas son presentadas en el cuadro 4. Las levaduras del género *Candida* fueron las de mayor frecuencia, *Candida albicans* ocupó el primer lugar (21%), seguida en menor número por *Candida tropicalis* (9%), y *Candida glabrata* (7%). No hubo hallazgos de *Rhodotorula* sp ni de *Cryptococcus* sp.

Cuadro 1. Tipo de muestras analizadas

Tipo de la muestra	Cantidad
Orina	78
Sangre	20
L.C.R	11
*Diversos	6
Heces	6
Exudado faringeo	5
Aspirado bronquial	4
Catéter	3
Liquido pleural	2
Secreción bronquial	2
Total	139

\*Diversos: masa tumoral, secreción abdominal expectoración,

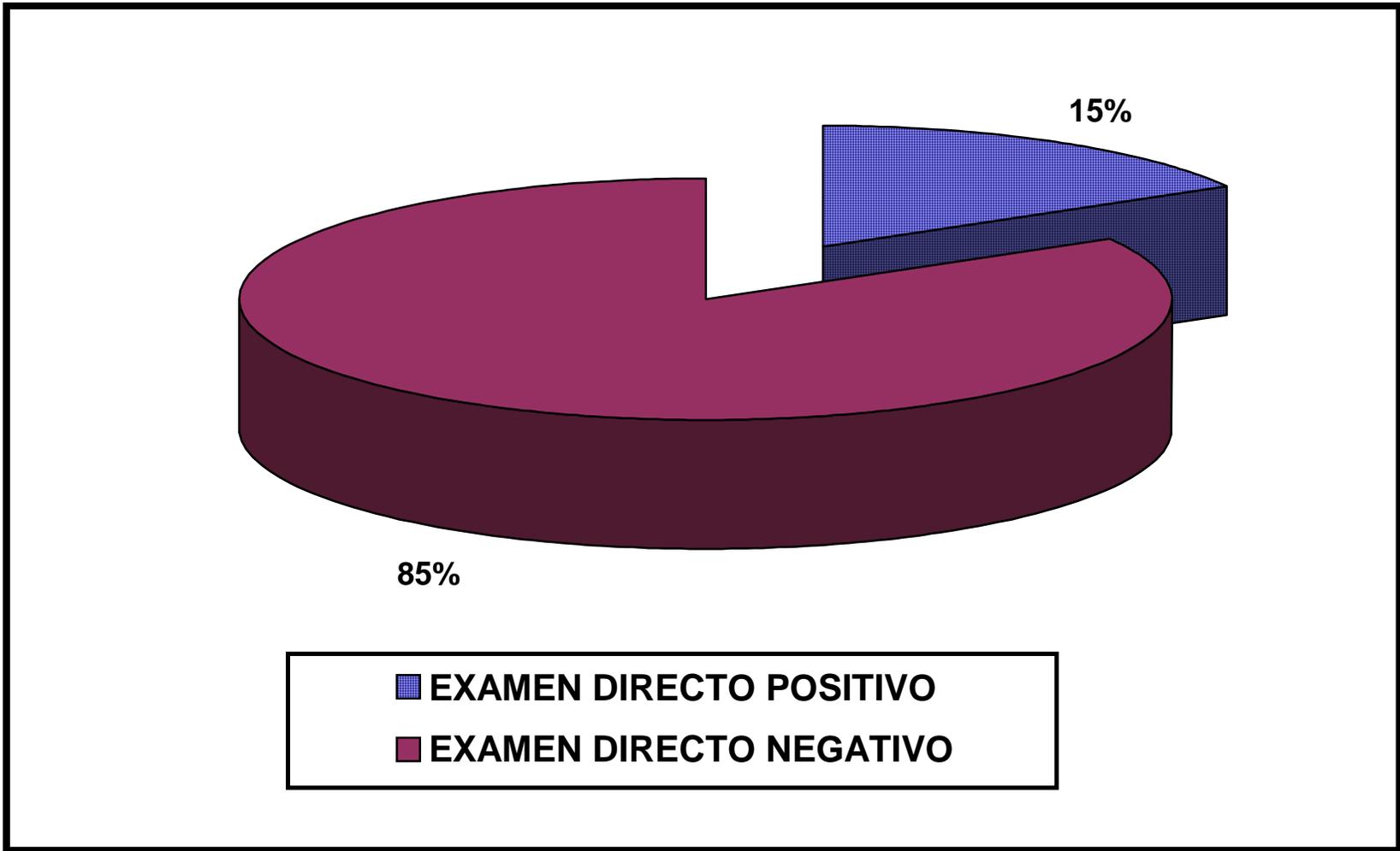


Figura 1. Resultados del Examen directo

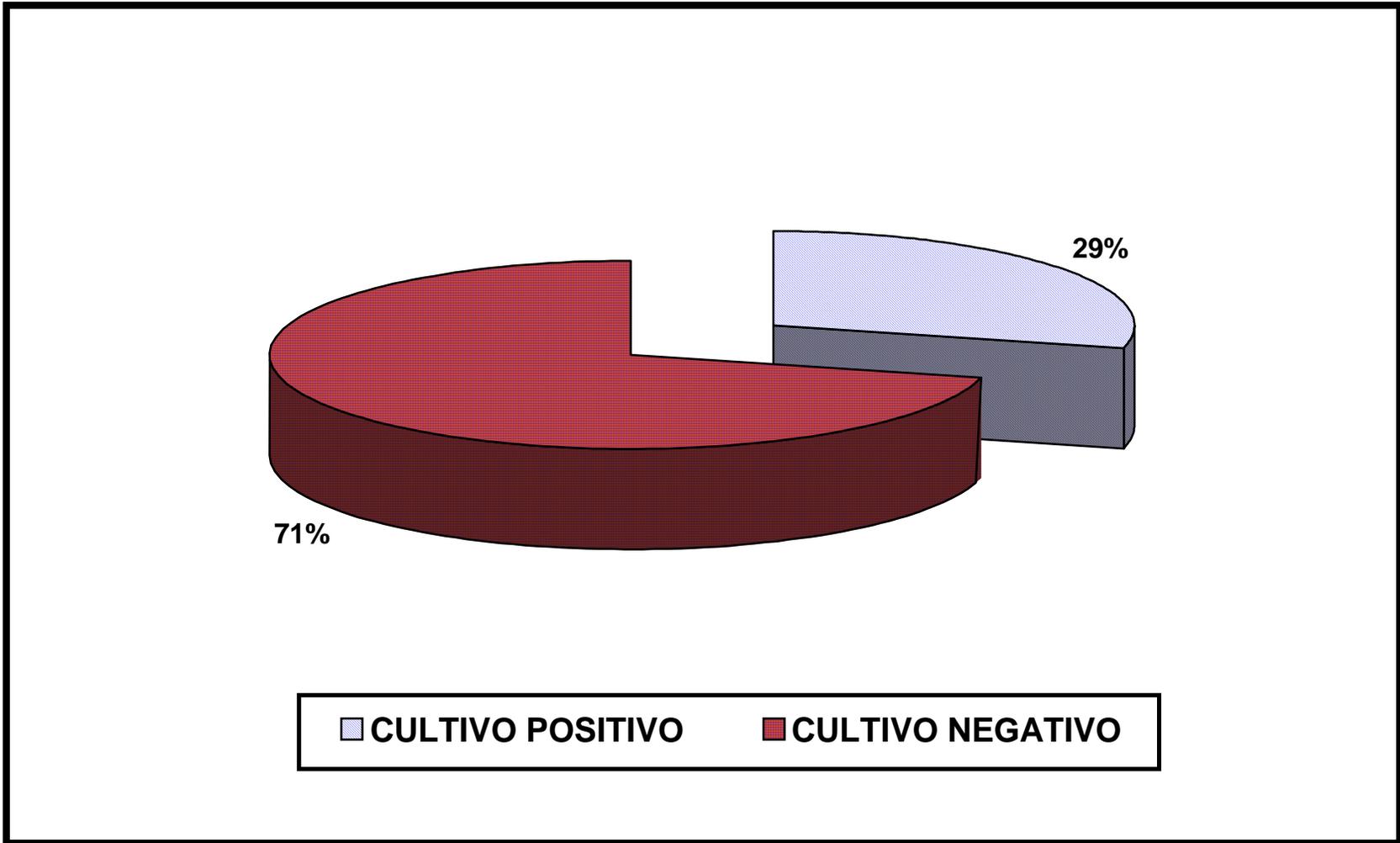


Figura 2. Resultados del Cultivo

**Cuadro 2. Resultados positivos al examen directo y cultivo por tipo de muestra.**

---

Muestra	Examen directo	Cultivo	Total
Orina	17	27	78
Sangre	0	2	20
L.C.R	0	0	11
Heces	1	2	6
Diversos*	1	2	6
Exudado faringeo	1	1	5
Aspirado bronquial	0	1	4
Catéter	0	2	3
Secreción bronquial	0	1	2
Cavidad oral	1	2	2
Líquido pleural	0	0	2

---

\* Diversos\*: masa tumoral, secreción abdominal expectoración, región perianal, líquido pericárdico y cánula endotraqueal

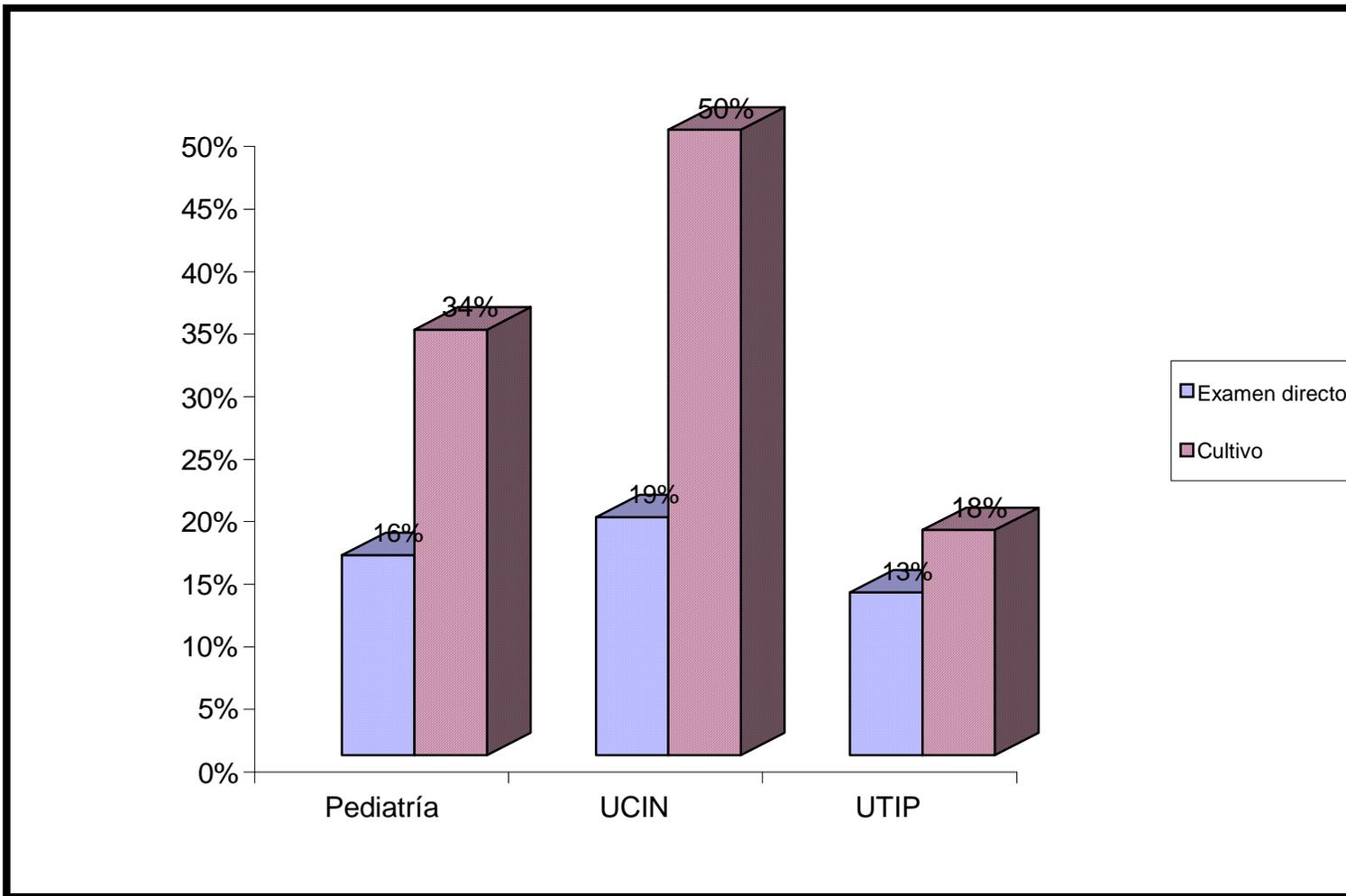


Figura 3. Porcentaje de Muestras Positivas por Método utilizado y servicio hospitalario

**Cuadro 3. Confiabilidad diagnóstica del examen micológico directo con respecto al cultivo.**

Método	Frecuencia de positivos	Frecuencia de negativos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Cultivo	40	99	-	-	-	-
Examen directo	21	118	57%	97%	88%	83%

#### Cuadro 4. Frecuencia de levaduras aisladas.

---

Microorganismo aislado	Frecuencia (%)
<i>Candida albicans</i>	21 (49%)
<i>Candida tropicalis</i>	9 (21%)
<i>Candida glabrata</i>	7 (16%)
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (5%)
<i>Candida guilliermondii</i>	1 (2%)
<i>Candida krusei</i>	1 (2%)
<i>Trichosporon cutaneum</i>	2 (5%)

---

De 40 muestras positivas en tres de ellas se aislaron dos levaduras diferentes, resultando 43 aislamientos.

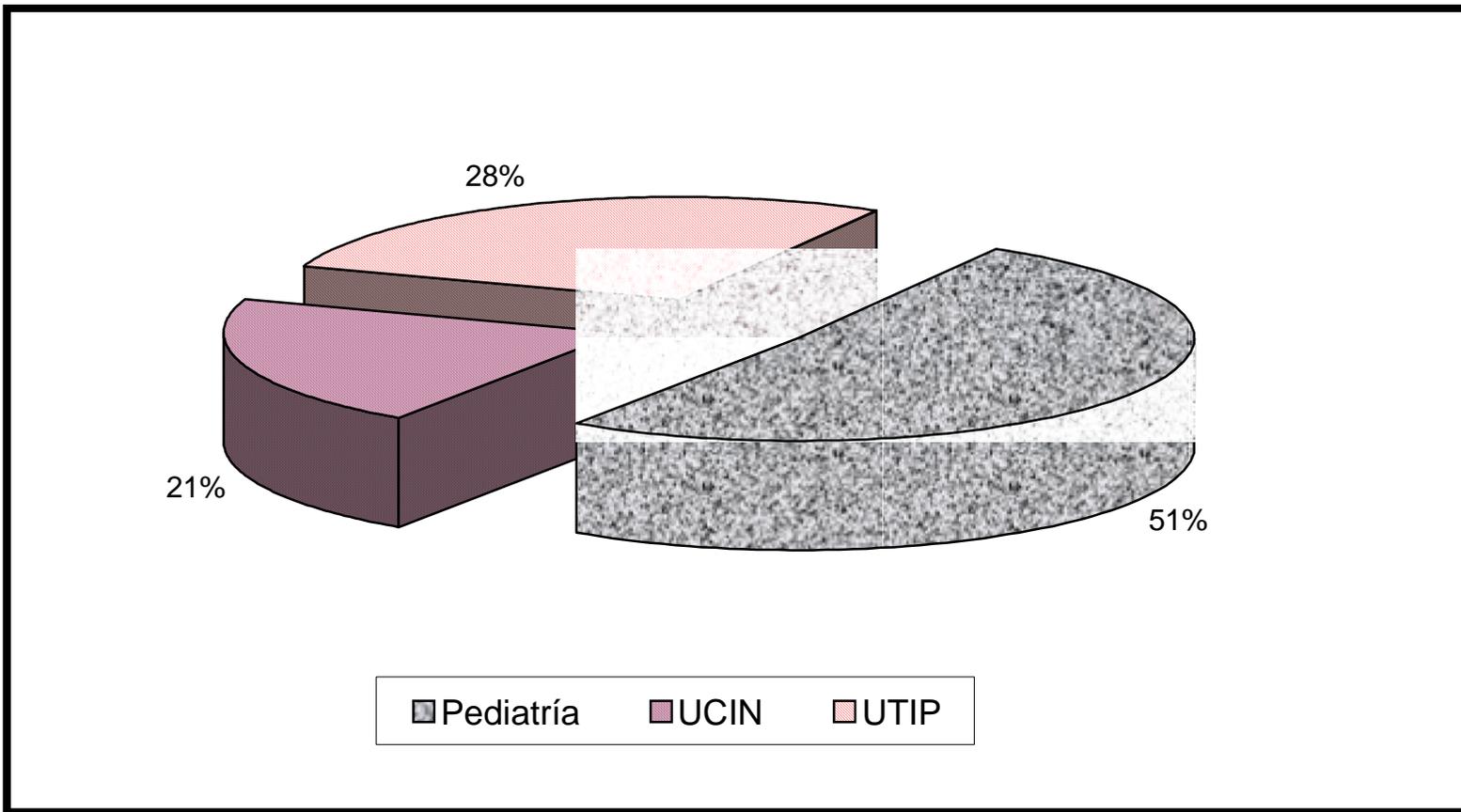


Figura 4. Positividad al cultivo por servicio.

*C. albicans* se obtuvo en 16%, En UCIN se encontró *Candida albicans* 12% y *Candida glabrata* 5%.(figura 5)

### **Aislamientos por tipo de muestra.**

En la figura 6 se muestran las diferentes especies de levaduras que fueron aisladas en las diferentes muestras estudiadas, los hallazgos principales fueron los siguientes:

En orina *Candida albicans* se presentó en un 33% y *Candida tropicalis* 14%, cabe señalar que en este tipo de muestra biológica se encontró toda la diversidad de levaduras aisladas.

En las demás muestras, fueron aisladas *Candida albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* en baja frecuencia.

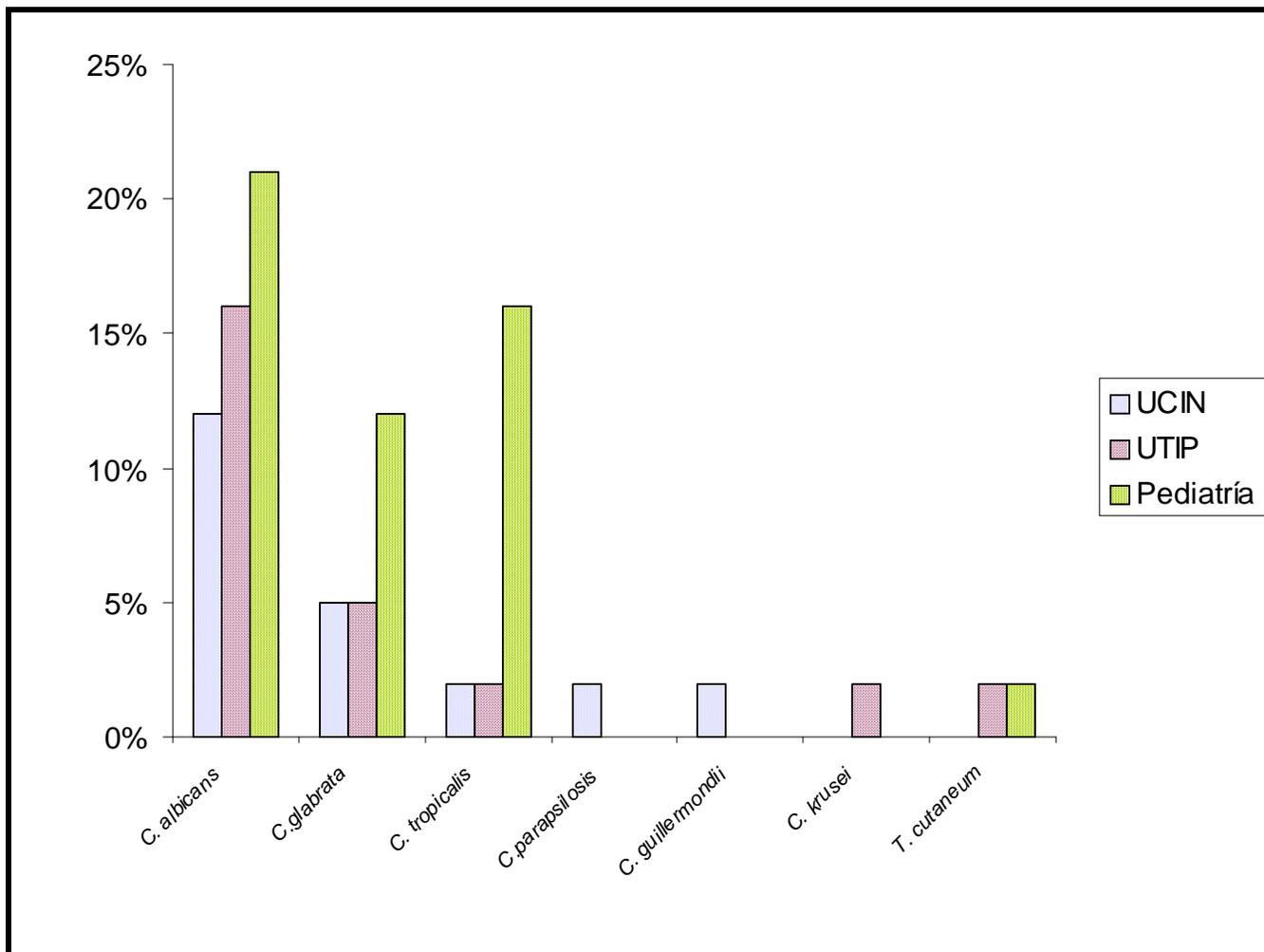


Figura 5. Porcentaje de levaduras aisladas por servicio.

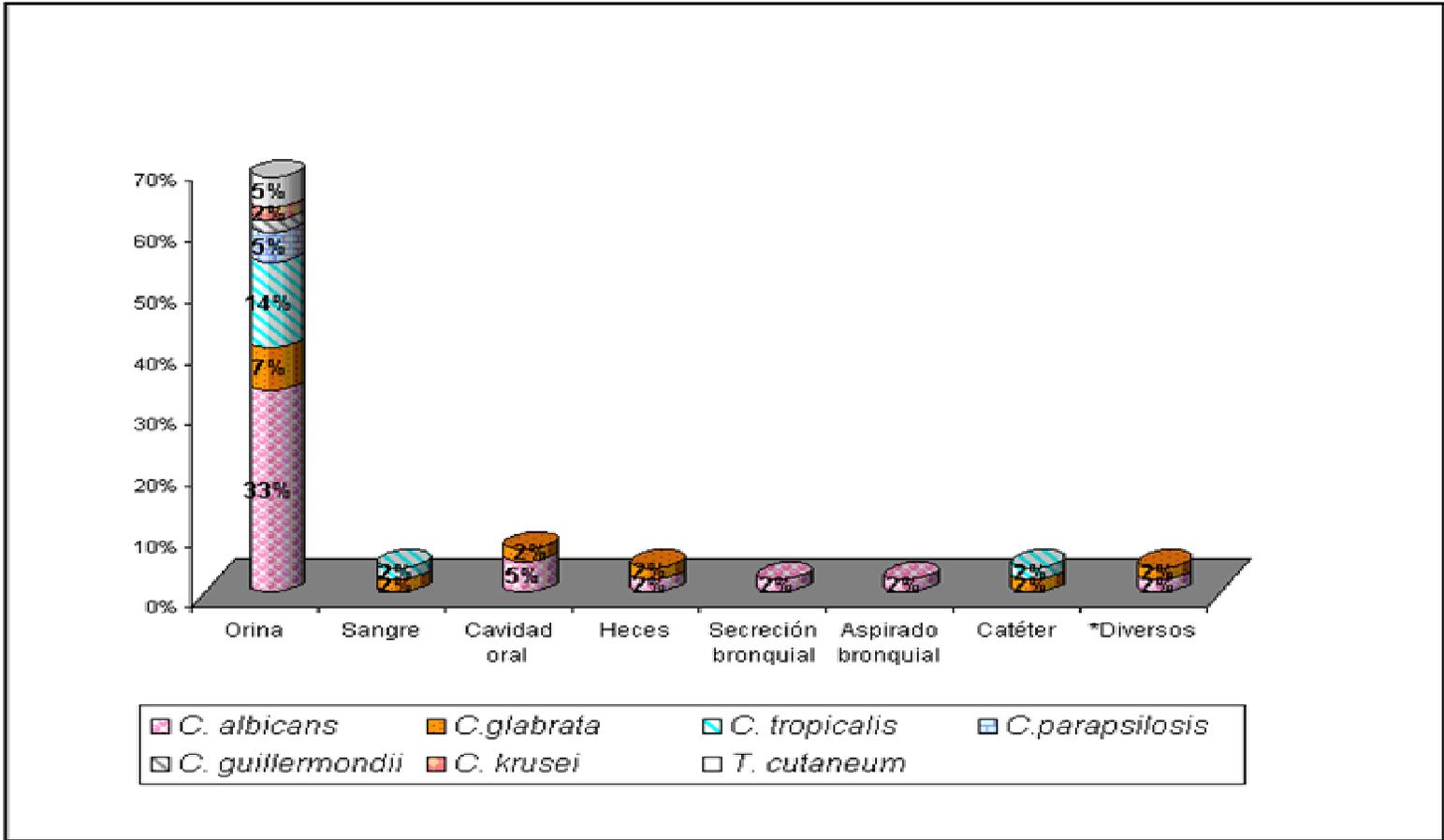


Figura 6. Porcentaje de levaduras por tipo de muestras

## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

La determinación de levaduras en las fases tempranas de la infección juega un papel muy importante para establecer medidas preventivas y/o el tratamiento adecuado para evitar una infección sistémica.<sup>19</sup> El cultivo es el método de confirmación en los casos en que se sospeche una infección por levaduras oportunistas<sup>1-3,8,16,20-22</sup> pero consume mucho tiempo, por lo que se tiene la necesidad de buscar un método alternativo que sea accesible reproducible y rápido. El examen micológico directo es una técnica rápida, en la que la visualización de levaduras y pseudomicelio ayuda a establecer la etiología de la infección.<sup>22,23</sup> En este sentido Maldonado lo refiere como una técnica básica e importante ya que de 73 muestras diversas confirmadas al cultivo,<sup>55</sup> fueron positivas al examen directo, por lo que lo sugieren como prueba presuntiva en el diagnóstico de infección por hongos

### Confiabilidad diagnóstica

Pero para determinar si el examen micológico es confiable en la detección de la presencia o ausencia de enfermedad en las etapas tempranas y ayude a tomar decisiones clínicas más fundamentadas y aplicables a la práctica médica, se sometió a este examen a pruebas de confiabilidad diagnóstica tomándose como método de referencia el cultivo, pudiéndose observar una alta especificidad (97%) y baja sensibilidad (57%), lo que indica que es un procedimiento de tamizaje, pues si el resultado es negativo se tiene la probabilidad de que sea verdad en un 97%, pero en el caso de que el resultado sea positivo, no se puede afirmar que exista una infección, se tiene la necesidad de realizar un cultivo.

Como se puede apreciar el total de muestras negativas fue mayor con el método directo, esto pudo haber sido debido a: observador, número de levaduras presentes en la muestra y la experiencia clínica del médico en las infecciones por levaduras

En lo que se refiere a la experiencia del personal para la observación de los elementos micóticos en las muestras biológicas, se trató de disminuir al máximo posible que hubiese errores, por lo que la visualización fue realizada por gente experimentada, pero se puede inferir que en algunas de las muestras el número de levaduras fue bajo y pudo darse el caso de que hubiera presencia abundante de bacterias y células que interfirieron en la detección visual de estos microorganismos.

Debido a que a la candiduria en el paciente pediátrico puede ser la primera evidencia de candidiasis diseminada<sup>56</sup> y además de que *Candida albicans* tiene predilección por las vías urinarias de los pacientes prematuros (se presenta de (3-4%)<sup>57</sup> el predominio de muestras de orina fue muy marcado, ya que de 139 muestras totales, 61 fueron de esta especie.

Otro factor importante que va ligado al gran número de muestras negativas es el médico, ya que la infección por levaduras es indistinguible de una infección bacteriana

y al no estar familiarizado con la misma, envía las muestras en una etapa en la que la enfermedad sea ocasionada probablemente por una bacteria, por lo que el resultado es negativo para levaduras. Por lo tanto el personal médico debe de tomar más en cuenta los factores de riesgo para la infección micótica y así tener más concordancia en los resultados.

Al realizar el cálculo de los valores de predicción se observó que el resultado tanto para el VPP y el VPN superan el 80%, lo que indica que de las 21 muestras positivas al examen directo, el 86.5% es probable que concuerden con un cultivo positivo y por lo tanto con la infección. Con respecto al resultado del VPN la probabilidad de que los pacientes con examen directo negativo en realidad no tengan la infección es del 86%. Pero aún cuando los valores de predicción sean aceptables, la baja sensibilidad de la prueba no permiten considerarla adecuada para el diagnóstico temprano ya que no es posible determinar la presencia de levaduras en al menos un 80% de las muestras.<sup>58</sup>

### **Aislamiento de levaduras.**

El objetivo de determinar la frecuencia de levaduras oportunistas en los servicios de pediatría, unidad de cuidados intensivos neonatales y terapia pediátrica es porque la susceptibilidad a la infección por *Candida* en los pacientes que ingresan a este tipo de servicios es elevada y en las últimas décadas la incidencia de las mismas se ha incrementado de manera importante.<sup>56,59</sup>

Al comparar la frecuencia con que se aíslan las levaduras del género *Candida* con respecto a otros hospitales que tiene el mismo tipo de pacientes (Hospital Infantil de México "Federico Gómez") se observa que en el periodo de un año ellos recolectaron de 16 casos en los que se aisló *Candida albicans* representando un 3.2% de un total de 495 de cultivos realizados.<sup>24</sup> En el Hospital Lic. Adolfo López Mateos, en las áreas en que se manejan pacientes con características similares, se obtuvo un total de 40 aislamientos de diversos sitios, de donde se desprenden 21 positivas a *Candida albicans* lo que representa el 15% de un total de 139 muestras recibidas en el servicio de micología, este panorama indicaría a simple vista un porcentaje más alto que el de la referencia, pero se debe de tomar en cuenta que el periodo en que se recolectaron los datos en el Hospital Infantil "Federico Gómez" fue de 11 meses y los de este estudio fue de 2 años 5 meses.

Las especies de *Candida* son los agentes etiológicos más frecuentes causantes de fungemia en pacientes hospitalizados. En este estudio, *Candida albicans* representó el 49% de muestras positivas ocupando el primer lugar. A respecto Kim y cols. reportan que dentro de los pacientes pediátricos con candidemia *C. albicans* se encontró en un 53 %<sup>11</sup> en población pediátrica hospitalizada, lo que concuerda con los hallazgos

realizados, esto es porque los pacientes hospitalizados son más susceptibles de adquirir infección sistémica por *Candida* ya que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y a otras terapias intensivas, y son sometidos a maniobras invasivas. Asimismo Baley y cols. reportan 61.5% de aislamiento por *Candida albicans* en neonatos hospitalizados en la UCIN.<sup>33</sup> Por lo que la importancia de los hallazgos de *Candida albicans* en los pacientes pediátricos hospitalizados radica en que es el principal agente aislado de material clínico y ha sido la especie más implicada en las candidiasis sistémicas en pacientes hospitalizados.

Aunque la infección por *Candida albicans* es la más común, fue de suma importancia determinar las diferentes especies que conforman el género *Candida* y que se aislaron de las muestras clínicas ya que la diferenciación de las levaduras es muy importante para los propósitos epidemiológicos, sobretodo en sujetos inmunocomprometidos como los pacientes hospitalizados, además de que en los últimos años ha existido un incremento significativo e inversión en la proporción de especies no-*albicans*, con respecto a *C. albicans*.<sup>60</sup>

*Candida tropicalis* se aisló en un 21 % ocupando el segundo lugar con respecto a las demás levaduras encontradas. Estos hallazgos son comparables con lo que reportan diversos autores en donde hacen referencia que es la levadura más común después de *C. albicans* que coloniza y causa infección en el paciente inmunocomprometido como lo reportado por Narang y cols.<sup>54</sup> quienes aislaron a *C. tropicalis* en un 21.7% ocupando el segundo lugar de aislamiento. Sánchez y cols.<sup>60</sup> encontraron a *Candida tropicalis* en tercer lugar con 9.93% de aislamiento en los servicios de pediatría La introducción de catéteres, administración de antibióticos de amplio espectro o corticosteroides, y alimentación parenteral contribuyen como factores de riesgo para el desarrollo de la infección por *C. tropicalis*.<sup>61</sup> La importancia de su aislamiento en la infección sistémica se asocia con una mortalidad elevada.

Otros estudios revelan la capacidad de *Candida tropicalis* de producir infección en pacientes pediátricos Finkelstein y cols.<sup>62</sup> reportan el brote de fungemia en una UCIN en donde los factores de riesgo fueron terapia con antibióticos de amplio espectro y un largo período de administración de alimentación parenteral todos estos estudios contribuyen a determinar la importancia de *Candida tropicalis* en pacientes pediátricos hospitalizados .

Dentro de las levaduras del género *Candida*, *C. glabrata* ha incrementado su importancia nosocomial en los últimos años. Anteriormente se ubicaba dentro de los microorganismos de baja virulencia, pero en décadas recientes se ha asociado a candidiasis sistémica, con una mortalidad elevada.<sup>27</sup> Algunos autores la relacionan principalmente con infección de vías urinarias, pielonefritis y algunas veces con daño renal.<sup>63</sup>

*Candida glabrata* se coloca por lo general en el segundo y tercer lugar de aislamiento en muestras clínicas de pacientes con fungemia.<sup>64</sup> Dentro de la población pediátrica puede ser causa de septicemia en pacientes recién nacidos de bajo peso al nacer sometidos a maniobras invasivas, como el uso de catéteres; o bien que están bajo tratamiento de antibióticos de amplio espectro y alimentación parenteral. En este trabajo *Candida glabrata* ocupó el tercer lugar de aislamiento con un 16% en pacientes hospitalizados en las áreas de UTIP y pediatría general. Para investigadores como Glick y cols.<sup>65</sup> en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales *Candida glabrata* es un patógeno potencial de alto riesgo, ellos reportan la infección sistémica en dos recién nacidos hospitalizados en esta área haciendo énfasis en que la mortalidad es elevada.

Otro reporte en el que se ve involucrada *C. glabrata* es en el que realiza Walter,<sup>66</sup> en este se presenta un cuadro clínico de peritonitis y ventriculitis asociada en un recién nacido sometido a una derivación ventrículo peritoneal.

La importancia del comportamiento de *Candida glabrata* como causante de infección en este tipo de paciente aumenta cada día. Se han reportado casos de infección intrauterina en edad gestacional temprana,<sup>67</sup> por lo que la identificación adecuada debe de realizarse durante el embarazo en la madre y al nacimiento en el neonato. La importancia de identificar correctamente a esta especie de *Candida* radica también en la resistencia que tiene al fluconazol y a otros azoles.<sup>26</sup> Una identificación inadecuada de *Candida glabrata* interfiere en la implementación de una terapia adecuada para el paciente.

Otra especie de *Candida* de importancia médica es *C. parapsilosis* que se reporta como la tercera o cuarta causa de infección fúngica nosocomial.<sup>26,27</sup> Como la mayoría de las levaduras del género *Candida*, su importancia como patógeno en pacientes hospitalizados se ha incrementado desde la década de los 80's. se ha visto que *C. parapsilosis* es más frecuente en los servicios de terapia (UTIP y UCIN) que en otros servicios de pediatría<sup>60</sup> ya que existen más factores de riesgo para el desarrollo de la infección por dicha levadura. Diversos estudios revelan la importancia de *Candida parapsilosis* en el desarrollo de infección fúngica, Saxen y cols.<sup>68</sup> reportan un brote de septicemia en pacientes prematuros de bajo peso en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en donde *Candida parapsilosis* fue el agente etiológico.

Se ha reportado que la colonización del paciente neonato juega un papel importante en el desarrollo de la infección sumado a factores predisponentes cuando son hospitalizados en la UCIN, Bayley<sup>33</sup> reporta colonización por *C. parapsilosis* en el 17.9% en una población de recién nacidos de bajo peso. La frecuencia de aislamiento que se obtuvo para esta especie en el presente trabajo fue del 5% y correspondió al

área de UCIN ocupando el cuarto lugar con respecto a las demás levaduras aisladas coincidiendo con lo reportado.

Tradicionalmente se ha establecido al grupo de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *Candida parapsilosis* como los principales agentes de colonización e infección en pacientes pediátricos hospitalizados, sin embargo, la literatura menciona la participación de especies que se consideran menos virulentas, pero que también son causantes de infección en recién nacidos hospitalizados en la UCIN entre ellas se encuentra *C. guilliermondii*, y *C. krusei*.

*C. guilliermondii* resulta ser poco aislada, pero esto no le resta importancia clínica ya que como cualquier levadura del género *Candida* puede comportarse como patógeno potencial en los pacientes inmunocomprometidos. Se le relaciona como causante de infección en neonatos hospitalizados,<sup>11,69</sup> y se ha observado en y pacientes infectados con HIV hospitalizados. En 1995 Perduca y cols.<sup>70</sup> lo aislaron en 3% con respecto de otras especies de *Candida* de hemocultivos de pacientes infectados con HIV. Con lo que respecta a la población infantil su presencia se ha observado en candidemia neonatal, en pacientes recién nacidos prematuros con factores de riesgo como: bajo peso, cateterización y uso de antibióticos de amplio espectro estancia hospitalaria prolongada.<sup>71</sup> *Candida guilliermondii* tuvo una frecuencia de aislamiento en este estudio del 2 % en pacientes del área de UCIN al igual que *C. krusei* de UTIP en este trabajo.

*C. krusei* es patógeno importante en pacientes granulocitopénicos,<sup>26</sup> se ha relacionado como agente etiológico de fungemia en pacientes hospitalizados<sup>4,49</sup> La mayoría de los estudios que se han realizado reportan los hallazgos de *Candida krusei* en pacientes adultos, al respecto Narang y cols.<sup>54</sup> reportan el aislamiento de esta levadura en un 8.7% en infección neonatal, lo cual demuestra su importancia en los pacientes pediátricos hospitalizados en áreas críticas. En UTIP los pacientes no son recién nacidos, son de mayor edad, pero son sometidos a maniobras invasivas y esquemas de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado por lo tanto el hallazgo de *Candida krusei* es de gran importancia ya que se suma a la lista de levaduras del género *Candida* que pueden causar infección sistémica.

Otro de los objetivos de este trabajo fue el de determinar no solo las especies de *Candida*, sino también de *Rhodotorula* sp, *Trichosporon* sp, y *Cryptococcus* sp. En el caso de *Rhodotorula* y *Cryptococcus* no hubo reportes positivos, pero esto no indica que no puedan encontrarse en un futuro. Diversos autores mencionan a *Rhodotorula* como causante de infección en pacientes hospitalizados principalmente los que son sometidos por largos periodos a terapia intravenosa e instalación de catéteres<sup>44,45</sup>.

Leibovitz <sup>72</sup> reporta el aislamiento de *Rhodotorula minuta* en un paciente pediátrico HIV hospitalizado.

Con respecto a *Cryptococcus* existen referencias en los que se ha aislado en pacientes hospitalizados. Taylor y cols. <sup>49</sup> identificaron 102 episodios de fungemia en un estudio de 7 años de los cuales *Cryptococcus albidus* representó el 1 %, además se involucra la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. En la literatura por lo general se menciona que la infección por *Cryptococcus* en niños es muy rara,<sup>12</sup> aunque existen estudios que avalan su participación en este tipo de pacientes. Smithy cols. <sup>73</sup> reportan la infección diseminada en un niño de cinco meses de edad que presentaba una inmunodeficiencia combinada, por lo tanto se debe de estar alerta al aislamiento de levaduras de este género.

Aún cuando los reportes no son de este país, debe prestarse especial atención al aislamiento de estos microorganismos, ya que por tratarse de hospitales de tercer nivel, donde los pacientes atendidos están más graves y complicados y tiene un riesgo mayor para adquirir infecciones que se comportan como oportunistas en los pacientes hospitalizados, debido a la susceptibilidad que éstos presentan al encontrarse inmunocomprometidos por diversos factores.

La participación de *Trichosporon beigelii* se ha reportado principalmente en infección sistémica de pacientes con inmunosupresión debida a alteraciones hematológicas, como la leucemia;<sup>44,74</sup> se ha logrado aislar también de muestras clínicas de pacientes hospitalizados pacientes no neutropénicos y algunas veces en el postoperatorio.<sup>37</sup>

En los últimos años el aislamiento de *Trichosporon beigelii* en infección sistémica en neonatos se ha incrementado de manera importante. Fisher y cols. <sup>38</sup> reportan 3 casos de infección por *T. beigelii* en una UCIN y lo relacionan con factores de riesgo como edad gestacional (23 a 25 semanas) y bajo peso al nacer, el microorganismo se aisló de orina en un paciente, de piel y sangre en otro caso y del tercer paciente fue de sangre, aspirado traqueal y punta de catéter central. En uno de ellos no existía evidencia clínica de infección, pero los hallazgos ayudaron a determinar el cuadro clínico. Yoss y cols. <sup>40</sup> presentan dos casos de sepsis y dos casos de colonización por *T. beigelii* en neonatos hospitalizados en el área de UCIN, además menciona que la infección por este microorganismo puede dar como resultado la muerte del paciente, ya que existe resistencia relativa a la anfotericina B. En el presente trabajo *T. beigelii* se encontró en un 5% en muestras de orina, solo que fue de pacientes hospitalizados en las áreas de UTIP y pediatría, en donde no se manejan neonatos pero, los pacientes tienen factores de riesgo que pueden desencadenar infección, por lo

tanto se debe estar alerta ante el aislamiento de este tipo de levaduras y realizar una identificación correcta.

### **Análisis por tipo de muestra.**

De todas las muestras analizadas; las de orina representó el mayor número, en donde 35% de las mismas resultó positivo al cultivo obteniéndose por lo tanto una mayor diversidad de levaduras, siendo las más importantes. *Candida albicans* 33%, *C. tropicalis* en 14%. *C. glabrata* 7%. En este sentido algunos autores refieren que el hallazgo de levaduras en orina en cualquier cantidad,<sup>12,56</sup> especialmente en paciente pediátrico, puede sugerir infección verdadera, por lo que se intuye que en este concepto se basan los médicos y por lo tanto, se envía una mayor cantidad de este tipo de muestra para el análisis.

De las muestras enviadas para el análisis, el 21% (61/139) restante resultaron positivas y provenían de muestras diversas. En sangre *C. glabrata* y *C. tropicalis* fueron aisladas en 2% respectivamente, en cavidad oral *C. albicans* representó el 5% y *C. glabrata* 2%, en las muestra de exudado faringeo, aspirado bronquial secreción bronquial y heces *C. albicans* se encontró en 2% en cada una, lográndose recuperar además en heces a *C. glabrata* en 2%. Con lo que respecta a las muestras de diversos se aisló a *C. albicans* en 2% en secreción abdominal y *C. tropicalis* en 2% en muestra de expectoración, por último en las muestras de catéter *C. tropicalis* y *C. glabrata* fueron aisladas en 2% respectivamente. Todos estos hallazgos son de gran importancia aún cuando el aislamiento no se ha podido correlacionar con la infección, sin embargo no se descarta la posibilidad de que puedan presentarse como patógenos potenciales, debido a que los pacientes hospitalizados presentan una considerable disminución en la respuesta inmune. Además debido al alto índice de resistencia a los antimicóticos de uso común que presentan diversas levaduras como *C. glabrata* y *C. krusei* implicara un reto terapéutico para el médico.<sup>60</sup>

### **Análisis por servicio**

Con respecto al análisis por servicio se observa que UCIN tuvo una positividad baja (21%) comparado con UTIP y Pediatría lo que no concuerda con lo reportado en la literatura, debido a que la mayoría de los investigadores que se citan, realizan su enfoque en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales<sup>18,29,38,40,62,65,69,71</sup> pero esto se debió a que el servicio envió una menor cantidad de muestras para el análisis, lo que influyó en el resultado, ya que aún cuando sólo representaron un 12% del total 50% de las mismas fueron positivas al cultivo obteniéndose el aislamiento de *C. albicans* (11%), *C. tropicalis* (2%), *C. parapsilosis* (5%), *Candida guilliermondii* (2%), por lo tanto se debe adiestrar al personal de UCIN de la importancia que tiene la determinación de levaduras en la infección del paciente hospitalizado en esta área.

Por lo que corresponde a UTIP se obtuvo el 28% de muestras positivas al cultivo del total aislándose la mayoría de las especies de las levaduras encontradas y en el servicio de pediatría las muestras positivas representaron un 51% encontrándose principalmente *C. albicans* (21) Un aspecto muy relevante fue el aislamiento en los dos servicios de *Trichosporon cutaneum*, ya que la mayoría de los médicos le dan mayor importancia al aislamiento de *Candida* pues pocas veces se les reporta el género *Trichosporon* este además de que la mayoría de los reportes lo relacionan con la infección en el paciente con cáncer pudiendo pasar desapercibida para este tipo de pacientes.

Aún cuando existen pocos estudios en estas áreas en donde se atienden pacientes pediátricos de mayor edad, hay que destacar que existen factores de riesgo como: instalación de catéteres intravenosos por un tiempo prolongado administración de alimentación parenteral, terapia con antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado, o inmunosupresores, inmunodeficiencias primarios o secundarios (SIDA), diabetes, pacientes en el postoperatorio de cirugía, cardíaca o gastrointestinal,<sup>6,10,13,60</sup> que pueden contribuir a desencadenar infección por levaduras oportunistas.

Es por ello que se necesita concienciar al personal de las áreas críticas como UCIN sobre la importancia de las levaduras oportunistas en la infección del paciente para que no exista un subregistro de casos. Así el personal médico y paramédico debe poner énfasis en el aislamiento de levaduras oportunistas de manera más intencionada cuando se encuentre ante un diagnóstico de probable infección por hongos,

Por lo tanto los hallazgos realizados en el presente trabajo en pediatría pueden considerarse importantes ya que en la medida que el personal médico conozca de manera más fundamentada la frecuencia de con que se presentan los diferentes géneros de levaduras oportunistas en el hospital y el riesgo que representa para el paciente hospitalizado. Se podrán aplicar las medidas preventivas, correctivas y/o tratamiento, en etapas tempranas de la infección; Además de implementar programas epidemiológicos que ayuden al control de este tipo de infecciones.

## 10. CONCLUSIONES

El método micológico directo puede ser empleado como una prueba de tamizaje debido a su alta especificidad (97%) y no con fines diagnósticos por su baja sensibilidad (57%).

De todo el grupo de levaduras, *Candida albicans* fue la que se aisló con mayor frecuencia (49%).

De las levaduras del género *Candida*, se aislaron 5 especies diferentes, en menor porcentaje con respecto a *Candida albicans*: *Candida tropicalis* en 21%, *Candida glabrata* 16%, *Candida parapsilosis* 5%, *Candida guilliermondii* 2% y *Candida Krusei* 2%.

Las levaduras del género *Trichosporon*, en especial *T cutaneum*, se aislaron en 5%.

No se obtuvieron aislamientos de levaduras del género *Rhodotorula* y *Cryptococcus*.

Las levaduras oportunistas fueron aisladas principalmente de las muestras de la unidad de pediatría, pero es mayor riesgo en la UCIN.

## REFERENCIAS.

- 1.-López MR, Méndez, TL. Micología médica. México: El Manual Moderno; 1995. p. 99-112,124.
- 2.-Jolklik KW, Willett PH, Wilfred MC. Microbiología. 20ª Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1996. p. 1510-1526, 1533.
- 3.-Verger GG. Enfermedades Infecciosas. Madrid: Doyma; 1989. p. 359-362, 378-384.
- 4.-Menunier CF, Aoun M, Bitar N. Candidemia in inmunocompromised patient. Clin Infec Dis 1992; 14 (Suppl 1): S120-125.
- 5.-Perfec RJ, Schell AW. The new fungal opportunist are coming. Clin Infec Dis 1996; 22 (Suppl 2): S112-118.
- 6.-Larracilla AJ, Portilla SJ, Wong YS. Infección generalizada. Salud Pública Mex. 1977; 19:543-551.
- 7.-Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infec Dis 1995; 20:1531-1534.
- 8.-Bonifaz A. Micología médica básica. México: Méndez Editores;1990. p. 227-301.
- 9.-Anaissie E. Opportunistic mycoses in the inmunocompromised host: experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis J 1992; 14(Suppl):S543-S553.
- 10.-Wesse- MD, Wheeler FD, Brouillete TR. Risk factors in care unit: a case control study. Pediatr Infect Dis J 1987; 6:190-196.
- 11.-Kim SJ, Rowley HA. Candidemia in pediatric population. Clin Infec Dis 1995; 20: 571-575.
- 12.- Hathaway WE, Grothvi JR. Diagnóstico y tratamientos pediátricos. 8ª Ed. México: El Manual Moderno; 1995. p. 1345-1354.
- 13.-Willar RJ. Micología médica. 3ª Ed. México: Interamericana; 1994. p. 1-12, 574-621, 660-665.
- 14.-Pacheco RA, Araujo HL, Cashat CM. Endocarditis por *Candida* en el primer año de vida. Bol Med Hosp Infant Mex 1993; 50: 157-161.
- 15.-Gupta P, Faradi MM, Sharma P. Clinical profile and risk factors for oral candidosis in sick newborns. Indian Pediatr 1996; 33: 209-213.

16.-Sola UJ. Cuidados intensivos neonatales. 3ª Ed Buenos Aires: Científico Interamericana; 1988. p. 656-59.

17.-Rodríguez JR, Wolf IW. Fungal septicemia in surgical patients. Ann Surg 1974; 80: 741-744.

18.-Rodríguez BI, García VM, Rodríguez QM. Colonización e infección por *Candida* en recién nacidos de una unidad de cuidados intensivos neonatales. Rev Mex Puer Ped 1994; 4:111-116.

19.-Perea PE. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid: Doyma; 1992. p. 1089-1131.

20.-Saballs RP, Drobonic L. Temas actuales en patología infecciosa. Madrid; Espax 1992. p. 201-218.

21.-Torres Rodríguez JM, Palacio HA. Micología médica. Madrid: Masson; 1993. p. 107-131.

22.-Feigin RD, Cherry JD. Tratado de infecciones en pediatría. 2ª ed México Mc Graw Hill. 1992. p. 1814-1821,1840-1846.

23.-Jarvis WR. The epidemiology of colonization. Infec Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 47-52.

24.-Garland SM, Amir LH. *Candida albicans*: is it associated with nipple pain in lactating women? Ginecol Obstet Invest 1996; 41: 30-34.

25.-Moreno AL. Validación de procedimientos de diagnóstico. Rev Med Ped 1995; 672: 31-37.

26.-Pfaller AM. Nosocomial candidiasis: emergin, species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infec Dis 1996; 22 (Suppl 2): S89-S94.

27.- Komshian SV, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factor influecing outcome. Rev Infect Dis 1989; 2: 379-389.

28.-Salas MM. Principales procesos patológicos como muerte en el recién nacido. México: La Prensa Médica Mexicana; 1981. p. 188-200.

29.-Bayley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B. Fungal colonization in very low birth weight infant. Pediatrics 1986; 82: 225-236.

30.-Edwards EJ, Filler GS. Current strategies for treating invasive candidiasis. Emphasis on infections in nonneutropenic patients. Clin Infect Dis 1994; 14 (Suppl 1): S106-S113.

31.-Lecciones JA, Lee Navarro EE, Witebsky GF, Marshall D. Vascular Catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. Clin Infect Dis 1992; 14: 875-883.

32.-Dato VM, Dajani DS. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. Ped Infect Dis 1990; 9: 309-314.

33.-Bayley JE, Kliegman MR, Faranoff AA. Disseminated fungal infection in very low birth- weight infant. Clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics 1984; 73: 144-152.

34.-Chiou Ch, Wong T, Lin H. Fungal infection of ventricular shunts in children. Clin Infect Dis 1994; 19: 1049-1053.

35.-Oelz O, Schaffner A, Frick. *Trichosporon capitatum* thrus-like oral infection local invasion fungaemia and metastatic abscess formation in a leukemic patient, J Infect.1983; 6: 183-185.

36.-Haup HM, Merz WG. Colonization and infection with *Trichosporon* species in immunosupressed host. J Infect Dis 1983; 147:199-203.

37.-Henwick S, Henrickson K, Storgion AS. Diseminated neonatal *Trichosporon beigeli*. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 50-52.

38.-Fisher DJ, Christy C, Spofford P. Neonatal *Trichosporon beigeli* infection: report of cluster of case in neonatal intensive care unit Infect Dis J 1993; 12: 149-155.

39.-Sweet D, Reid M. Diseminated neonatal *Trichosporon beigeli* infection successful treatment with liposomal amphotericin B. J Infect 1998; 36: 120-121.

40.-Yoss BS, Sautter RL, Brenker HJ. *Trichosporon beigeli*, a new neonatal pathogen. Am J Perinatol 1997; 14: 113-117.

41.-Evans HL, Kletzel M, Lawson RD. Systemic mycosis due to *Trichosporon cutaneum*: a report to additional cases. Cancer 1980; 45: 367-37.

42.-Walsh TJ, Ortho DH, Shapiro CM. Metastatic chorioretinitis developing during *Trichosporon* sepsis. Ophthalmology 1982; 89: 152-156.

43.-Rusthoven JJ, Feld R, Tuffnel. Systemic infection by *Rhodotorula* spp in immunocompromised host. J Infect 1984; 8: 241-246.

44.-Krcmery V, Krupova I, Denning DW. Invasive yeast infections other than *Candida* spp in acute leukemia. J Hosp Infect 1999; 41: 181-188.

45.-Kiehn TE, Goey E, Brown AE. Sepsis due to *Rhodotorula* related to use of catheters. Clin Infect Dis 1992; 14: 841-846.

46.-Sheu MJ, Whong CC Shi WJ, Chu ML. *Rhodotorula* septicemia: report of case. J Formos Med Assoc 1994; 96: 645-647.

47.-Murinova I, Szabadaba V, Brandeburova O. *Rhodotorula* spp fungemia in a immunocompromised boy after neurosurgery successfully treated with miconazole and fluorocytocine: case report and review of literature. Chemotherapy 1994; 40: 287-289.

48.-Eisenberg ES, Alper BE. *Rhodotorula* rubra peritonitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J med. 1983; 75: 349-352.

49.-Taylor GD, Buchanan CM, Kirkland T. Trend and sources of nosocomial fungemia. Mycoses 1994; 37: 187-190.

50.-Hernández HF, Córdova ME, López AR. Frecuencia de micosis en pacientes inmunosuprimidos en un hospital regional de la ciudad de México. Salud Publica Mex 2003; 45: 455-459.

51.-Mendez IR, Namihira GD, Moreno AL. El protocolo de investigación: lineamientos para su elaboración y análisis. México; Trillas 1990. p. 171-6.

52.-Greenberg SR, Daniel RS. Epidemiología médica. México: El Manual Moderno; 1995. p. 81-87.

53.-Fanci R, Pecile P, Martínez RL. Amphotericin B treatment of fungemia due to unusual pathogens in neutropenic patients: report of two cases. J Chemother 1997; 9: 427-430.

54.-Narang A, Agrawal P, Chakraborti A. Fluconazole in management of neonatal systemic candidiasis. Indian Pediatrics 1996; 33: 823-826.

55.-Maldonado AM. Aislamiento e identificación de hongos oportunistas causantes de infección en pacientes del Hospital de Oncología del CMN siglo XXI. Tesis de licenciatura para la carrera de Q.F.B. FES-Zaragoza, UNAM. 1993.

56.-Carvalho M, Maistro GM; Mayer JJ. Hospital associated fungemia; analysis of risk factor clinical presentation and outcome. Brazilian J Infect Dis 2001; 5: 313-318.

57.- Escobedo CE; Hernández UM; Martínez LN. Utilidad de la citología en el diagnóstico temprano de candidiasis urinaria en el recién nacido. Bol Med Hosp Infant Mex 2000; 57: 4-8.

58.-Mendoza NV, Sánchez RM. Analisis y difusión de resultados científicos. México: FES- Zaragoza;200. p. 13-14.

59.-Cantón E, Viudes A, Pemán J. Infección sistémica nosocomial por levaduras. Rev Iberoam Micol 2000; 18: 51-55.

60.-Sánchez HG, Díaz PH; Díaz RR. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Bol Med Hosp Infant Mex 2004; 61: 289-295.

61.-Flynn PM, Marina NM, Rivera JK. *Candida Tropicalis* infection in children with acute leukemia. Leukemia and Lymphoma 1993; 10: 369-376.

62.-Finkelstein R Reinhertz G, Hashman N. Outbreak of *Candida tropicalis* fungemia in neonatal intensive care unit. Infec Control and Hospital Epidemiol 1993; 14: 587-590.

63.-Vodermark JS, Modarelli RO, Buck AS. *Torulopsis* pyelonephritis associated with papillary necrosis; a case report. J Urol 1980; 123: 96-97.

64.-Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. Clin Microbilo Rev 1995; 8: 462-478.

65.-Glyck C,Graves GR, Feldeman S. *Torulopsis glabrata* in the neonate: an emergin fungal pathogen. South Med J 1993; 86: 969-970.

66.-Walter EB, Gringas JL, Mackinney RE. Systemic *Torulopsis glabrata* infection in a neonate. South Med J 1990; 83: 837-838.

67.-Quirke P, Hawng WS, Vailden CC. Congenital *Torulopsis* infection in man. Am J Clin Pathol 1980; 73: 137-140.

68.-Saxen H, Virtanen M, Carlson P. Neonatal *Candida parapsilopsis* outbreak with high case fatality rate. Paediatr Infec Dis J 1995; 14: 776-781.

69.-Roy A, Maiti PK, Adhya S. Neonatal candidemia. Ind J Pediatr. 1993; 60: 385-387.

70.-Perduca M, Marangoni E, Guanziroli A. Fungaemia in hospitalized patients. Mycoses. 1995; 38: 385-387.

71.-Narang A, Agrawal P, Chakraborti A. Epidemiology of systemic candidiasis in tertiary care unit. *J Trop Pediatr*. 1998; 44: 104-108.

72.-Leibovitz E, Rigaud M, Chandwani S. Disseminated fungal infection in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 888-894.

73.-Smith JH; Nichols MM, Golman AS: Disseminated *Cryptococcus* in an infant with severe combined immunodeficiency. *Human Pathol* 1982; 13: 500-503.

74.-Kataoka NS, Akiyama H, Saku K. Invasive infection due to *Trichosporon cutaneum* in patient with hematologic malignancies. *Cancer* 1998; 82: 484-487.