



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

**"FACTORES DE RIESGO DE CANDIDOSIS DISEMINADA EN
NIÑOS CON CANDIDEMIA"**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. AMÍLCAR ULISES VALENCIA GARÍN

ASESORES: DRA. ALEJANDRA NAVA RUÍZ

MÉXICO DF.

AGOSTO, 2011





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.

“Factores de riesgo de candidosis diseminada en niños con candidemia”

ALUMNO DE POSTGRADO EN CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA
PEDIATRICA:

Dr. Amílcar Ulises Valencia Garín.

Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”

Instituto Nacional de Salud.

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Alejandra Nava Ruíz

Jefe del servicio de Infectología

Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”

Instituto Nacional de Salud.

TUTOR METODOLÓGICO

Dra. Alejandra Nava Ruíz

Jefe del Servicio de Infectología

Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”

Instituto Nacional de Salud.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

María Eugenia y Gustavo : por ser el ejemplo a seguir, por su apoyo incondicional, por ser mi motor de vida.

A MI HERMANA:

Mara Itzel, mi alma gemela, mi cómplice, por sus consejos atinados y por los momentos vividos.

A MI FAMILIA:

Por su cariño y aprecio que no se halla fuera del núcleo familiar. A mis abuelos maternos Francisco Garín y Margarita Avellaneda que en conjunto me han mostrado la importancia de la medicina y la familia. A mis abuelos paternos Guillermo Valencia y María Elena por su cariño mientras compartimos en vida.

AGRADECIMIENTOS:

A LA DRA. ALEJANDRA NAVA:

Por el apoyo en la realización de este trabajo. Por sus enseñanzas del día a día. Y por mostrarme que la constancia y el gusto por los quehaceres forma al excelente médico.

AL DR. RENÉ FARFÁN

Por mi formación en la materia y por mostrarme que se puede conjuntar la amistad y el trabajo.

AL DR. ERICK ROSALES

Por sus enseñanzas y por ser el ejemplo de subespecialista que deseo ser.

A TODOS MIS PROFESORES DE INFECTOLOGIA

Por mi formación como subespecialista y el estar hombro a hombro en la búsqueda de la salud de nuestros pacientes.

AL LABORATORIO DE MICOLOGIA DEL HIM

Por la información brindada en cuanto a registro, aislamiento y sensibilidad de las cepas de *Candida* aisladas.

INDICE

Antecedentes.....	1
Marco teórico.....	3
Pregunta de investigación	4
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos.....	4
Material y métodos.....	4
Diseño.....	4
Población accesible.....	4
Definición de caso y control.....	4
Descripción del estudio.....	5
Variable dependiente.....	6
Variable independiente.....	6
Variable confusora.....	6
Análisis estadístico.....	8
Resultados.....	9
Discusión.....	13
Conclusiones.....	15
Bibliografía.....	16

TITULO

“Factores de riesgo de candidosis diseminada en niños con candidemia”

Factores de riesgo de candidosis diseminada en niños con candidemia.

Antecedentes

Durante las últimas 2 décadas, las infecciones fúngicas nosocomiales han incrementado en pacientes inmunocomprometidos y aquellos pacientes graves secundario a quemaduras, traumatismos o cirugía cardíaca. Esto debido a la aplicación de nuevas técnicas de terapia intensiva; ventilación de alta frecuencia, bomba extracorpórea, el uso de antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral que permiten prolongar la vida, en búsqueda del diagnóstico y tratamientos pertinentes pero que al mismo tiempo disminuyen las barreras naturales y exponen al hospedero a la infección por *Candida*.^{1,2}

En EUA se han estimado de 10,500 a 42,000 casos anuales de candidiasis. Es la infección nosocomial que ocupa el cuarto lugar en frecuencia, con mortalidad del 30 al 81% y costos que ascienden a 45,000 dólares por paciente (1997) y a 1.7 billones de dólares por año (año 1998).^{1,3,11}

Se han definido diversos factores de riesgo para candidiasis como días de estancia en UCI, neutropenia, presencia de catéter venoso central (CVC), enfermedad maligna hematológica, tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, infección fúngica previa, colonización fúngica previa, receptor de trasplante, nutrición parenteral (NPT), bacteriemia previa, patología gastrointestinal (GI), uso de antiácidos, presencia de sonda uretral pero no se han establecido para candidosis diseminada (CD)^{2,4,5,6,7,8,10}.

Se ha descrito una incidencia de CD entre el 10 y 30% por necropsias de pacientes con enfermedades hemato-oncológicas y quimioterapia intensiva⁹.

Así mismo la CD se clasifica como comprobada de acuerdo a los criterios propuestos por la EORTC/MSG por sus siglas en inglés (European Organization

for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group) revisados en el 2008^{9,12}, cuando se tiene detección del hongo por estudio histológico o crecimiento en hemocultivo en el escenario de un proceso infeccioso.

El diagnóstico no siempre se clasifica como comprobado y para ser probable se requiere de factores de riesgo o pruebas serológicas como el manano, el antimanano y el 1,3-beta-D-glucano, el último con una sensibilidad de 77.8%, especificidad de 52.7% con punto de corte en 75 pg/ml y es considerado por la EORTC/MSG como criterio microbiológico para infección fúngica invasiva probable¹⁴.

Se describe que los factores de riesgo para CD son poco específicos, ya que están presentes en la mayoría de los pacientes hemato-oncológicos de alto riesgo y pueden ser favorecedores de cualquier tipo de infección fúngica⁹.

El tratamiento de elección en la CD es el fluconazol (6mg/kg/día) para el paciente estable y en el grave (hemodinámicamente inestable) las equinocandinas, como alternativas la anfotericina B desoxicolato (0.5-1mg/kg/día) o liposomal (3mg/kg/día) en caso de pobre disponibilidad o intolerancia a los ya mencionados. La duración del tratamiento no está bien definida ya que la resolución de la infección suele ser lenta. El incremento de las infecciones por *Candida albicans* hace que la anfotericina B liposomal sea considerada en algunos centros como primera opción^{9,11,13}.

Existe controversia entre el retirar o no precozmente el CVC para disminuir la mortalidad puesto que en el análisis multivariado no muestra mejoría del pronóstico sin embargo, la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés (IDSA) para manejo de candidiasis del año 2009 recomienda el retiro para pacientes no neutropénicos (A-II) y considerar el retiro en los neutropénicos (B-III)^{9,11,13,14}.

Marco teórico.

Las levaduras del género *Candida* son un hongo diploide, polimórfico con capacidad de realizar cambio (switch) de levadura unicelular (blastospora) a forma filamentosa (hifa y pseudohifa) confiriéndole virulencia y capacidad de invasión.¹

Habitualmente es un comensal y es parte de la flora habitual mucocutánea, GI y genitourinaria. Es capaz de producir enfermedad que va desde infecciones superficiales hasta candidiasis sistémica. Se han descrito más de 17 especies de *Candida* que causan candidiasis invasiva en el hombre¹.

Se conocen distintos factores de virulencia de *Candida* como son adherencia, secreción de enzimas degradativas (aspartil proteasas y fosfolipasas), el cambio morfológico (levadura a hifa o pseudohifa).

También se ha descrito dentro de las cualidades para invasión la formación de biopelícula (asociado a *C. parapsilosis*) y la comunicación intercelular a través de moléculas de señalamiento denominado Quorum sensing (que controla el cambio morfológico y por consecuencia la adaptación al medio, colonización, crecimiento y fase invasiva del hongo)¹.

A pesar de la intensa investigación el mecanismo exacto de patogénesis de *Candida* y la respuesta del hospedero a la invasión no ha podido ser descrito en su totalidad¹.

Se considera que las particularidades del hospedero; inmunocompromiso o inmunocompetencia, neutropenia, quemaduras, presencia de CVC, hemodiálisis, cirugía abdominal, nutrición parenteral total, antecedente de antibióticos de amplio espectro y uso de corticoesteroides crean una susceptibilidad mayor para candidiasis.

Justificación.

Este estudio se diseñó para identificar los factores relacionados con el huésped y algunos factores del microorganismo tales como especie y perfil de

susceptibilidad, que permitan establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas para evitar la diseminación de *Candida* a otros órganos.

Pregunta de Investigación.

¿Cuáles son los factores de riesgo para la diseminación visceral de *Candida* durante eventos de candidemia en pacientes pediátricos?

Objetivo general.

Identificar factores de riesgo de candidosis diseminada en pacientes pediátricos con candidemia.

Objetivos específicos.

- 1) Determinar las especies prevalentes de candidosis invasiva en población pediátrica
- 2) Determinar el perfil de susceptibilidad a antifúngicos

Material y métodos.

Diseño

Estudio de casos y controles

Población accesible

Niños de 0 a 18 años internados en el Hospital Infantil de México, en el periodo de enero de 2005 a diciembre del 2010 con aislamiento de *Candida* spp en sangre u otro fluido estéril.

Definición de caso y control

Caso: paciente con candidemia (es decir aislamiento de *Candida* en sangre) más evidencia de diseminación a otros órganos dentro de los primeros tres meses del aislamiento primario basado en los siguientes hallazgos^{17,18}:

- (1) coriorretinitis o endoftalmitis.
- (2) endocarditis con evidencia ecocardiográfica.
- (3) compromiso de órganos sólidos evidenciado por imágenes (TAC, USG o IRM).
- (4) invasión de órganos evidenciada a través de histopatología necropsia.

Control: paciente con candidemia sin evidencia de candidosis diseminada.

Descripción del estudio

Se revisarán los reportes de laboratorio de micología con aislamiento de *Candida* sp. desde un sitio estéril para obtener el registro y posteriormente cotejar con el expediente clínico los datos demográficos.

Las especies de *Candida* fueron identificadas por método sistema BacT/Alert y el perfil de susceptibilidad a los antifúngicos: Fluconazol, Anfotericina B desoxicolato, Voriconazol y 5-Fluocitosina por método colorimétrico SENSITRITE-YEASTONE para determinación de concentración mínima inhibitoria considerándolos sensibles de acuerdo a los valores de referencia de CLSI¹⁶.

Tabla 1. Determinación de concentración mínima inhibitoria (MICs) de acuerdo al CLSI.				
Agente antifúngico	Susceptible (S)	Susceptible Dosis Dependiente (SDD)	Intermedio (I)	Resistente (R)
Anfotericina B				
Fluconazol	≤ 8	16-32		≥ 64
Itraconazol	≤ 0.125	0.25- 0.5		≥ 1
Ketoconazol				

5-flucitosina	≤ 4		8- 16	≥ 32
Voriconazol				

Se recabarán de los registros la especie y el perfil de susceptibilidad de los registros de micología.

Se consideran las siguientes variables

Variable dependiente:

Candidosis diseminada.- paciente con candidemia (es decir aislamiento de *Candida* en sangre) más evidencia de diseminación a otros órganos.

Indicador: si o no.

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

Variable independiente:

CVC.- presencia de un catéter venoso central.

Indicador: si o no.

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

Variables confusoras:

- Uso de esteroides

Indicador: si o no.

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

- Presencia de Neutropenia

Indicador: si o no.

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

- Uso de NPT (nutrición parenteral)

Indicador: si o no.

- Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
- Uso de VM (ventilación mecánica)
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Ingreso a UTIP (Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos)
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Glucemia >170 mg/dL.
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Presencia de desnutrición
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Uso de antiácido
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Presencia de íleo intestinal
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Presencia de comorbilidades (enfermedad agregada a la enfermedad de base).
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Antecedente de cirugía
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Profilaxis antifúngica
Indicador: si o no.
Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
 - Colonización por *Candida*
Indicador: si o no.

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

- Presencia de sonda Foley

Indicador: si o no.

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

- Presentación de choque

Indicador: si o no.

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

- Retiro de CVC (catéter venoso central)

Indicador: si o no.

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

Análisis estadístico.

- Se utilizó Microsoft Office Excel 2007® para capturar la base de datos.
- Para determinar la asociación entre potenciales factores de riesgo de candidemia y candidosis sistémica se realizarán análisis univariados.
- Las variables categóricas serán comparadas utilizando X^2 o la prueba exacta de Fisher.
- Se realizarán análisis multivariados utilizando análisis de regresión logística multivariada. Todas las variables con una $p < 0.05$ en el análisis univariado se considerarán para su inclusión en el modelo multivariado de regresión múltiple.
- Se determinarán los riesgos relativos con cálculo de los intervalos de confianza del 95%. Para los análisis estadísticos se utilizará el programa SPSS versión 16.0.

Consideraciones éticas:

La fase clínica del estudio tendrá un diseño caso-control, recurriendo a los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados. No se hará ningún estudio adicional que no se requiera dentro del manejo habitual de pacientes con candidemia. Se solicitará la aprobación de la comisión de ética del Hospital. La

fase laboratorial se hará utilizando cepas de *Candida* del Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México así como cepas que se vayan aislando a lo largo del año en curso.

Resultados

Se revisaron 82 expedientes de los cuales 15 (18.29%) cumplieron los criterios de CD (casos) y 67 (81.70%) cumplieron criterios de candidiasis (controles), de los casos 9 (60%) fueron del sexo masculino y 6 (40%) femenino, 9 (60%) fueron mayor a 5 años y la distribución por edad de menor de 1 mes, 1 a 36 meses y 3 a 5 años correspondieron con un 13.3% cada uno. Los días de estancia fueron de 23 ± 17 para casos y 25 ± 42 para controles. Se puede observar la distribución del resto de datos demográficos en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Distribución demográfica.

	Casos n= 15	Controles n= 67
Sexo M/F	9/6	30/37
Edad		
<1 mes	2 (13.3%)	8 (11.9%)
1-36 meses	2 (13.3%)	29 (43.2%)
3-5 años	2 (13.3%)	4 (5.9%)
>5 años	9 (60%)	26 (38.8%)
Días de estancia	23 ±17	25 ±42
Enfermedad de base		
Tumor sólido	1 (6.6%)	7 (10.4%)
Cardiopatía	6 (40%)	10 (14.9%)
Tumor hematológico	5 (33.3%)	11 (16.4%)
LES	1 (6.6%)	3 (4.4%)
Otros	2(13.3%)	36 (53.7%)
Uso de esteroides	3 (20%)	14 (20.8%)
CVC	14 (93%)	60 (89.5%)
Neutropenia	6 (40%)	18 (26.8%)
NPT	9 (60%)	18 (26.8%)
VM	8 (53.3%)	42 (62.6%)
UTIP	7 (46.6%)	49 (73.1%)
Glucemia >170 mg/dL	3 (20%)	12 (17.9%)

CVC= catéter venoso central, NPT= nutrición parenteral, VM= ventilación mecánica, UTIP= Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Tabla 3. Distribución demográfica.

	Casos n= 15	Controles n= 67
Desnutrición	10 (66.6%)	32 (47.7%)
Antiácido	14 (93.3%)	52 (77.6%)
Íleo intestinal	1 (6.6%)	11 (16.4)
Comorbilidades	14 (93.3%)	62 (92.5%)
Cirugía previa	6 (40%)	35 (52.2%)
Profilaxis antifúngica	4 (26.6%)	7 (10.4%)
Colonización por <i>Candida</i>	5 (33.3%)	23 (34.3%)
Sonda Foley	7 (46.6%)	49 (73.1%)
Presentación de choque	7 (46.6%)	38 (56.7%)
Retiro de CVC	8 (53.3%)	31 (46.2%)

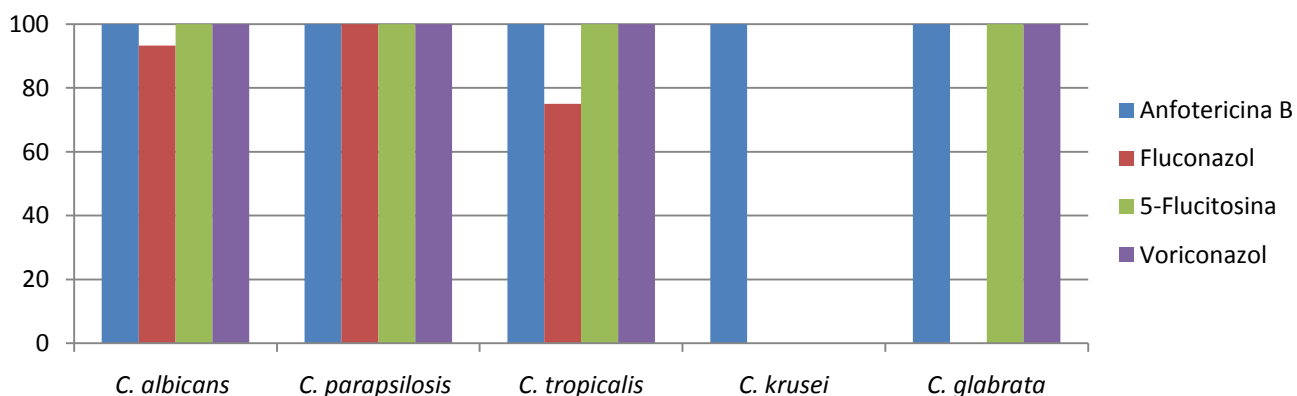
CVC= catéter venoso central

La especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia para CD fue *C. albicans* (46.6%), seguida de *C. tropicalis* (40%) y *C. sake* (6.6%) y una no aislada *C. spp* (6.6%) debido a que fue una pieza enviada a patología que describe las levaduras e hifas con tinciones especiales pero que no se envió a cultivo. El órgano más afectado fue el hígado (46.6%) seguido de riñón (26.6%), bazo y corazón (13.3%) cada uno y el resto de órganos con 6.6%. Dos (13.3%) pacientes presentaron afectación de dos o más sitios anatómicos y hubo 4 (26.6%) muertes atribuibles a CD. Estos datos se observan en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de especies de <i>Candida</i> y órganos afectados.			
Candidosis visceral n=15			
Especie aislada	<i>C. albicans</i>	7	(46.6%)
	<i>C. tropicalis</i>	6	(40%)
	<i>C. sake</i>	1	(6.6%)
	<i>C. spp</i>	1	(6.6%)
Órganos afectados	Hígado	7	(46.6%)
	Riñón	4	(26.6%)
	Bazo	2	(13.3%)
	Corazón	2	(13.3%)
	Páncreas	1	(6.6%)
	Ojos	1	(6.6%)
	Esófago	1	(6.6%)
	Íleon	1	(6.6%)
	Pulmón	1	(6.6%)
Tegumentos	1	(6.6%)	
Afectación 2 o más sitios		2	(13.3%)
Defunción atribuible		4	(26.6%)

Podemos observar en la gráfica 1 la sensibilidad de las cepas aisladas a los diversos antifúngicos.

Gráfica 1. Sensibilidad de *Candida* sp. a diversos antifúngicos.



Se brindó tratamiento antifúngico a los 15 (100%) casos de CD y a los 58 (86.5%) controles, hubo 9 (13.5%) controles que no recibieron tratamiento debido a que 4 (5.9%) fallecieron previo al aislamiento y 5 (7.4%) aclararon su fungemia sin recibir tratamiento y sin reporte en las notas de evolución de dicho fenómeno.

La anfotericina B fue el antifúngico más utilizado (86.6%) para CD, seguido de caspofungina (46.6%), voriconazol (40%) y fluconazol (13.3%). La terapia combinada fue utilizada en más de la mitad de los pacientes (53.3%). Estos datos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Frecuencia de uso de antifúngicos.		
Tratamiento		
Antifúngico	Candidosis diseminada n=15	Candidiasis n=67
Anfotericina B	13 (86.6%)	47 (70.1%)
Fluconazol	2 (13.3%)	15 (22.3%)
Caspofungina	7 (46.6%)	10 (14.9%)
Voriconazol	6 (40%)	8 (11.9%)
Terapia combinada	8 (53.3%)	22 (32.8%)

En la tabla 6 se muestra el resultado de la prueba de antígeno para *Candida*.

Tabla 6. Antígeno para <i>Candida</i> en candidosis diseminada.		
Resultado de Ag		
Resultado de Antígeno	Candidosis diseminada n=15	Candidiasis n=67
Positivo	3 (20%)	4 (5.9%)
Negativo	0 (0%)	5 (7.4%)
No se realizó	12 (80%)	58 (86.5%)

En la tabla 7 se muestran los riesgos relativos y el valor de p, ningún factor asociado es de riesgo.

Tabla 7. Riesgos relativos para los factores asociados.			
Evento	Riesgo relativo		Valor de P
Cirugía previa	0.61	[IC 95% 0.19-1.9]	0.284
Tx inmunosupresor	3.0	[IC95% 0.94-9.73]	0.59
Corticoesteroides	0.94	[IC 95% 0.234-3.82]	0.624
Presencia de CVC	1.63	[IC 95% 0.186-14.37]	0.549
Estancia en UTIP	0.28	[IC95% 0.09-0.94]	0.038
Uso de NPT	1.54	[IC 95% 0.49-4.82]	0.321
Neutropenia	1.81	[IC95% 0.56-5.82]	0.239
VM	0.63	[IC95% 0.20-1.97]	0.309
Glucemia >170mg/dL	1.14	[IC95% 0.28-4.69]	0.551
Desnutrición	2.18	[IC95% 0.67-7.08]	0.150
Profilaxis Úlcera	4.03	[IC 95% 0.49-33.26]	0.151
Íleo intestinal	0.36	[IC 95% 0.43-3.05]	0.305
Profilaxis antifúngica	3.11	[IC 95% 0.77-12.47]	0.110
Colonización	1.02	[IC 95% 0.31-3.35]	0.596
Choque	0.66	[IC95% 0.217-2.054]	0.336
Sonda Foley	0.32	[IC95% 0.102-1.014]	0.049

Tx= tratamiento, CVC= catéter venoso central, UTIP= unidad de terapia intensiva pediátrica, NPT= nutrición parenteral, VM=ventilación mecánica.

Discusión

El fenómeno de CD comprobada en nuestro estudio es de 15 (18.29%) pacientes comparable con el estudio de Mor M. y col. (2011) que maneja 16 (21.3%) pacientes e incluso superior al de Hernández Marqués y col. (2011) que maneja 3 (23.1%) pacientes. Lo que indica que nuestra incidencia es similar a la literatura internacional^{9,15}.

La CD es más frecuente en mayores de 5 años comparado con Mor M. y col. (2011) donde su grupo etario más frecuente es en menores de 6 años probablemente porque nuestra serie incluye pacientes no neutropénicos a comparación que sus pacientes son exclusivamente hemato-oncológicos. En nuestro estudio la patología más frecuentemente asociada es la cardiopatía 6 (40%) seguida de los tumores hematológicos 5 (33.3%) y distinta a la de Mor M. y col. (2011) que manejan en primer lugar a los tumores sólidos 7 (46.7%) y en segundo los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas 5 (33.3%), nuestro instituto no cuenta con trasplante de médula ósea¹⁵.

Los factores asociados a CD de mayor frecuencia en nuestra serie son: la presencia de CVC (93%), el uso de antiácido (93.3%) y la presencia de comorbilidades (93.3%) sin embargo, ninguno de los factores mencionados mostró significancia estadística probablemente secundario al tamaño de muestra. Esto debido a que los factores de riesgo para CD son poco específicos, están presentes en la mayoría de los pacientes hemato-oncológicos y no neutropénicos de alto riesgo y pueden ser favorecedores de cualquier tipo de infección fúngica⁹.

El retiro de CVC se realizó en el 53.3% de los pacientes con CD pero no hubo cambios en el pronóstico y esto está apoyado en el estudio de Nucci M. y col. (2010) donde el análisis multivariado no muestra cambios en el pronóstico de candidiasis secundarios al retiro oportuno del CVC¹⁴.

Es de notar que la especie más frecuentemente aislada en nuestra serie sigue siendo *C. albicans* (46.6%), seguida de *C. tropicalis* (40%) siendo similar a Mor M. y col. (2011) con *C. albicans* (40%) y *C. tropicalis* (33.3%)¹⁵. Nuestra serie muestra la sensibilidad para anfotericina B y Voriconazol del 100% para ambas cepas lo cual nos permite seguir utilizando dichos esquemas sin riesgo de falla terapéutica secundario a resistencias. No se realizó la prueba de sensibilidad a fluconazol para *C. krusei* puesto que es intrínsecamente resistente a azoles.

Cabe señalar que el órgano más afectado es el hígado (46.6%), le sigue el riñón (26.6%), bazo y corazón (13%) con afectación de dos o más sitios (13%) y defunción atribuible del 26%. Comparado con Meirav Mor y col. donde la afectación es del 6.7% para cada órgano sin predominio de alguno y con una muerte atribuible del 20%¹⁵. Por lo anterior es recomendable en este tipo de pacientes el rastreo de implantaciones micóticas hasta 3 meses del aislamiento primario¹⁸.

La anfotericina B fue el antifúngico utilizado con mayor frecuencia en el 86.6% de los casos y en el 70.1% de los controles, un porcentaje de los pacientes presentó toxicidad a anfotericina B desoxicolato (hipokalemia) por lo cual se administró terapia combinada 53.3% de los casos y la caspofungina (46.6%). El Voriconazol se empleó en 13.3% y el fluconazol se prescribió en 13.3% de los casos. Esto basado en el estado de gravedad (presentación de choque 46.6%) del paciente así como la sensibilidad del agente (100% sensible a anfotericina B) y la disponibilidad de polienos en nuestro instituto. Actualmente la tendencia en el mundo es realizar una vigilancia epidemiológica de las diferentes especies de *Candida* aisladas con mayor frecuencia y su perfil de susceptibilidad a través de MICs. Así mismo se sugiere que la epidemiología local puede estar influenciada por condiciones climáticas y por prácticas sanitarias de cada área¹¹.

Conclusiones

La CD se presenta hasta en el 18.29% de los casos de candidiasis. Con los resultados de nuestro estudio no pudimos emitir conclusiones hacia cuáles son los factores de riesgo que tuvieran significancia estadística que permitan predecir que pacientes desarrollarán candidosis diseminada durante un evento de candidemia, sin embargo la identificación de los factores más frecuentemente asociados como fue el uso de CVC, antiácidos y comorbilidades permitirán al clínico anticipar la posibilidad de desarrollo de candidemia y dar un seguimiento clínico y radiológico hasta 3 meses posteriores al aislamiento primario.

Pudimos observar en nuestro estudio que el antígeno para *Candida* aún en pacientes con candidemia no presenta una adecuada sensibilidad lo cual pudiera sugerir poca utilidad diagnóstica, en candidosis diseminada no podemos emitir un comentario ya que la prueba no se realizó en 80% de los casos. Otros factores de riesgo relacionados con el microorganismo deberán complementar este estudio además de incrementar el tamaño de muestra en estudios posteriores.

El hecho de no encontrar diferencias estadísticamente significativas puede deberse a:

- La muestra es pequeña.
- Existen otros factores influyendo.
- Factores intrínsecos al microorganismo que requieren ser estudiados como son factores de virulencia y adhesión.

El agente más frecuentemente aislado es *C. albicans* (46.6%) y le sigue *C. tropicalis* (40%) ambas cepas sensibles a Anfotericina B y Voriconazol en un 100%, ambos fármacos disponibles en nuestro medio. Por lo que Anfotericina B sigue siendo piedra angular y primera línea terapéutica en infecciones por *Candida*.

Es conveniente estructurar un estudio prospectivo, multicéntrico que pueda resolver esta pregunta de investigación.

Bibliografía

- 1.- Y. Lim, R. Rosli, H. F. Seow, P. P. Chong. Candida and invasive candidiasis: back to basics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011.
- 2.- Daad H. A., Ahmed T. T. Candidemia at University Hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Ann Saudi Med* 2001.
- 3.- Craver W. C., Tarallo M., y col. Cost and Resource Utilization Associated With Fluconazole as First-Line Therapy for Invasive Candidiasis: A Retrospective Database Analysis. *Clinical Therapeutics/Volume 32, Number 14, 2010*.
- 4.- Fujitani S., Dukelow R., Kamiya T. y col. Ethnicity and Other Possible Risk Factors for Candidemia at 3 Tertiary Care University Hospitals in Hawaii. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 27, No. 11 (November 2006), pp. 1261-1263.
- 5.- Almirante B., Rodríguez D., Cuenca-Estrella M. y col. Epidemiology, Risk Factors, and Prognosis of Candida parapsilosis Bloodstream Infections: Case-Control Population-Based Surveillance Study of Patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of Clinical Microbiology*, May 2006, p. 1681–1685.
- 6.- Feja N. K., Nwu F., Roberts K. y col. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr* 2005;147:156-61.
- 7.- Gürcüoğlu E., Akalin H., Ener B. y col. Nosocomial candidemia in adults: risk and prognostic factors. *Journal de Mycologie Medicale*. 2010 (20), 269-278.
- 8.- Yapar N., Pullukcu H., Avkan-Oguz V. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study. *Medical Mycology* January 2011, 49, 26–31.
- 9.- HernándezMarqués C., Lassaletta-Atienza A., González-Vicent M. y col. Candidiasis hepatoesplénica en pacientes hemato-oncológicos pediátricos *An Pediatr(Barc)*.2011;xxx(xx):xxx—xxx. (en imprenta).
- 10.- Ha F. J., Italiano M.C., Heath H.C. y col. Candidemia and invasive candidiasis: A review of the literature for the burns surgeon. *Burns* 37 (2011) 181–195.

- 11.- Almirante B. y Cuenca-Estrella M. Candidemia: impacto de los estudios epidemiológicos en la terapéutica y en el pronóstico de una infección grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):325–327.
- 12.- De Pauw et al. Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008 June 15; 46(12): 1813–1821.
- 13.- Pappas P., Kauffman C., Andes D., y col. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:503–35.
- 14.- Nucci M, Anaissie E, Betts RF y col. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 1;51(3):295-303.
- 15.- Mor M., Gilad G., Kornreich L., y col. Invasive Fungal infections in Pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 1092-1097.
- 16.- Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, et al. Guía terapéutica antimicrobiana 2009. Editorial Médica. Buenos Aires Argentina. Pág. 103.
- 17.- Anaisse E, Rex J, Uzun Ö, Vartivarian S. Predictors of adverse Outcome in Cancer Patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104-245.
- 18.- Antilla V, Clonen E, Nordling S, Sinovonen A, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic complications. *Clin Infect Dis* 1997;24:375-380.