



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Susceptibilidad a los antimicóticos en cepas de *Cándida spp.* aisladas en los diferentes servicios del Hospital Infantil del Estado de Sonora de enero a diciembre del 2011”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Edgar Alonso Monroy Zuñiga

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA



“Susceptibilidad a los antimicóticos en cepas de *Cándida spp.* aisladas en los diferentes servicios del Hospital Infantil del Estado de Sonora de enero a diciembre del 2011 ”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Edgar Alonso Monroy Zuñiga

DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR DE CURSO
UNIVERSITARIO

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA.

DRA. ELBA VAZQUEZ PIZANA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ROBERTO DORAME CASTILLO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA

ASESOR DE TESIS:
DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA

ASESOR DE TESIS:
**DRA. MARIA DE LOS ANGELES
DURAZO ARVIZU**
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA

Agradecimientos

A mis padres por el apoyo incondicional.

A mi esposa e hijo por la larga espera y gran apoyo.

Introducción

Cándida spp. es flora común en infecciones hospitalarias, las cuales en fechas recientes han mostrado cambios epidemiológicos y del perfil de susceptibilidad a diversos antifúngicos a los cuales antes eran sensibles. Por lo que resulta importante conocer la prevalencia de estas infecciones en los diferentes servicios, así como las características del huésped que las adquiere, y la resistencia a los diferentes grupos de antimicóticos, para de esta forma otorgar un tratamiento empírico adecuado.

La mayoría de las infecciones fúngicas están producidas por *Candida albicans* en más del 50%. Aunque hay que descartar el aislamiento, con frecuencia cada vez más elevada, de otras especies como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, entre otras.

Las levaduras del genero *Cándida* pueden causar diversa sintomatología, con manifestaciones variadas que dependen del lugar de la infección y del tipo de pacientes. Diferenciar entre colonización e infección es un punto clave a la hora de realizar diagnóstico microbiológico a partir de las distintas muestras clínicas.

La prevalencia de los microorganismos involucrados en las infecciones de pacientes hospitalizados está en revisión debido a los continuos cambios en la microbiota resistente del hombre.

En los últimos 20 años se observó un importante incremento en las infecciones producidas por *Cándida spp.*, así como mayor resistencia a la terapia con antimicóticos

habituales. Debido probablemente a la utilización de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos agresivos. Así como al incremento de pacientes inmunocomprometidos.

Los factores de riesgo relacionados a candidemia son la prematurez, bajo peso, estancia intrahospitalaria prolongada, antibioticoterapia de amplio espectro, uso de corticoides, intubación endotraqueal, nutrición parenteral, catéteres centrales y cirugía.

El incremento de la incidencia de aislamientos de *Candida no albicans* deberá invitarnos a la reflexión en el momento de instaurar un tratamiento antifúngico empírico, hacernos pensar en el riesgo que corren ciertos pacientes, por ejemplo los tratados previamente con azoles, de ser portadores de alguna de las cepas de la especie en cuestión, e impulsarnos a controlar estrictamente los catéteres intravasculares, sobre todo en enfermos que reciben nutrición parenteral.

El método diagnóstico de la infección hematógena es el hemocultivo cuyo resultado ayuda a dirigir acertadamente el tratamiento.

Las infecciones por *Cándida spp.*, continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. La intubación, el antecedente de neutropenia y trombocitopenia, además del uso de antibióticos son factores asociados a mayor mortalidad.

Resumen

TITULO: Susceptibilidad a los antimicóticos en cepas de *Cándida spp.* aisladas en los diferentes servicios del Hospital Infantil del Estado de Sonora de enero a diciembre del 2011.

INTRODUCCION: *Cándida spp.* es flora común en infecciones hospitalarias, las cuales en fechas recientes han mostrado cambios epidemiológicos y del perfil de susceptibilidad a diversos antifúngicos a los cuales antes eran sensibles. Por lo que resulta importante conocer la prevalencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) y características del huésped que las adquiere, debido al incremento en su presentación.

OBJETIVO: Conocer cuál es la susceptibilidad a los antimicóticos voriconazol, fluconazol, flucitosina y anfotericina B en las infecciones nosocomiales causadas por *Cándida* en los diferentes servicios del HIES del 1ro de enero del 2011 al 31 diciembre del 2011

MATERIAL Y METODOS: Estudio Transversal, realizado en el HIES, en el periodo del 1ro de enero al 31 de diciembre 2011. Se revisaron los expedientes los pacientes hospitalizados con aislamiento positivo para alguna especie de *Cándida*. La recolección de información se obtuvo de los registros del laboratorio del hospital.

RESULTADOS: Se encontraron 122 cultivos positivos para *Cándida spp.* Seleccionando 60 pacientes. De los cultivos positivos para *Cándida spp.* se aislaron 24 por hemocultivos, 11 cultivos de catéter central, 13 sonda urinaria, 4 urocultivo, 3 coprocultivos, 2 cultivos de broncoaspirado, 1 de liquido pleural, 1 de liquido peritoneal y 1 de LCR. Las especies con mayor aislamiento: *Cándida tropicalis* 38.3%, *Cándida albicans* 28.3%, *Cándida parapsilosis* 21.6%, *Cándida lusitaniae* 5%, *Cándida glabrata* 3.3%, *Cándida Krusei* 3.3%. Los servicios con mas cultivos positivos de *Cándida spp.* fue: UCIP 45%; Infectología 23.3%; Medicina Interna 18.3%, Oncología 6.6%, Cirugía Pediátrica 3.3%, Neonatología con 3.3%. El 70%

recibieron tratamiento antimicótico y 30% no recibió tratamiento. Los factores de riesgo asociados fueron: administración de esteroides sistémicos 41.6%, uso de aminas en el 66.6%, 90% tenía catéter central venoso y 100% presentaba venopunción, 91.6% presentó antibioticoterapia previa, 38.3% se le realizó algún procedimiento quirúrgico; y un 6.6% presentaba alguna neoplasia.

CONCLUSIONES: De los 60 casos, el 100% de los cultivos son sensibles a anfotericina b y voriconazol, 98.3% de estos cultivos son sensibles a flucitosina y 96.6% son sensibles a fluconazol, estos antimicóticos podrían usarse como terapia empírica, cuando se sospeche una infección por *Cándida spp* en el HIES.

PALABRAS CLAVES: Susceptibilidad. *Cándida spp*. Candidemia.

Planteamiento del Problema

La prevalencia de los microorganismos involucrados en las infecciones nosocomiales debe estar bajo vigilancia continua debido a las modificaciones que sufren estos por diferentes factores como servicios involucrados, estancia prolongada, invasiones al paciente con catéteres, ventiladores, sondas, etc., además de la utilización de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos invasivos, así como al incremento de pacientes con enfermedades que comprometen al sistema inmune.

La utilización del fluconazol en forma empírica y en ocasiones sin un respaldo adecuado para su empleo en el tratamiento de las infecciones fúngicas ha producido la selección de cepas con sensibilidad disminuida a este antifúngico y además la aparición de nuevos antifúngicos con espectros mayores ha venido a dar un cambio en la prevalencia y resistencia de las diferentes especies de *Cándida*. De hecho hay ciertas cepas de *Cándida* que son genéticamente resistentes a algunos de los grupos de antifúngicos.

De las aproximadamente 150 especies del género de *Cándida*, solo un pequeño número causa infecciones en humanos. Las más frecuentes son *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Su incidencia varía en relación con el espacio geográfico, el grupo etario considerado, el periodo analizado y el estado inmunológico de los pacientes. Un ejemplo es como *C. tropicalis* y *parapsilosis* han incrementado su incidencia como cepas hospitalarias y *albicans* ha disminuido en relación a ellas, pero sigue siendo la principalmente cultivada en dicho medio.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora se cuenta con un estudio de prevalencias de cepas de diferentes *cándidas* y muestra que *albicans* seguía en ese momento siendo la más prevalente, pero no se cuenta con estudios de resistencia antimicótica.

Marco Teórico

Introducción

Diversos problemas en los pacientes los hacen vulnerables a las infecciones por hongos como las inmunodeficiencias tanto congénitas como adquiridas como podría ser el VIH/SIDA, las enfermedades oncológicas, los tratamientos inmunodepresores de pacientes trasplantados, etc.

La lista de hongos implicados en infecciones oportunistas aumentan cada vez más, pero la gran mayoría de tales infecciones están causadas por varias especies de *Cándida*, *Aspergillus* y *Rhizopus*. Aunque estos microorganismos son conocidos como “patógenos oportunistas” el término se basa en el contexto clínico y carece de significado taxonómico. Dos de los más comunes, *C. albicans* y *A. fumigatus* tienen propiedades biológicas e interacciones con el huésped muy diferentes.

Candidiasis

La candidiasis es una infección ocasionada por el género *Cándida* compuesto por más de 200 especies diferentes^{24, 23}. En varias circunstancias, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* son parte de la flora normal del hombre.^{6, 7} Es posible aislarlos en muestras de la superficie mucosa sana de la cavidad oral, la vagina, tracto gastrointestinal y área rectal. Hasta el 80% de los individuos muestran colonización en estos lugares aun en ausencia de enfermedad.

En los últimos 20 años se observó un importante incremento en las infecciones producidas por levaduras, debido probablemente a la utilización de procedimientos de diagnóstico y/o terapéuticos agresivos, así como al incremento de pacientes inmunocomprometidos.^{6, 7}

Estudios de vigilancia epidemiológica demostraron que *C. albicans* resulto ser la especie fúngica más comúnmente recuperada en sangre.^{6,7,22,23} Encontramos estudios, donde *C. albicans* se aísla en un 30.2% en hemocultivo y de las *Cándida no albicans*, la *C. parapsilosis* es la que encontramos con mayor frecuencia, con un 34.9% de ellas. En América del Sur, *C. parapsilosis* se presentó como responsable de la producción de epidemias intrahospitalarias relacionadas con el mal manejo de los catéteres centrales o periféricos.^{6,12} Como factores favorecedores se han implicado el empleo indiscriminado de antibióticos de amplio espectro no guiado por antibiograma, la hospitalización prolongada, la cirugía no cardiaca reciente o la administración previa de antifúngicos. *C. tropicalis* como agente etiológico de fungemias ocupó el segundo lugar en frecuencia entre las especies de *Cándida no albicans*. *C. glabrata* presento baja prevalencia con un 2.3%.⁵

Podemos comprobar que la *C. albicans* conserva el primer lugar en aislamientos en el mundo. Pero ya empieza a ser significativamente alta la incidencia de *C. glabrata* en USA, probablemente seleccionada por la profusa utilización como profilaxis y tratamiento empírico de fluconazol y de *C. parapsilosis* en el resto del orbe.

Diagnóstico

Es el cultivo en CHROMagar el utilizado en nuestro hospital, el cual fue desarrollado como cultivo con sustratos cromogénicos para diferenciar las especies de *Cándida* a partir de actividades enzimáticas y en presencia de un indicador de la enzima, permiten la identificación presuntiva de distintas especies en función de la coloración, textura y morfología de las colonias, en 24-48 horas. Estos medios tuvieron sus precursores en los medios Nickerson y Pagano-Levin. Una de las principales ventajas de estos medios es permitir diferenciar los

cultivos mixtos. Están disponibles para el aislamiento primario e identificación de *Cándida albicans* sobre todo.

El medio CHROMagar *Cándida* fue descrito por Odds y Bernaerts en 1994 para diferenciar las especies del género *Cándida* de interés clínico, y permite identificar bien a *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*. El medio CHROMagar *Cándida* original ha sido reformulado recientemente buscando un mayor nivel de diferenciación, especialmente para *Candida dubliniensis*. Este medio, es decir el CHROM-R ha sustituido al original CHROM-O.^{19, 17}

Es importante diferenciar la colonias de *C. albicans* y *C. dubliniensis*, ambos forman colonias verde esmeralda, la separación definitiva de ambas especies solo puede efectuarse por el estudio de la actividad enzimática beta-galactosidasa, o por su patrón de DNA.

Los medios cromogénicos diferenciales ofrecen la gran ventaja de poder aislar e identificar presuntivamente las levaduras en una muestra con flora polifúngica, siempre que cada una de las distintas especies posea una actividad enzimática característica que ofrezca distintas tonalidades de color al actuar sobre los sustratos cromogénicos del medio. Según algunas publicaciones los medios cromogénicos, y especialmente el medio CHROMagar *Cándida* son útiles para la identificación de las especies de *Cándida* mas habituales en muestras clínicas: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*, no ofreciendo resultados definitivos para *C. parapsilosis*.^{19, 17}

En un estudio realizado por Ruiz y Cols en el 2003, encuentran que en el nuevo medio CHROMagar *Cándida* no muestra la misma eficacia que los otros medios para la identificación de especies de levaduras, al presentar menor sensibilidad, requerir un mayor

tiempo de incubación para que las colonias se desarrollen y dificultar la diferenciación de algunas especies de interés clínico como *C. tropicalis*.

Tratamiento

Clase I: Polienos entre estos Anfotericina B, Anfotericina de formulación lipídica y Anfotericina liposomal: El mecanismo de acción se une al ergosterol de las membranas celulares, originando poros que permean componentes intracelulares esenciales por ejemplo iones potasio y aminoácidos. La base de su toxicidad selectiva radica en la mayor afinidad del antibiótico por el ergosterol frente al colesterol. La resistencia a la anfotericina B se produce cuando el hongo es capaz de alterar el ergosterol de su membrana. La ventaja de la nueva formulación de anfotericina B, es el incremento de la difusión tisular y de la eficacia del antibiótico, disminución de la toxicidad.

Clase II: Azoles entre estos se encuentra el ketoconazol, fluconazol e itraconazol: Son antifúngicos sintéticos caracterizados por la presencia en su estructura de un anillo azólico de 5 átomos, unido a otros anillos aromáticos. De todos ellos, solo tres se pueden utilizar en micosis sistémicas. El primero en utilizarse fue el ketoconazol, pero ha sido sustituido por el fluconazol que posee una serie de ventajas relacionadas con su espectro de acción, su farmacocinética y toxicidad. Por último, se ha incorporado recientemente el itraconazol, el voriconazol y posaconazol. De forma general, podemos decir que estos derivados azólicos, particularmente el fluconazol, son considerados fármacos de segunda elección en el tratamiento de las infecciones sistémicas producidas por diversos hongos, tras la anfotericina B. El mecanismo de acción: interferir con la síntesis de ergosterol, al inhibir la C14-alfa-desmetilasa, una enzima acoplada al citocromo P-450 y que transforma lanosterol en ergosterol. Esta inhibición altera la fluidez de la membrana, aumentando la permeabilidad y

produciendo una inhibición del crecimiento celular y de la replicación. Esta inhibición del citocromo P-450 es responsable de los efectos adversos que los azoles pueden causar en humanos.

Ketoconazol, se administra vía oral, se absorbe mejor en medio ácido. Se distribuye bien, excepto en SNC y se elimina por vía hepática con vida media de 8 horas. A dosis elevadas inhibe las síntesis de testosterona y esteroides corticales. Efecto adverso más grave es la hepatotoxicidad que puede ser fatal. Interaccionan con un gran número de fármacos que utilizan el sistema citocromo P-450 para su metabolismo.

Fluconazol, se puede administrar por vía oral y parenteral. Penetra bien SNC y globo ocular. Tiene vida media de 22 horas y se elimina por vía renal, principalmente sin metabolizar. Produce menos efectos adversos. Se considera una buena alternativa a la anfotericina B en las candidiasis por *Cándida albicans*, especialmente en paciente inmunodeprimidos.

Itraconazol, se administra vía oral, vida media larga, no penetra bien SNC. Tiene pocos efectos adversos y no afecta citocromo P-450.

Voriconazol, triazol de 2da generación de amplio espectro, derivado del fluconazol. Inhibe el citocromo p450 dependiente de 14 lanosterol. Es fungistático contra *Cándida spp.*, *C. glabrata* y *C. krusei* que son resistentes a fluconazol. La presentación oral e intravenosa posee una excelente biodisponibilidad farmacocinética. Se metaboliza en el hígado, alcanza concentraciones en LCR. El efecto adverso más frecuente es un trastorno de la visión.⁴

Clase III: Pirimidinas como la flucitosina: derivado fluorado de la citosina, se transforma en el organismo en 5-fluorouracilo, un inhibidor no competitivo de la timidilato sintetasa y de la síntesis de DNA. No debe utilizarse en monoterapia, pues los hongos pueden

mutar y hacerse resistentes de forma rápida. Se absorbe bien por vía oral, distribuyéndose de forma amplia y alcanzando concentraciones eficaces en LCR. El 85% del fármaco se elimina sin metabolizar por vía renal. La vida media es de 3-5 horas. Suele utilizarse en combinación con anfotericina B, para tratar candidiasis sistémica y criptococosis.

Clase IV: Equinocandinas como la Caspofungina, Micafungina, Anidulafungina: Se trata de lipopéptidos derivados a partir de un producto original sintetizado por un hongo conocido como *Glarea lazayensis*. Su mecanismo de acción radica en la inhibición de la 1,3-beta-glucanosintetasa, enzima responsable de formar polímeros de glucano, esenciales para la estructura de la pared fúngica. Lleva consigo una disminución de la síntesis del glucano, permitiendo que la célula fúngica entre en fase de inestabilidad osmótica y posterior muerte. Presenta pocos efectos adversos, su eliminación es hepática, pero sin afectar al sistema de la citocromo oxidasa. Semivida prolongada de 9-17 horas. Los tres agentes cuentan con actividad antifúngica para la mayoría de la *Cándida spp.*, incluido *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, y *C. krusei* que son resistentes a la anfotericina B o fluconazol. Las equinocandinas son menos activas en contra de *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*.¹¹ Los tres agentes se unen a proteínas y podemos encontrar concentraciones altas en líquido cefalorraquídeo, líquido intravítreo y orina.

La única equinocandina aprobada por la FDA para uso pediátrico es la caspofungina.¹¹

Caspofungina presenta un amplio espectro antifúngico en el que se incluye *Cándida* y *Aspegillus*. La caspofungina con la anfotericina B ha demostrado actividad sinérgica o aditiva frente a *Aspergillus* y *Fusarium*. El mecanismo de resistencia intrínseca a la caspofungina se ha estudiado en hongos en los que este fármaco es inactivo, como *Saccharomyces cerevisiae*, el parece estar ligado a la sobreexpresión de la proteína *Sbep* del aparato de Golgi, controlada

por el gen GAL 1, que regula los mecanismo de transporte de componentes celulares hacia la pared fúngica.^{9, 11, 14}

Mortalidad

La mortalidad, secundaria a una infección fúngica invasora es alta, en torno al 50%, y dependiendo de los hallazgos de diferentes autores y de los distintos tipos de enfermos estudiados, puede oscilar entre el 22% en las Unidades de Cuidados Intensivos de neonatología hasta el 80% en caso de endoftalmitis. Durante las últimas décadas se ha mantenido estable y significativamente mayor en los pacientes con patología médica hasta un 80% que en los quirúrgicos con un 35% o en quemados que pueden alcanzar hasta 70%. En 1989 un estudio de casos-control, realizado por Wey y cols., se presentó una mortalidad del 78% en pacientes con un retraso mayor de 48 horas del tratamiento antifúngicos.

Otros de los principales factores de mortalidad son, procedimientos invasivos y uso previo de antibióticos.¹ Otros son nutrición parenteral total con un 43.3%, cánulas endotraqueales en un 29%, colocación de catéter venoso central con 25.8%, cirugía previa en un 14.4% y uso de antibiótico de amplio espectro en el 90%.

La mortalidad en neonatos es de 29 a 38%, con factores asociados a mortalidad como: desnutrición, cirugía previa y el promedio de días transcurridos entre el primer hemocultivo positivo y el inicio de tratamiento.¹

Es de particular interés los pacientes inmunodeprimidos, tienen un mayor riesgo para candidemia, como son los pacientes con leucemia linfocítica, y los que están bajo tratamiento antibiótico, especialmente con vancomicina e imipenem.¹

Objetivos

Objetivo General

Conocer cuál es la susceptibilidad a los antimicóticos voriconazol, fluconazol, flucitosina y anfotericina B en las infecciones nosocomiales causadas por *Candida* spp en los diferentes servicios del HIES del 1ro de enero del 2011 al 31 diciembre del 2011.

Objetivos

Objetivo Particular

1. Identificar los perfiles de susceptibilidad de las cepas de *Candida albicans* y no *albicans* causantes de infecciones nosocomiales a los antimicóticos fluconazol, anfotericina B, flucitosina y voriconazol en cada uno de los diferentes servicios del HIES.
2. Recomendar los esquemas de manejo antimicótico empírico para infecciones nosocomiales por *Candida* de acuerdo a la susceptibilidad demostrada en cada servicio del HIES a los antimicóticos fluconazol, voriconazol, anfotericina B, flucitosina.

Hipótesis

La resistencia en las cepas aisladas de *Candida* en sepsis nosocomial a los antimicóticos específicos ha aumentado en los últimos años en el HIES, con una variación de acuerdo al tipo de cepa *albicans* y no *albicans* propia de cada uno de los servicios.

Justificación

Actualmente hay una alta incidencia de infección nosocomial por *Candida albicans* y no *albicans* con aumento en la resistencia a los antimicóticos comúnmente utilizados en el HIES.

Es importante conocer las cepas de *Candida albicans* y no *albicans* más frecuentemente aisladas en cada servicio para iniciar, sin germen aislado, un tratamiento empírico orientado, más adecuado y con mayor posibilidad de éxito terapéutico.

Material y Métodos

Se revisarán y analizarán los reportes de microbiología de cultivos positivos con desarrollo de *Candida albicans* y no *albicans* en pacientes hospitalizados en los diferentes servicios del HIES de enero a diciembre del año 2011.

Se obtendrán de estos la susceptibilidad a los antimicóticos voriconazol, fluconazol, flucitosina y anfotericina B.

Se agruparan los cultivos positivos para *Candida albicans* y no *albicans* por servicio, según sitio de obtención de la muestra o material donde se detecto el crecimiento del hongo.

Se realizó la revisión de 122 cultivos positivos para *Candida especies*. De estos cultivos, 60 cumplieron con los criterios tanto de inclusión como de exclusión para el estudio. El total de expedientes revisados fue de 60, un cultivo por paciente.

Se trata de una investigación Transversal. Y los resultados fueron sometidos a estadística descriptiva, estableciendo resultados porcentuales.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes que cuenten con un aislamiento positivo para alguna especie de *Candida* así como su susceptibilidad a los antimicóticos fluconazol, voriconazol, anfotericina b, flucitosina, y con el reporte del mismo en el expediente y expediente completo.

Los criterios de exclusión fueron los cultivos con más de un germen aislado, cultivos positivos a bacterias, así como cultivos sin especificar sitio de toma de muestra.

La base de datos electrónica en la que se almaceno la información será una hoja software EXCEL ®, Windows 7; realizando Estadística Descriptiva; donde se analizaron

las siguientes variables: fecha de registro del cultivo, expediente, nombre de paciente, edad, género, servicio de hospitalización, tipo de cultivo, especies de *Cándida* aislada y registro de la susceptibilidad a los antimicóticos de las cepas aisladas, enfermedad de base del paciente, tratamiento antimicótico. Factores de riesgo asociados como: Uso de aminas, de esteroides, colocación de catéter venoso central, venopunción, procedimientos quirúrgicos, diagnóstico de neoplasia y uso de múltiples esquemas de antibiótico. Fecha de Ingreso, fecha de egreso, días de estancia intrahospitalaria total, curación y defunción.

Los resultados obtenidos fueron analizados y se registraron en tablas o gráficas de frecuencia y porcentajes.

Resultados

En el periodo de enero a diciembre del 2011, se reportó por el laboratorio de microbiología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, 122 cultivos positivos para *Cándida spp.* El total de expedientes revisados fue de 60.

De los 60 cultivos estudiados positivos para *Cándida spp.*, en la Figura 1 se observan los principales sitios de aislamiento.

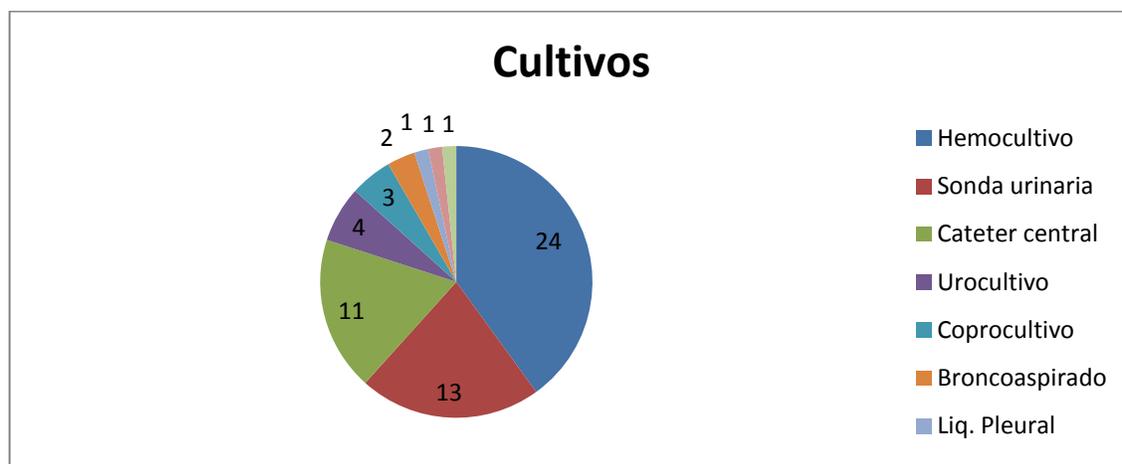


Figura 1. Distribución de cultivos positivos para *Cándida spp.*

La distribución de *Cándida spp.* aisladas por edad: se encontraron 2 que equivale al 3.3% de cultivos positivos en la etapa neonata; 19 equivalente a 31.6% en la etapa de lactante; 13 que es igual al 21.6% en la etapa preescolar; 15 que equivale al 25% en la etapa escolar; 8 que es igual al 13.3% en la adolescencia temprana; y 3 que equivale al 5% del total en la adolescencia tardía como se observa en la Figura 2.

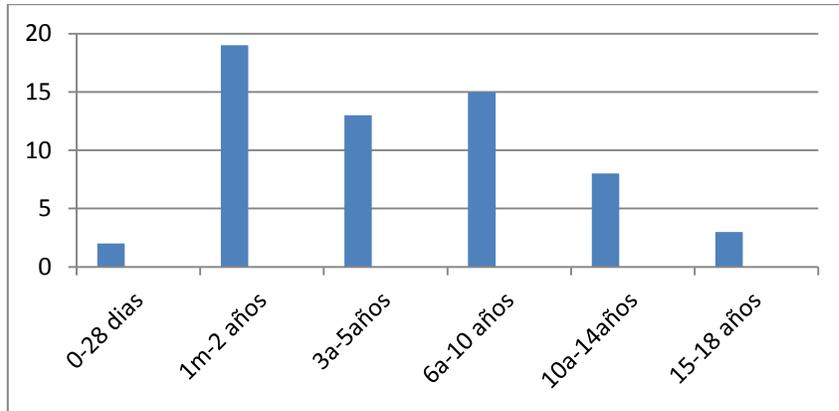


Figura 2. Distribución de las candidas aisladas por edad.

La distribución por genero fue de 21 mujeres, que equivale al 35% y 39 hombres, es decir el 65% del total.

La Figura 3 muestra los porcentajes de cultivos para *Cándida spp* por servicio.

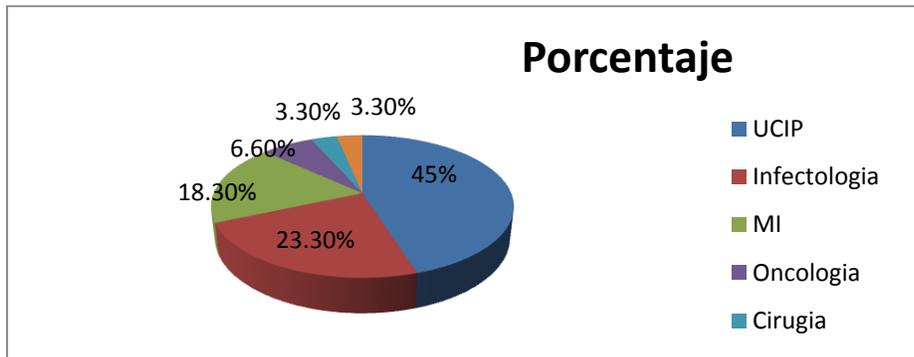


Figura 3. Distribución por servicios de cultivos positivos a *Cándida spp*.

Las especies con mayor prevalencia fueron las que se muestran en la figura 4

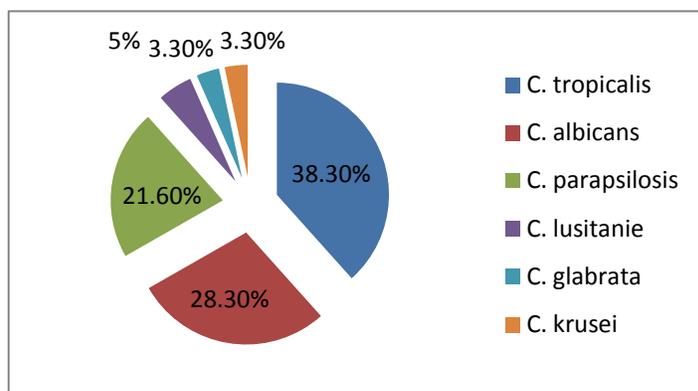


Figura 4. Distribucion de las especies de *Candida* aisladas.

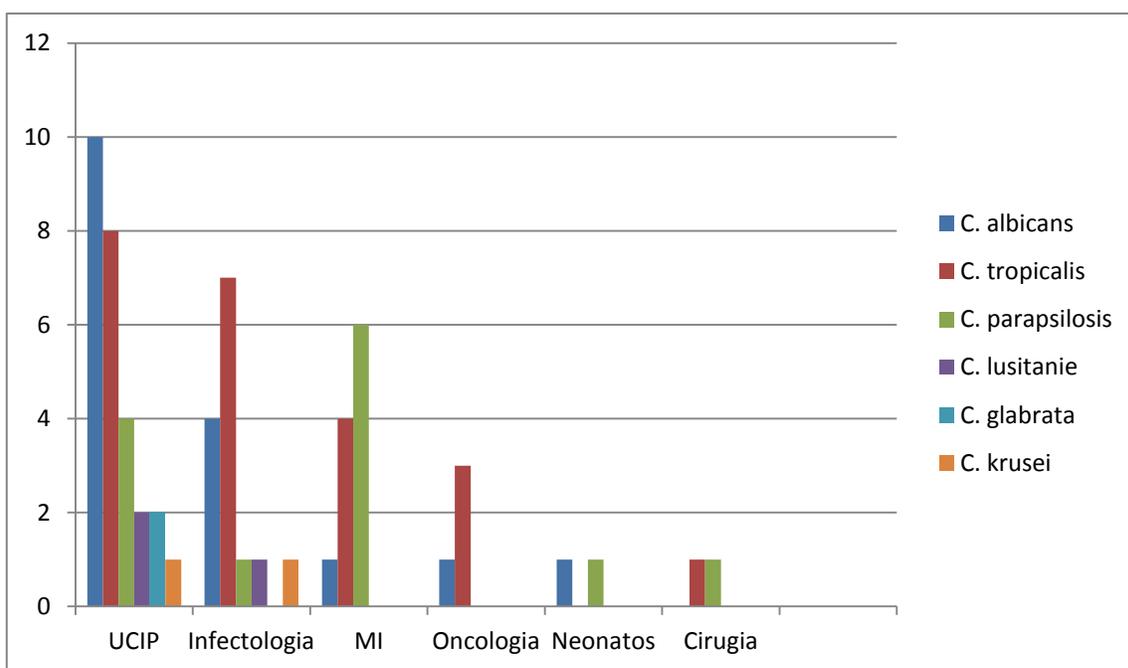


Figura 5. Distribucion de *Candida* spp aisladas por servicio medico.

En la Figura 5, se puede observar la distribución de las diferentes especies de *Cándida* y el número de aislamientos de cada una de ellas por servicio.

En cuanto al sitio de cultivo para cada una de las especies de *Cándida* los resultados se observan en la figura 6, siendo el hemocultivo el más realizado y con mayores resultados positivos, a excepción de *C. glabrata* con dos aislamientos solamente en sonda urinaria

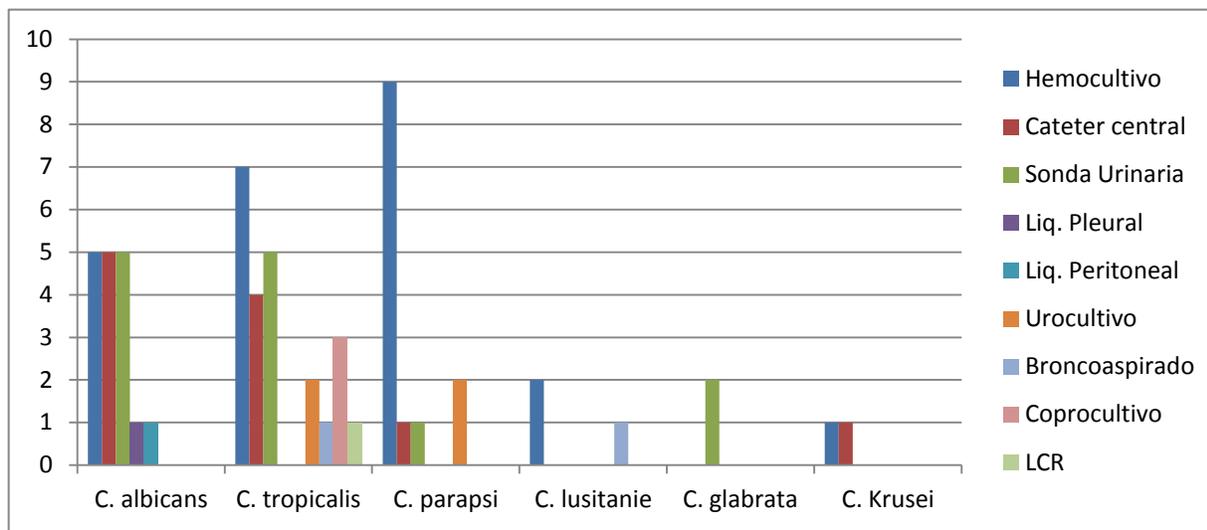


Figura 6. Distribucion de *Candida* spp aisladas según cultivo.

La susceptibilidad encontrada a los antimicóticos anfotericina b, voriconazol, fluconazol y flucitosina de las cepas cultivadas en el laboratorio de microbiología de nuestro hospital se reportó como sigue: dos cultivos de catéter central, uno con aislamiento de *C. albicans* con sensibilidad intermedia a fluconazol únicamente y otro con aislamiento de *C. krusei* con resistencia a fluconazol y sensibilidad intermedia a flucitosina. El resto, 58 cultivos, es decir el 96.6% donde se aisló *Cándida*, no importando la especie fueron susceptibles a los cuatro antimicóticos en cuestión.

Del total de pacientes con cultivos positivos estudiados que fueron en total 60, 18 es decir, el 30% de ellos, fueron trasladados a otro servicio después de 72 horas de estancia intrahospitalaria.

El 100% de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano previo al diagnóstico de Candidemia.

De los antibióticos administrados tenemos lo siguiente: cefalosporina de 3ra generación a un 83.3% que equivale a 50 pacientes; Vancomicina al 76.6%, es decir, 46 pacientes; Cefalosporina de 4ta generación al 66.6% que equivale a 40; Aminoglucósido al 63.3% siendo estos 38; Meropenem al 46.6% que son 28; Penicilina al 40% o 24 pacientes; Clindamicina al 13.3% u 8 pacientes; Macrólidos al 8.3% que equivale a 5 pacientes; Teicoplanina un 8.3% que es igual a 5 y Linezolid en un 6.6% que equivale a 4 pacientes.

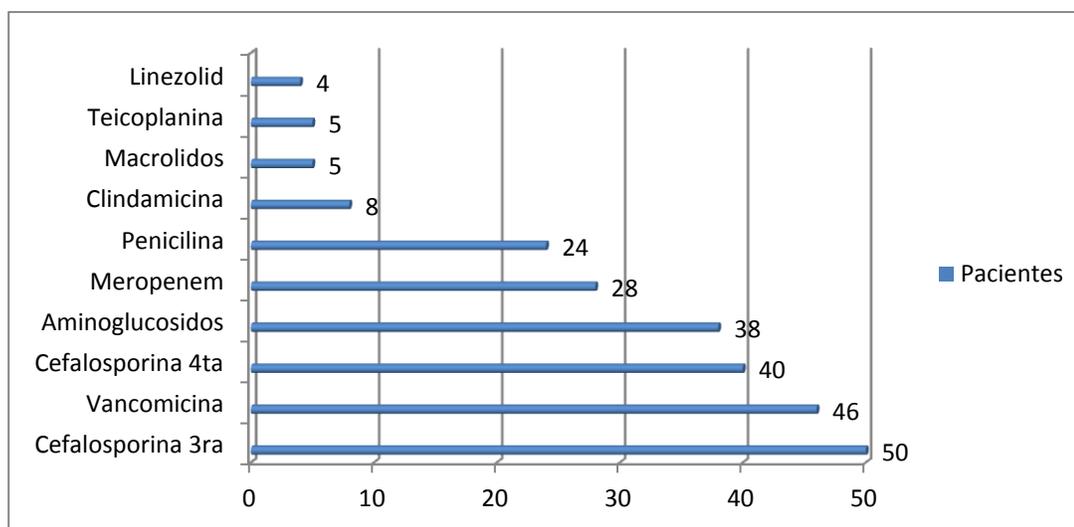


Figura 7. Antibióticos administrados a los 60 pacientes.

El 70%, es decir 42 del total de pacientes recibieron tratamiento antimicótico; y un 30% o 18 pacientes no recibió tratamiento antimicótico.

El tratamiento antimicótico de inicio fue: Fluconazol en el 88% de los pacientes que recibieron tratamiento y Anfotericina B en el 12%.

A 15 de estos pacientes o el 35.7% se le administro un segundo esquema de antimicótico. Los antimicóticos administrados fueron: Anfotericina B a 8 pacientes; Caspofungina a 5 y Fluconazol a 2 de estos.

Como factores de riesgo asociados que se encontraron son: la administración de esteroides sistémicos a 25 pacientes; el uso de aminas a 40, 54 de los pacientes tenían un catéter central venoso; 60 presentaban venopunciones; 55 pacientes había recibido antibioticoterapia previa; a 23 se le había realiza algún procedimiento quirúrgico; y 4 pacientes presentaba dentro de los diagnósticos alguna Neoplasia. Figura 8:

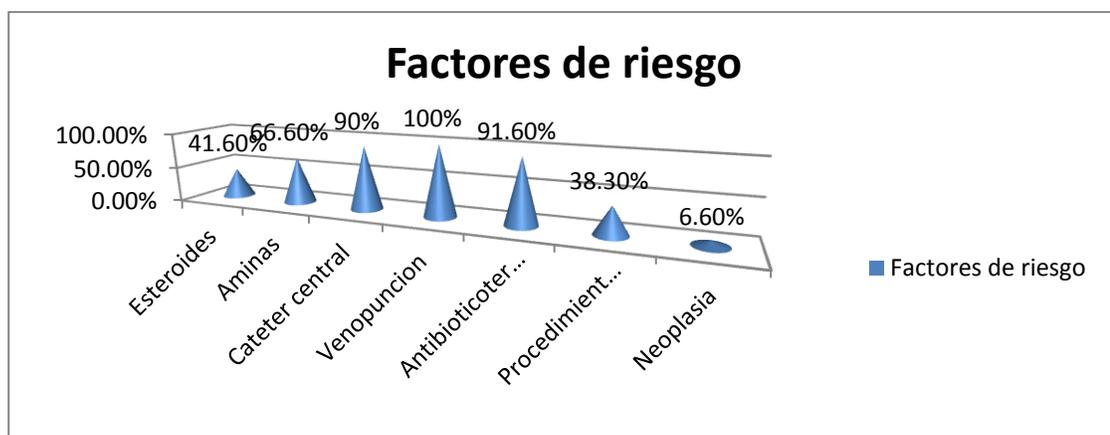


Fig.8 Factores de riesgo asociados.

De los 60 expedientes revisados, se encontró que un 60% presentaron alguna infección nosocomial secundario a bacterias. Los diagnósticos establecidos fueron: bacteriemia en 55.5% o 20 de estos pacientes; urosepsis en 27.7% que equivale a 10 pacientes y neumonía nosocomial en 16.6% que es igual a 6. Algunos pacientes presentaban más de dos formas de infección nosocomial bacteriana.

La relación total de días de estancia intrahospitalaria que se encontró fue: con mas de 3 días de estancia intrahospitalaria y menos de 15 a un 16.6% del total de los 60 pacientes; entre 16 a 30 días un 50%; y más de 31 días de estancia hospitalaria un 33.3%. El rango de estancia fue de 8 a 180 días.

La evolución clínica de los 60 pacientes estudiados en este trabajo fue la siguiente: alta por mejoría en el 83.3% y el 16.6% fueron defunciones.

Discusión

Es común encontrar cultivos positivos para *especies de Candida* en pacientes hospitalizados. El origen de las infecciones puede ser motivo de consulta o enfermedad, o adquirirlas durante la estancia intrahospitalaria.²²

Datos del Sistema Nacional de Control de Infecciones Nosocomiales del CDC Estados Unidos de Norteamérica muestran que durante la últimas décadas los hongos causaron 7.9% del total de infecciones nosocomiales en hospitales grandes y pequeños.³³

Las infecciones del género *Cándida* han incrementado su incidencia en las tres últimas décadas debido a múltiples factores del huésped y tratamientos o practicas medicas⁶, como alteraciones inmunológicas graves, uso de antibióticos de amplio espectro, presencia de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, sistemas de monitorización intravascular, prótesis intravasculares, cirugía abdominal, trasplante de órgano, administración de esteroides.

En las áreas de Terapia Intensiva las infecciones nosocomiales por *Cándida spp.*, oscilan entre 25% a 50%. Circunstancia debida a que en dichas áreas se concentra la población de enfermos más susceptible.⁷ En nuestro estudio pudimos demostrar que el 30.7% de las infecciones nosocomiales esta dada por candidiasis y la distribución porcentual de servicios más afectados es como sigue: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos 45%, seguido de Infectología con 23.3%, Medicina Interna con 18.3%, Oncología con un 6.6%, y finalmente Neonatología y Cirugía Pediátrica con un 3.3% cada uno.

En este estudio se realizo la revisión de 60 expedientes, de los cuales se reportaron cultivos positivos para *Candida especies*. Los cultivos fueron recolectados de muestra de sangre periférica y central, catéter centrales, sonda urinaria, cultivo de orina, LCR, liquido pleural y peritoneal, cultivo de heces y broncoaspirado, en más de una ocasión en algunos pacientes. En algunos también se reportaron más de una especie de *Candida*.

En los cultivos se recupero *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata* y *C. krusei*. Donde *Cándida tropicalis* la encontramos en un 38.3%. En segundo lugar, encontramos a *Cándida albicans* en un 28.3%, seguida de *C. parapsilosis* con un 21.6%. Y con baja prevalencia de *C. glabrata* y *krusei* con un 3.3% cada una. Estos hallazgos coinciden con la literatura que reporta un incremento de cándidas *no albicans*, y teniendo a *parapsilosis* y *tropicalis* como las más frecuentes, incluso en nuestro estudio *tropicalis* fue más frecuente que *albicans*.

En cuanto a la susceptibilidad a los antimicóticos fluconazol, Anfotericina b, voriconazol y flucitosina solo se encontraron dos cepas de *Cándida* con algún tipo de resistencia, un cultivo de catéter central para *C. albicans* con resistencia intermedia a

fluconazol y otro cultivo de catéter central positivo para *C. krusei* resistente a fluconazol y sensibilidad intermedia a flucitosina, por lo que se podría concluir que hay una sensibilidad del 100% a los antimicóticos Anfotericina b y voriconazol, una sensibilidad a la flucitosina del 98.3% y 96.6% al fluconazol. Por lo tanto cualquiera de estos antimicóticos continúa siendo una alternativa adecuada como tratamiento empírico cuando se sospecha este tipo de infecciones.

Se ha reportado en estudios recientes, el aumento de la prevalencia de *Cándida no albicans*, encontrando a *C. parapsilosis* como la principal emergente, sin embargo en este trabajo se reporto en un 21.6% ocupando un tercer lugar de los cultivos positivos por debajo de *C. tropicalis* que incluso fue la primera en aislamientos con un 38.3%. El servicio con mayor aislamiento fue Medicina Interna y la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, que al igual que otros estudios es uno de los servicio de mayor prevalencia de *Cándida parapsilosis*. Esto debido a que se relaciona con la utilización de catéter venoso central, el mal manejo de estos, así como contaminación de soluciones de perfusión y mal manejo de la nutrición parenteral. Todo esto por la afinidad que tiene esta levadura por los materiales sintéticos.^{1, 6, 13} Esto indicaría fallas en las medidas de control de la infección nosocomial.³³ En el resto de los servicios la prevalencia fue baja.

En la literatura refiere que *Cándida parapsilosis* se presenta con mayor prevalencia en el servicio de Oncología Pediátrica,¹ en este trabajo no hubo aislamientos en dicho servicio. El servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora, reportan 3 aislamientos para *C. tropicalis* y 1 para *C. albicans*.

Cándida tropicalis en nuestro estudio se presentó en un 38.3%, en primer lugar de frecuencias entre las *Cándidas no albicans*, el cual coincide con otros estudios realizados en el país y América Latina.^{6,33} Los servicios afectados de mayor frecuencia fueron Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos e infectología. Hay reportes que coincidiendo con nuestros hallazgos, se ha observado mayor frecuencia en muestras que provienen de pacientes oncohematológicos, secundario a que el pasaje de esta especie al torrente circulatorio se encuentra favorecido por la colonización de la mucosa del tracto gastrointestinal, por la mucositis resultante de una quimioterapia antineoplásica intensa y por la supresión de la flora bacteriana ocasionada por antibioticoterapia.²⁵

Cándida famata, se reporta en la literatura de América Latina como una especie emergente de importancia, donde es más frecuente que *Cándida krusei* y *Cándida guilliermondii*; a diferencia de lo que ocurre en América del Norte³³. En nuestro estudio, para *C. Krusei* se presentó una prevalencia de 3.3% con 2 cultivos positivos, encontrándose estos en el servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos e infectología. No aislamos ni *C. famata* ni *guilliermondii*.

Al contrario de estudio realizados en América del Norte, donde *Cándida glabrata* es la segunda especie asociada a candidemias³³, en nuestro estudio solo se aisló en 2 cultivos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con una prevalencia de 3.3%. Estudios en América Latina coinciden con el nuestro, y muestran una prevalencia baja, en uno de ellos solo causó el 2.64% de las candidemias.³³

Los enfermos críticos ingresados en las áreas de Medicina Intensiva sufren procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, lo que les convierte en especialmente

vulnerables a las infecciones oportunistas, como candidemia a partir de los 14 días de estancia. En un estudio suizo la incidencia de candidemia en Unidad de Cuidados Intensivos fue de 7 veces mayor que el resto del hospital.⁷ En nuestro estudio, la permanencia en el servicio de terapia intensiva y su relación con los días de estancia intrahospitalaria entre los días 16 a 30 y el reporte positivo para *Cándida spp.* lo encontramos en 45% de los 60 revisados, es por mucho el servicio con mayor riesgo de aislamiento de *Cándida*. Similar a lo que reporta la literatura.

En este estudio, la distribución de *Cándida* aisladas por edad, según la clasificación de las etapas de la niñez por la OMS, en donde, el mayor porcentaje se encontró en lactantes que comprende de 30 días a 2 años con el 31.6%, y en segundo lugar la etapa escolar que comprende de 6-10 años de edad, con un 25%. No se encuentra literatura donde refiere que el lactante tenga mayor susceptibilidad para infección por este germen.

De los 60 expedientes revisados, se reporta que 18 de ellos fueron trasladados a otro servicio después 72 horas de estancia intrahospitalaria, secundario a deterioro clínico.

Un 70% de los 60 pacientes, recibió tratamiento antimicótico. De ellos el tratamiento antimicótico de inicio fue el fluconazol en el 88% de los casos y Anfotericina B en el 12% de los casos.

A 15 de estos pacientes se les administro un segundo esquema de antimicótico. Los antimicóticos administrados fueron: anfotericina B a 8 pacientes; caspofungina a 5 pacientes; y fluconazol a 2.

Las guías de Candidiasis IDSA 2009, refieren que la terapia antimicótica deberá iniciarse dentro de las 24 horas siguientes a obtener un resultado positivo en el cultivo de sangre para detectarla. Así como que se deberán realizar cultivos de seguimiento en todos los pacientes que tenían candidemia para asegurar su erradicación.²¹ En nuestro estudio no se reviso dentro de las variables, si existía algún cultivo de seguimiento. Y al revisar los expedientes no se verifico si existía indicación o notas clínicas que confirmaran la negatividad de los cultivo.

El tratamiento de elección en los pacientes con candidemia no neutropénicos es el fluconazol para enfermedad leve; equinocandina para los casos de moderado a severo; y como alternativa Anfotericina B.²¹

El tratamiento para pacientes con candidemia neutropénicos es equinocandina o anfotericina B; el fluconazol es una alternativa si hay enfermedad menos crítica y no se ha utilizado algún azol recientemente. En la candidiasis invasiva con pacientes neutropénicos, el tratamiento empírico es la Anfotericina B.²¹

El tratamiento para la candidiasis neonatal, con candidiasis diseminada es Anfotericina B.²¹

Existen factores de riesgo común a todas las candidemias: en este trabajo se encontró que más del 50% de los pacientes presentaban algunas de las siguientes variables: la administración de esteroides sistémicos, el uso de aminas; la presencia de catéter venoso central, múltiples venopunciones periférica; o algún procedimiento quirúrgico. Solo 4 pacientes contaban con un diagnóstico de Neoplasia. El 91.6% de los pacientes recibió tratamiento antimicrobiano de amplio espectro previo al diagnóstico de Candidemia. La

utilización de antibiótico de amplio espectro se ha documentado como factor de riesgo importante en el desarrollo de candidemia.^{1, 6, 7, 12, 30}

Las candidemia se asocian con mayor frecuencia a asistencia respiratoria mecánica y nutrición parenteral.³⁰ Variables que no fueron consideradas en este estudio, limitante importante para el análisis de los factores de riesgo.

Y otro factor de riesgo que se menciona en la literatura es la estancia intrahospitalaria prolongada con más de 14 días.⁷ El rango de estancia hospitalaria al día de presentar la infección nosocomial va de 8 días a 180 días. Donde el promedio se encontraba entre los 16 a 30 días, con un 50%.

Nuestro estudio tiene potenciales limitaciones.

La realización del presente estudio puede contribuir a implementar en los servicios las medidas de vigilancia para primero, establecer la sospecha diagnóstica, iniciar el tratamiento empírico encaminado conociendo la flora local del servicio y de ser posible hacer un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno orientado por los resultados específicos.

Conclusiones

Cándida spp., es un ejemplo claro de organismos cuya frecuencia ha aumentado de manera importante en muchos hospitales de tercer nivel durante los últimos 20 años pero sobre toda en la última década, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo como enfermedades graves, estancia hospitalaria prolongada, utilización de antibióticos de amplio espectro, inmunosuprimidos, etc. En este estudio, observamos frecuencia tan elevada como el 30.7% de todas las infecciones nosocomiales y muestra un incremento en cuanto a los hallazgos en estudios previos en nuestro hospital, algo semejante ha sido informado recientemente por otros investigadores mexicanos.⁸

El género *Cándida* predomina sobre otros hongos de origen hospitalario como *Aspergillus* y *rhizopus*, y dentro de este, la especie *C. albicans* es la más aislada. Sin embargo a nivel mundial se reporta un incremento de las especies no *albicans*, como es el caso en nuestro hospital donde incluso, *C. tropicalis* superó en número de aislamientos a *C. albicans*. Algunas de estas especies tienen resistencia genética aun sin haber estado expuesta a algún antimicótico, lo que justifica la necesidad de la utilización de medios diferenciales para la rápida identificación a nivel de especie, que puede acelerar el diagnóstico y favorecer un tratamiento precoz y apropiado.¹⁹ La especie de *cándida no albicans* más frecuente reportada en la literatura es *Cándida parapsilosis*.

En nuestro estudio como ya mencionamos la *Cándida* más frecuente fue *C. tropicalis*, pero el segundo lugar lo ocupa *C. albicans*, tercero *C. parapsilosis*, siendo en orden descendente las siguientes especies *C. lusitaniae*, *glabrata* y *krusei*.

El servicio con más aislamientos para *Cándida spp* fue Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; siguiendo en orden de frecuencia Infectología, Medicina Interna, Oncología, Neonatología y Cirugía.

Factores asociados o de riesgo encontrados fueron la presencia de catéteres por largo tiempo, uso de antibióticos de amplio espectro, estancias prolongadas en los diferentes servicios, múltiples invasiones, cirugías practicadas, la utilización de esteroides o aminas; y presentar neoplasias.

La emergencia de estas infecciones fúngicas sistémicas en el ámbito hospitalario aumenta la morbimortalidad, y han generado un grave problema sanitario debido a su alto coste social y económico.³³

El incremento de la incidencia de aislamientos de *Cándida no albicans* deberá invitarnos a la reflexión en el momento de instaurar un tratamiento antifúngico empírico, hacernos pensar en el riesgo que corren ciertos pacientes, por ejemplo los tratados previamente con azoles, de ser portadores de alguna de las cepas de las especies en cuestión, que pudieran ser genéticamente resistentes a este grupo de antimicóticos y por tanto la orientación diagnóstica con cultivo debe de ser el principal indicador para la terapéutica más orientada. Además debemos de llevar un control estricto de los catéteres intravasculares, sobre todo en enfermos que reciben nutrición parenteral, ya que esto representa uno de los principales factores de riesgo para la colonización y desarrollo de infección por hongos.⁷

En nuestro estudio se investigó la susceptibilidad a los antimicóticos fluconazol, anfotericina b, voriconazol y flucitosisina en los diferentes cultivos donde se aisló cepas de *Cándida* en los distintos servicios del HIES, encontrándose dos cultivos de catéter central, uno positivo para *C. albicans* con sensibilidad intermedia a fluconazol solamente y otro cultivo de

catéter central positivo para *C. krusei* con resistencia a fluconazol y sensibilidad intermedia a flucitosina, por lo que se podría concluir que de los 60 expedientes revisados, el 100% de los cultivos son sensibles a anfotericina b y voriconazol, 98.3% de estos cultivos son sensibles a flucitosina y 96.6% son sensibles a fluconazol, por lo que se concluye que estos antimicóticos podrían usarse aún como terapia empírica en nuestro hospital, por la baja incidencia de resistencias a antimicóticos y por lo escaso del aislamiento de cepas resistentes genéticamente como *Krusei*, cuando se sospeche una infección por hongos.

El método diagnóstico de la infección hematógena es el hemocultivo cuyo resultado ayuda a dirigir acertadamente el tratamiento.⁸ Los medios cromogénicos diferenciales ofrecen la gran ventaja de poder aislar e identificar presuntivamente las levaduras de una muestra con flora polifúngica, siempre que cada una de las distintas especies posea una actividad enzimática característica que ofrezca distintas tonalidades de color al actuar sobre los sustratos cromogénicos del medio. Según algunas publicaciones los medios cromogénicos, y especialmente el medio CHROMagar *Cándida* son útiles para la identificación de las especies de *Cándida* más habituales en muestras clínicas: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*., no ofreciendo resultados definitivos para *C. parapsilosis*.¹⁹

El control de las infecciones fúngicas sistémicas de origen hospitalario requiere, además de establecimiento de medidas de control tendientes a reducir su número, el conocimiento de los microorganismos patógenos hospitalarios y su sensibilidad frente a drogas antifúngicas con el fin de lograr una disminución de las tasas de morbimortalidad.

Bibliografía

1. Reséndiz SJ, Morales AJ. Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida sp.* en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 2007; 64: 91-98.
2. Huerta RJ, Montoya GE, Barragán JR, Cazarez GL. Sepsis de etiología mixta con aislamiento de *Shewanella putrefaciens*. Reporte de un caso. Rev Mex Pediatr 2008;75(5):228-230.
3. Montoya GE, Huerta RJ, Cazarez GL, Barragán JR. Conducta terapéutica en un lactante con sepsis y endocarditis de etiología bacteriana y micótica. Rev Mex Pediatr 2008; 75(5):110-113.
4. Bidart HT. Rol de voriconazol y caspofungina en terapia antifúngica. Rev Chil Infect 2004; 21(supl 1):S13-S19.
5. Castaño I, Cormack B, De las Penas A. Virulencia del hongo patógeno oportunista *Candida glabrata*. Rev Latinoam Microbiol 2006;48(2):66-69.
6. Mujica MT, Finguelievich JL, Jewtuchowicz V, Iovannitti CA. Prevalencia de *Candida albicans* y *Candida no albicans* en diferentes muestras clínicas. Período 1999-2001. Revista Argentina de Microbiología 2004; 36:107-112.
7. Galvan B, Mariscal F. Epidemiología de la candidemia en UCI. Rev Iberoam Micol 2006;23:12-15.
8. Sifuentes OJ, Guerrero AM, Ponce de León GA, Guerrero AM. Tendencia de las bacteriemias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. 1981-1992. Gac Med Mex 2001;137:191-202.

9. Borrel SN. Nuevos Antifúngicos: Equinocandinas. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca. En línea, disponible en: www.seimc.org/control/revi_mico/caspofun.htm
10. Ramos JT, Ruiz J. Candidiasis. Pag 45-51. En línea, disponible en:
11. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: The Newest Class of Antifungals. *Ann of Pharmacother* 2009;43:1647-57.
12. Castillo A, Montijano AM. Endocarditis por *Candida parapsilosis* tras antibioterapia prolongada. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49(4):209-12.
13. Moisés J, Calls J, Ara J, Pérez L, García S, Bergada E, López-Pedret E, Revert L, Darnell A. Sepsis por *Candida parapsilosis* en un paciente con hemodiálisis. *Nefrología* 1998;18(4):330-32.
14. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes A, Thompson L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-29.
15. Sobel JD, Revankar SG. Echinocandins-FirstChoice or first-line therapy for invasive candidiasis? *N Engl J Med* 2007;356(24):2525-26.
16. Manzoni P, Stolfi I, Pugin L, Decembrino L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356(24):2483-95.
17. Gatica JL, Goic I, Martinez MA, Reid I, Cespedes P, Arias MC, Ovalle A, Muster H. Utilidad del agar cromocandida para el diagnostico diferencial de *Candida spp* aisladas de muestras vaginales. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(4):300-304.

18. Martin E, Canton E, Espinel A. Otros métodos para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos. Revista Iberoamericana de Micología 2001. En línea, disponible en: www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo16.pdf
19. Ruiz A, García P, Puerto JL, Marin P, Saldarreaga A, Moya P. Evaluación de un nuevo medio CROMagar Candida para la identificación presuntiva de levaduras. Rev Diagn Biol 2003;52(1):1-5. En línea, disponible en: scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext
20. De la Parte MA, Mendoza M, Brito A. Identificación de especies de levadura del genero *Candida* provenientes de pacientes con vulvovaginitis. VITAE (Academia Biomédica Digital) 2006;27:1-6. En línea, disponible en: www.bioline.org.br/request?va06014
21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky L, Reboli A, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Candidiasis 2009 Guidelines IDSA.
22. Jaramillo AE, Martínez E, Tenorio I, Arroyo S, Moncada D, Arenas R. Prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida sp* distribución de levadura aisladas de pacientes internados en el hospital de segundo nivel de la ciudad de México. Dermatología Rev Mex 2009;53(1):3-6.
23. Vázquez O, Campos T. Candidemia. Acta Pediatr Mex 2006;27(1):30-35.
24. Castro C, Martin E. Diagnostico de la infección fúngica por levaduras del género: *Candida dubliniensis*. Control Calidad SEIMC 2004:1-10, En línea, disponible en: www.seimc.org/control/revi_mico/pdf/Cdublinien.pdf

25. Manzano P, Méndez LJ, Hernández F, López R. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. *Gac Med Mex* 2008;144(1):23-26.
26. Sanabria R, Samudio M, Laspina F, Ortellado de Canese J, Arbizu G, Lanconi M, Rodríguez H. Identificación de *especies de Candida* aisladas de pacientes ambulatorios, hospitalizados, e inmunocomprometidos en Paraguay. *Mem. Investig. Cienc. Salud* 2006;4(2):45-49.
27. Fica AC. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. III parte: Anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas. *Rev Chil Infect* 2004;21(4):317-326.
28. Aguilar EM, García LB, Hernández TI, Rosas RMT. Las infecciones nosocomiales: registrar para prevenir. *Rev Enferm IMSS* 2004;12(2):89-92.
29. Bustos OR, Acuna ME. Infecciones por *Candida* en neonatología. *Rev Chil Pediatr* 2006 [online]; 77(3):1-6.
30. Pooli L, Nocetti FM, Pereda R, Rial MJ, Califano G. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: Identificación de factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(5):393-398.
31. Duarte A, Márquez A, Araujo C, Pérez C. Modalidades de la prueba de tubo germinativo. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 2009;29:66-68.
32. Roig AT. Infección por especies de *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales. [online], En línea. Disponible en: www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol180_3_08/ped11308.pdf

33. Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Cordoba S, Canteros CE, Saporiti A. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la Republica Argentina. Revista Argentina de Microbiología 2005; 37:189-195.
34. Rodea RH, López RS, Aristi UG, Athie GC, Pérez TE. Sepsis abdominal por necrosis y perforación gástrica por *Candida spp.*: a propósito de un caso. Cirujano General 2009; 31(1):56-61.
35. Larregina A, Bartoletti B, Romano H, Paniccia L, Polin N. Candidiasis hepatoesplénica en un paciente con leucemia mieloide aguda. Revista Argentina de Microbiología 2004; 36:28-30.