

2
2ej 11221



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**“INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS
POR CANDIDA ALBICANS Y
NO ALBICANS”**

AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL



T E S I S

Que para obtener el título de:
ESPECIALIDAD DE PATOLOGO CLINICO

P r e s e n t a :

Dr. Luis Carlos Moreno López

Aesor: Dr. Arturo Manlio Terres Speziale



1990
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

CONTENIDO

1.	INTRODUCCION -----	1
2.	OBJETIVOS -----	2
3.	HIPOTESIS -----	2
4.	CANDIDA	
4.1.	GENERALIDADES. MICROBIOLOGIA -----	3
4.2.	MORFOLOGIA E IDENTIFICACION -----	5
4.3.	PATOGENIA -----	7
4.4.	MANIFESTACIONES CLINICAS -----	9
4.5.	DIAGNOSTICO -----	12
4.6.	IDENTIFICACION POR TAXONOMIA -----	15
4.7.	TRATAMIENTO -----	20
5.	MATERIAL Y METODOS -----	22
6.	RESULTADOS -----	23
7.	DISCUSION Y CONCLUSIONES -----	27
8.	BIBLIOGRAFIA -----	32

1. INTRODUCCION

En un estudio previo realizado en 1982-1983 (1), en el Hospital Americano Británico Cowdray, se reportó que las levaduras representaron el 3.4 % de un total de 1,040 aislamientos realizados en pacientes hospitalizados a lo largo de 12 meses, lo que equivale a un promedio de tres cultivos positivos por mes. En ese estudio se encontró que la mayor parte de los cultivos con levaduras eran del tracto respiratorio y de los urocultivos, sin embargo, no se realizó la diferenciación entre las especies de *Cándida*. En éste trabajo se hace una comparación entre las infecciones por *Cándida albicans* contra las ocasionadas por las especies no *albicans* ocurridas en este hospital durante un período de diez meses.

2. OBJETIVOS

- + Observar las diferencias entre las especies de *Cándida albicans* contra las no *albicans*.
- + Conocer la frecuencia de infecciones candidiásicas relacionadas al sexo, edad así como predominio del sitio de obtención del espécimen.
- + Establecer relaciones entre el uso de antibióticos y la infección por *Cándida*.

3. HIPOTESIS

"Las infecciones por *Cándida albicans* tienen una mayor frecuencia que las infecciones por otras especies de *Cándidas*".

"*Cándida albicans* ocasiona una mayor morbilidad que las otras especies de *Cándidas*".

4. CANDIDA

4.1. MICROBIOLOGIA. ANTECEDENTES.

El género Cándida está formado por levaduras filamentosas y saprófitas de piel y mucosas cuyo papel patógeno oportunista en el humano se encuentra bien establecido. (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Sus características son:

Forma-División : Fungi Imperfecti

Forma-Clase : Blastomicetos

Género : Cándida

Especies : albicans, no albicans

La candidiásis puede manifestarse como infección localizada, diseminada o sistémica, que afecta sobre todo a pacientes con factores predisponentes como : inmunodeprimidos (SIDA), neoplasias, diabétes, tratamiento agresivo con corticoides, fármacos citostáticos o antibióticos de amplio espectro, catéteres venosos permanentes o sondas urinarias. Además, Cándida puede provocar invasión focal profunda en diversas localizaciones, incluyendo vejiga, peritoneo y esófago. (1,2,3,24)

El género *Cándida*, denominado anteriormente *Monilia* u *Oidium* está formado por levaduras filamentosas y saprófitas de la piel y de las mucosas cuyo papel patógeno oportunista en el humano está bien establecido. *Cándida* es un hongo dimórfico; en la superficie de los medios sólidos rícos, crece como levaduras gemantes ovales, pero cuando lo hace en la profundidad del medio, puede formar hifas. En los tejidos infectados puede encontrarse característicamente en ambas formas. Algunas hifas, pseudohifas, presentan constricciones y cuando se hallan unidas por los extremos adquieren la forma de "salchichas". (1, 2, 3)

Además de la especie *albicans* existen otras especies de *Cándidas* (2, 3, 4, 7, 8, 9) que se caracterizan por no germinar en el suero humano incubado por tres horas a 37°C, destacan :

- | | | |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| <i>C. tropicalis</i> | <i>C. pseudotropicalis</i> | <i>C. albidus</i> |
| <i>C. parapsilosis</i> | <i>C. krusei</i> | <i>C. lusitaneae</i> |
| <i>C. guilliermondi</i> | <i>C. parakrussei</i> | |

Existe otra especie que es similar morfológicamente a *C. albicans* y también germina en el suero humano, se trata de *Cándida stellatoidea*, pero difiere por no asimilar la sacarosa.

La adecuada taxonomía de las diversas especies de *Cándida* se puede llevar a cabo en base a la morfología de las colonias,

reacciones de fermentación bioquímica (auxanogramas) y serotipificación.

Existen otras levaduras de importancia clínica que tampoco filantan en el suero y cuya morfología las hace susceptibles de ser confundidas con *Cándidas*, entre ellas se puede mencionar a:

Cryptococcus sp

Torulopsis sp

Monilia sp

Rhodotorula sp

4.2. MORFOLOGIA E IDENTIFICACION

Basandose en la morfología de las colonias, en las reacciones de fermentación y de serología, han podido distinguirse varias especies de *Cándida* de importancia médica. De entre éstas, *C. albicans* es la que más frecuentemente causa enfermedad en el hombre; otras especies aisladas con menor frecuencia de lesiones humanas son: *C. krusei*, *C. parakrussei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*. (3).

Cándida albicans crece fácilmente en los medios habituales a la temperatura ambiente o a 37 °C. En los cultivos en medios sólidos, las colonias recientes se asemejan a las bacterianas, son lisas y cremosas; las colonias viejas son grandes y aparecen hinchadas y rugosas. El cultivo en agua con harina de maíz estimula la formación de esporas características rodeadas de

gruesas paredes (clamidosporas), que distinguen a *C. albicans* de las otras especies de *Cándidas*.

En frotis hechos a partir de exudados, *Cándida* aparece como una levadura grampositiva oval y gemante, que mide de 2-3 x 4-6 μ m; también en forma de células alargadas formando hifas grampositivas. En medio de Sabouraud glucosado, incubado a la temperatura de laboratorio, se desarrollan colonias blandas, color crema que tienen olor a levaduras. El crecimiento superficial está formado por células ovales y gemantes, en tanto que el crecimiento sumergido está formado por pseudomicelios, compuestos de células largas adheridas unas a otras que forman blastosporas en los nodos y clamidosporas terminalmente.

C. albicans fermenta la glucosa y la maltosa produciendo ácido y gas, produce ácido de la sacarosa y no ataca a la lactosa, la fermentación de carbohidratos, junto con las características de las colonias y morfología, diferencian a *C. albicans* de otras especies de *Cándida*, las cuales ocasionalmente forman también parte de la flora normal humana, pero rara vez están relacionados con un proceso patógeno (2).

4.3. PATOGENIA

C. albicans reside normalmente en las mucosas, muchas veces se ha cultivado de la boca y de las heces de personas. Las cifras de cultivos positivos a partir de heces según varios estudios, varían entre el 14 al 19 %. En pacientes debilitados o inmunodeprimidos el hongo suele producir placas blanquecinas en la mucosa oral y da lugar a una ligera reacción inflamatoria en los tejidos adyacentes. A veces la candidiasis crónica de la mucosa bucal induce a alteraciones hipoplásicas crónicas que semejan leucoplasia. En el embarazo y en la diabetes, *C. albicans* frecuentemente causa infección superficial moderada de la vagina. (2) Es probable que el elevado contenido de glucógeno de la mucosa vaginal durante el embarazo y la glucosuria de la diabetes, favorezcan su desarrollo.

Aunque *Cándida* se multiplica excepcionalmente en el intestino grueso y en la boca cuando los antibióticos suprimen la flora bacteriana normal, la verdadera infección rara vez acompaña a esta multiplicación, la esofagitis membranosa es probablemente la infección por *Cándida* mejor definida del tubo digestivo.

Por lo general *Cándida* se introduce directamente a la corriente sanguínea por catéteres endovenosos e inyecciones de narcóticos, pero también puede desarrollarse septicemia por *Cándida* a partir de quemaduras o heridas infectadas.

Aunque el riñón y el cerebro son los que soportan el mayor embate de la infección por vía hematológica, también pueden encontrarse lesiones en tiroides, miocardio, endocardio, páncreas, glándulas suprarrenales, hígado y articulaciones. Las lesiones viscerales consisten en ganglios granulomatosos o abscesos que contienen tanto micelios como células levaduriformes. En raras ocasiones, las masas de hongos, actúan como "Pelotillas de hongos" en la pelvícula renal y obstruyen el uretero; más comúnmente *C. albicans* causa cistitis en pacientes con catéteres uretrales a permanencia.

La endocarditis producida por *Cándida* es poco frecuente pero puede observarse sobre todo en individuos adictos a drogas, las especies aisladas más frecuentes son *C. parapsilosis*. (5).

En niños con hipotiroidismo congénito se observa una sorprendente susceptibilidad a la candidiasis de la piel y de las uñas. Se produce extensas candidiasis cutánea en niños con aglobulinemia gamma de tipo Suizo (alinfocitosis). La candidiasis mucocutánea crónica se observa también en pacientes con enfermedades o terapia que depriman la inmunidad celular mediada por linfocitos T. (1,2,3).

La invasión de los tejidos bronquiales y pulmonares (candidiasis inmuno-pulmonar), generalmente es secundaria a la alteración bronquial crónica cuando se acompaña de dificultades para el

drenaje de secreciones, por ejemplo, carcinoma bronquial, bronquiectasia.

Las infecciones son también frecuentes en las áreas de la piel que están permanentemente húmedas y maceradas. Estas lesiones (candidiásis intertriginosas) son comunes en el perineo y en los pliegues inframamarios; así como en las manos de los individuos cuyas ocupaciones requieren tenerlas en inmersión prolongada.

4.4. MANIFESTACIONES CLINICAS

La infección mucocutánea no se acompaña de trastornos generales, la infección de las membranas mucosas conocida como algodoncillo (se presenta principalmente en niños y en pacientes inmunodeprimidos), da origen únicamente a placas blanquecinas y blandas adheridas en la mucosa bucal, amígdalas, carrillos, encías y lengua. Estas placas son fácilmente removibles y dejan una superficie enrojecida, están formadas fundamentalmente por pseudomicelios y epitelios descamados; la erosión de la mucosa es mínima. (1) Aunque la candidiásis en orofaringe generalmente permanece localizada, puede extenderse a cualquier parte, condicionando a un desenlace fatal. (11)

El crecimiento de *Cándida* en la saliva está aumentado por la glucosa, antibióticos y corticoesteroides; si bien por lo general se autolimita, el padecimiento puede hacerse crónico y propagarse

a otras infecciones mucosas o áreas intertriginosas en la región inguinal, fosa antecubital, regiones inframamarias, cicatriz umbilical y axilas, más frecuentemente en obesos y diabéticos. Estas áreas se vuelven rojas, húmedas y pueden desarrollar vesículas. (1,2.)

En genitales femeninos, la vulvovaginitis se parece al algodoncillo pero produce irritación, prurito intenso y flujo blanquocino espeso.

En la esofagitis por Cándida, el síntoma principal es la disfagia o el dolor en tórax. En algunos pacientes el dolor puede simular infarto al miocardio. Este síndrome debe tenerse en cuenta en las enfermedades mielo-proliferativas y durante uso prolongado de drogas inmunosupresoras y antibióticos. Los pacientes con candidiasis esofágica pueden no sufrir algodoncillo bucofaringeo, previo. (23)

Las infecciones a través de la corriente sanguínea se observan en etapas tardías de alguna enfermedad debilitante grave y parece ocurrir con mayor frecuencia en niños y adultos debilitados que reciben prolongada alimentación parenteral o tratamiento con antibióticos a través de catéteres endovenosos. Los signos clínicos serán de acuerdo al lugar de implantación.

En la candidiasis hepática, ha estado incrementándose el reconocimiento como una variante de candidiasis diseminada, en pacientes inmunocomprometidos, con tratamientos recientes con mielo-supresivos, uso de múltiples antibióticos de amplio espectro por más de 4 semanas, terapia reciente con corticoesteroides, neutropenia prolongada (por más de 2 semanas), colonización del tracto gastrointestinal. Generalmente los cultivos del hígado y/o bazo, y los hemocultivos dan resultados negativos siendo necesario la demostración histopatológica de Cándida, en especímenes de tejidos, para el diagnóstico definitivo. (15)

En la artritis por Cándida hay ocasiones en que la única manifestación es derrame intermitente de rodilla o con inflamación mínima (sobre todo con *C. krusei* y *C. parapsilosis*), aunque otras especies de Cándida generalmente causan un curso agudo con más síntomas. (6, 18)

La osteomielitis por Cándida se ha manifestado con cefalea y tortícolis dolorosa que pueden tener una duración de meses. Esta se ha visto sobre todo en niños, así como también en neonatos y prematuros con inmunodeficiencias o que están recibiendo nutrición parenteral. (16).

La meningitis por Cándida es una infección no común, generalmente asociada con candidiasis diseminada, como complicación de

procedimientos neurológicos (punción lumbar, trauma con penetración a cabeza). Se ha reportado un aumento en el número de casos de infecciones del SNC, sobre todo en pacientes con SIDA, los cuales se han reportado con absceso cerebral. (9, 25)

4.5. DIAGNOSTICO

Se basa principalmente en la búsqueda de los elementos micóticos en las lesiones por examen directo o por aislamiento de *Cándida*; por serología y pruebas de intradermoreacción, siendo estas últimas inespecíficas.

Las preparaciones húmedas muestran levaduras brotantes y generalmente hifas con brotes en puntos de constricción. Así un diagnóstico de presunción de candidiasis puede establecerse en general por la demostración microscópica de la existencia de abundantes levaduras e hifas en las lesiones, el diagnóstico se realiza con el aislamiento del organismo por cultivo.

Observación microscópica: los especímenes consisten en raspado de las lesiones superficiales, esputo, líquido biológico, mucosas y otros.

El examen de frotis teñidos (Tinción de Gram), es de importancia en las lesiones de las mucosas y de los líquidos biológicos; la presencia y/o abundancia de filamentos micelianos y levaduras

gemantes de *Cándida* tiene significado patológico. Las *Cándidas* se distinguen por ser levaduras de 2 a 4 micras ovaladas o redondas, gemantes, con pared delgada, acompañadas o no de filamentos formados por segmentos de largo variable, con extremidades redondeadas, que miden 3 a 5 micras de ancho.

En los focos inflamatorios cerrados, en el líquido pleural, líquido cefalorraquídeo o en la orina recolectada por técnica estéril, la presencia de *Cándida*, aun en número reducido, es patológica.

La investigación de *Cándida* en las escamas de piel o en las uñas tratadas con hidróxido de potasio (KOH), al 10 % es difícil.

La presencia de levaduras en el examen directo no es indicio para suspender los estudios ulteriores de identificación.

La determinación de mieloperoxidasa de los neutrófilos de sangre periférica ayuda también al diagnóstico de candidiasis, pues su deficiencia produce una reducida capacidad de los neutrófilos para destruir a *C. albicans* y bacterias catalasa-positivas durante la fagocitosis, sobre todo en pacientes inmunodeficientes o que están recibiendo alimentación parenteral, ya que parecen ser los de mayor riesgo. (16)

Medición de niveles de Zinc: cifras menores de 91 ± 14.2 $\mu\text{g}/\text{U}$ sugieren infección vaginal recurrente por influencia variada en

los mecanismos inmunológicos mediado por células (depresión de inmunidad celular, incluyendo hipersensibilidad de tipo retardado). (20)

En candidemia puede llegarse a ver *Cándida* en frotis de sangre periférica.

Se han observado en pacientes con sépsis clínicamente, formas de levaduras con monocitos y neutrófilos, en frotis de rutina de sangre periférica. (5)

Radiográficamente se reconoce la esofagítis por *Cándida* por signos característicos de regularidades mucosas, edema submucoso y ulceraciones. La endoscopia descubre una pseudomembrana friable de color blanca amarillenta a partir de la cual se obtiene *Cándida*. (5)

Un diagnóstico presuntivo puede hacerse en base a los hallazgos clínicos, y bioquímicos con la Fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico pirúvica, y bilirrubinas elevadas en sangre. (15)

Cultivo: todos los especímenes se cultivan en medio de Sabouraud glucosado (tanto a la temperatura del laboratorio como a 37°C), adicionado con antibacterianos. Este medio permite el aislamiento rápido de colonias blancas levaduriformes en 24 a 48 horas. (1,2,3)

Para las muestras cutáneas es mejor sembrar también en medio de Sabouraud con actidiona que inhibe el desarrollo de muchos saprófitos y permite diferenciar algunas especies de levaduras.

En efecto, mientras que *Cándida albicans* y *C. pseudotropicalis*, se desarrollan en presencia de actidiona, otras especies como *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, no se desarrollan.

4.6. IDENTIFICACION POR TAXONOMIA

En el medio de Sabouraud, las diferentes especies de *Cándida* producen al cabo de 24 a 48 horas estructura levaduriformes y su identificación diferencial es imposible. El género *Cándida* se caracteriza por la filamentación y producción de blastosporas. Ésta morfología es obtenida de los cultivos antiguos en medio de Sabouraud o el resembrarse en medio de papa-zanahoria-bilis de buey (P-Z-B). (3,4)

Identificación de *Candida albicans*.

- 1.- Producción de clamidosporas características en medio PZB. El cultivo obtenido en medio de Sabouraud es resembrado en medio de P-Z-B, o harina de maíz. (3) Se siembran en algunas estrías en el fondo del tubo y enseguida una estría longitudinal ligeramente profunda (conservada a la temperatura de laboratorio). A las 24 o 48 horas se toma fragmento de gelosa

de las zonas filamentosas desarrolladas ligeramente en profundidad, observando éste fragmento comprimido entre lámina y laminilla usando iluminación tenue en el microscopio. Las clamidosporas de *C. albicans* pueden ser terminales o laterales, redondas u ovaladas. Miden de 6 a 12 u de diámetro y tienen membranas gruesas. Son diferentes a las levaduras gemantes (blastosporas), las cuales no exceden de 3 a 4 u de diámetro y cuya membrana es delgada.

- 2.- Filamentación en suero. éste otro método se basa en la germinación rápida de las levaduras y la formación de filamentos en el suero humano o animal (0.5 ml. de suero más algunas gotas de suspensión de levaduras). De todas las especies de *Cándida* solo *C. albicans* y la especie vecina *C. stellatoidea* filamentan en 4 horas. (3,4,5)

Identificación de otras especies de *Cándida*.

Si las levaduras aisladas no producen clamidosporas, sera necesario el empleo de otras pruebas para la identificación de las especies. Para obtener un diagnóstico rápido se pueden efectuar estas pruebas del aislamiento de la levadura:

Sensibilidad a la actidiona utilizando medio de Sabouraud más actidiona 0.5 g%).

Reducción del tetrazolio (medio de Sabouraud mas 0.1 g% de trifeniltetrazolio).

Utilización de los azúcares (auxanograma del carbono).

Los resultados de éstas pruebas se obtienen en 24 a 48 hrs. y permiten diferenciar rápidamente las diferentes especies de *Cándida* en los especímenes.

Los métodos clásicos de fermentación en tubos de Ivan Hall o de Durham, usando medios peptonados líquidos al 1% a los cuales se agrega el azúcar respectivo, nos permiten obtener resultados antes de 20 días. Un nuevo procedimiento que utiliza el mismo medio pero gelosa al 6% en tubos ordinarios permite la lectura en 24 a 48 hrs.

La morfología de los cultivos en medio líquidos de Sabouraud o de moho de cerveza fue utilizado para clasificar las especies de *Cándida*; se sabe que ésta es una característica secundaria y de interés limitado. (1,2,3,4)

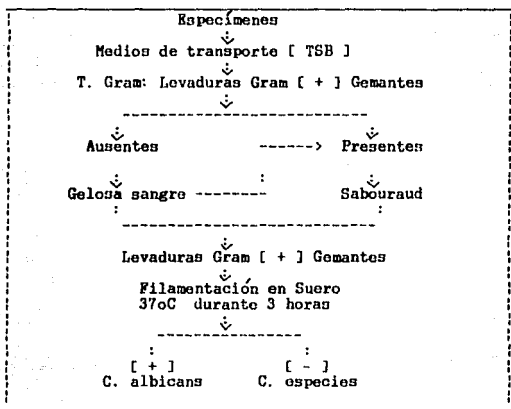
El medio de Nickerson y Mankouski; que es medio para clamidosporas, o el de gelosa de harina de maíz, pueden producir dichas clamidosporas, las colonias levaduriformes toman color negro castaño según las especies aisladas.

La detección de un antígeno, Mannan (un polisacárido de alto peso molecular constituyente mayor de la pared celular de *Cándida*) en candidiasis sistémica, puede ayudar a un diagnóstico temprano, por ser un método rápido, mediante ELISA, es más sensible y específico que las pruebas de anticuerpos por precipitación. Esta prueba utiliza inmunoglobulinas fraccionadas de suero hiperinmune lumoso o de conejo. (14).

Debido a que *Cándida* existe normalmente en las mucosas de numerosos sujetos sanos, la respuesta a la intradermoreacción, es positiva en más del 60 % de la población adulta, aumentando la proporción de la positividad al aumentar la edad. Se utiliza por tanto, como indicadora de inmunidad celular competente. (2,3,)

La identificación, en el Hospital ABC, de las especies de *Cándida* se resume en el Esquema 1.

ESQUEMA 1. IDENTIFICACION DE CANDIDA.



4.6. TRATAMIENTO

Los antibióticos piémicos son eficaces: la Nistatina, que es el mejor tratamiento para la candidiáis tanto bucal como vaginal en aplicaciones tópicas; se utiliza Nistatina en solución para la boca y comprimidos para la vagina. Para la candidiáis cutánea es útil la aplicación tópica de Nistatina en forma de ungüento, crema de Miconazol, Nizoral, loción de Anfotericina B, Tolnaftato, o solución de violeta de Genciana al 1%. La suspensión de Nistatina (V.O), al no absorberse resulta particularmente útil para la profiláxis del tubo digestivo sobre todo en la presentación en polvo de 100,000 U/ml, se recomienda los gargarismos y la deglución de la suspensión, también produce marcada mejoría en la esofagítis por Cándida. (8,11,19).

En candidemia se utiliza la Anfotericina B soluble a dosis de 0.5 a 1.2 mg/kg/día IV. En cada paciente se debiera valorar el riesgo contra el beneficio debido a los frecuentes efectos adversos del medicamento. Otro tratamiento utilizado es con 5-fluorocitosina por vía oral, a la dosis 150 mg/kg/día, desafortunadamente muchas cepas de Cándida hacen resistencia y hay que recurrir a Anfotericina B hasta una dosis total de 800 mg. (6,8)

El Ketoconazol es también útil como alternativa en Candidiasis sistémica a dosis de 200 mg 1 o 2 veces al día con las comidas

durante un promedio de 10 días, obteniéndose hasta 72% de remisiones. (24)

En la vaginitis candidiásica se ve mejor respuesta al tratamiento combinado de Nistatina y Clotrimazol (88%). (8,19)

Ultimamente se han dado tratamientos con dosis única de Tioconazol, a razón de 300 mg, para la vaginitis por *Candida albicans*, siendo éste muy práctico porque hay pacientes que no siguen su tratamiento completo, se obtiene hasta un 96.6% de curación sin recurrencias además de ser bien tolerado. (13).

Zinc: debido a que se le considera como un factor que interviene en la etiología de la candidiásis, debe agregarse a la dieta, particularmente en casos de pacientes con nutrición parenteral, como suplemento, se evitan así las recurrencias. (20)

Para el tratamiento de la candidiásis en el paciente con trasplante, se emplea empíricamente Anfotericina B a dosis de 0.3 mg/kg/día, y si el diagnóstico se confirma por el laboratorio, la dosis es de 1 mg/kg/día, sobre todo en pacientes que están recibiendo inmunosupresión con Ciclosporina.

Leucoferesis: la transfusión de granulocitos (mieloperoxidasas) ofrece una terapéutica adicional en pacientes severamente granulocitopénicos. (10)

En los pacientes con catéter a permanencia, puede eliminarse la cistítis por *Cándida* mediante irrigaciones vesicales con 50 mg. de Anfotericina B por litro. (8,11,19)

5. MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

Para la realización del presente estudio se revisaron retrospectivamente los archivos de Bacteriología del Laboratorio Clínico, del Departamento de Infecciones Hospitalarias y el Archivo Clínico del Hospital. Se seleccionaron todos los cultivos con aislamientos de *Cándida* de pacientes hospitalizados durante los últimos 10 meses de 1988. Se excluyeron todos los cultivos que fueron hechos por duplicado y todos los resultados de cultivos realizados a pacientes externos.

Las variables investigadas fueron: edad, sexo, sitio de obtención del espécimen, predominio de una especie sobre la otra (*albicans* vs no *albicans*), así como también los diagnósticos de base, fiebre, leucocitosis, linfocitopenia y uso de antibióticos. Ordenamos los datos en base a dos grandes grupos: *C. albicans* y *C. no albicans* (*Cándida* sp.).

Realizamos un análisis bioestadístico para variables ordinales discontinuas.

 6. RESULTADOS

PACIENTES : Durante los últimos diez meses de 1988 hubo 60 aislamientos de *Cándida* en especímenes de pacientes hospitalizados, los cuales predominaron en individuos del sexo femenino de más de 30 años de edad [TABLA I Y II]

TABLA I: FRECUENCIA DE INFECCION POR CANDIDAS SEGUN SEXO. (n=60)

SEXO	C. albicans	<i>Cándida</i> sp	TOTAL
MASCULINO	34	8	42
FEMENINO	53	5	58
TOTAL	87	13	100 %

[Fem vs Masc : C.alb.: $X^2=25$, $FE=43.5$, $GL=1$, $p<0.05$]

TABLA II : INFECCION DE CANDIDAS SEGUN EDAD (n=60)

EDAD	C. albicans	<i>Candida</i> sp	TOTAL
< 3a DECADA	20	5	25
> 3a DECADA	67	8	75
TOTAL	87	13	100 %

[$X^2=25$, $FE=50$, $GL=1$, $p < 0.0001$]

FACTORES PREDISPONENTES :

En 26 pacientes (43 % de los casos) hubo padecimientos crónicos dentro de sus diagnósticos de base (TABLA III).

TABLA III : FACTORES PREDISPONENTES DE CANDIDIASIS

Factores Predisponentes	No. de Casos
Diabetes Mellitus	9
Respiratorio Crónico	6
Renales Crónico	4
Digestivo Crónico	4
SIDA	2
Neoplasias	1

En el 85 % de los pacientes se encontraron diagnósticos médicos y en el 25 % hubo diagnósticos quirúrgicos, en el 13 % se establecieron diagnósticos médico-quirúrgicos simultáneamente .

En el laboratorio se documentaron cuadros infecciosos asociados en 13 pacientes (22 %) TABLA IV.

TABLA IV : INFECCIONES ASOCIADAS CON CANDIDIASIS

Neumonía	5 casos
Infección urinaria	3 casos
Sepsis	2 casos
Absceso subfrénico	2 casos
Aracnoiditis	1 caso

USO DE ANTIBIOTICOS : el 100 % de los pacientes los recibio durante su evolución predominando los Betalactámicos y los Aminoglicósidos .

AISLAMIENTOS : El 87 % correspondio a C.albicans la cual se encontró predominantemente en el tracto respiratorio seguido por urocultivos, abscesos, heridas y genitales. No se encontró diferencia significativa en los sitios de aislamiento de las especies no albicans. 1 hemocultivo fue positivo (2%) en cada especie TABLA III.

TABLA V : AISLAMIENTOS DE CANDIDAS POR ESPECIMENES (n=60)

ESPECIMEN	C. albicans	Candida sp	TOTAL
EXPECTORACIONES	37	5	42
UROCULTIVOS	15	2	17
ABSCEOS Y HERIDAS	9	2	11
GENITALES	9	2	11
LIQUIDOS ORGANICOS	8	0	8
COPROCULTIVOS	7	0	7
HEMOCULTIVOS	2	2	4
TOTAL	87	13	100 %

(C.alb. vs C.sp : $\chi^2=55$, $FE=50$, $GL=8$, $p < 0.0001$)

FIEBRE : 93 % de los pacientes con infección por *Cándida albicans* curso con hipertermia, mientras que sólo se presento en el 66 % de los que tuvieron *Cándida sp* ($p < 0.05$). TABLA VI

LEUCOCITOSIS : 91 % de los pacientes con *C.albicans* tuvieron leucocitosis > 15,000 mientras que solo se encontró en el 86 % de los que tuvieron *Cándida sp* (p=ns). TABLA VI

LINFOCITOPENIA: El 21 % de los pacientes con *Cándida albicans* tuvo menos de 1,500 linfocitos / mm³ mientras que el 29 % de los que tuvieron *Cándida sp.* estuvieron dentro de ésta categoría (p=ns). TABLA VI

TABLA VI : MANIFESTACIONES CLINICAS EN CANDIDIASIS (n=60)

DATO	<i>C. albicans</i>	<i>Candida sp.</i>	X ²	FK	GL	p
FIEBRE	93	66	4.5	80	1	< 0.05
LEUCOCITOSIS > 15,000/mm ³	91	86	0.14	88.5	1	ns
LINFOCITOPENIA < 1,500 / mm ³	21	29	1.28	25	1	ns

MORTALIDAD : No se registro ninguna defunción durante el estudio
Se documentaron dos casos de Candidemia correspondiendo uno a *C. albicans* y otro a *Cándida sp.*

7. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los recientes desarrollos médico-tecnológicos, dentro de los que vale la pena destacar al uso de antibióticos de amplio espectro, drogas inmunodepresoras, nutrición parenteral, cirugías extensas, salas de terapia intensiva, radioterapia, catéteres y prótesis de permanencia, aunados a la atención de pacientes de edades extremas, diabéticos, oncológicos, trasplantados más el surgimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, entre otros factores han dado como resultado un cambio significativo en la epidemiología de las infecciones intrahospitalarias (6,10,11,12). En la actualidad observamos un mayor número de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes, anaerobios, parásitos y hongos oportunistas.

Como mencionamos previamente, en el Hospital ABC en el periodo 1982-83 aislamos un promedio de 3 cultivos con levaduras por mes. En la actualidad (cinco años más tarde), existe un total de 60 pacientes con cultivos positivos para levaduras en un lapso de 10 meses, lo que representa un promedio de 6 casos por mes. Esto significa que en nuestro medio, en cinco años, el número de casos de infecciones intrahospitalarias por levaduras se ha duplicado.

Normalmente el cuerpo humano se encuentra colonizado por una flora saprofítica de levaduras, sobre todo a nivel del tubo digestivo, la cual puede ser punto de partida de infecciones sistémicas por hongos a través de mecanismos diversos. (12,13,14,15)

a) Aumento de disponibilidad de glucosa en los tejidos :

- Diabétes Mellitus
- Embarazo
- Nutrición Parenteral
- Glucocorticoides

b) Cambios en la presión de selección de floras saprofíticas :

- Abuso de antibióticos de amplio espectro

c) Cambios en Inflamación e Inmunidad :

- Celular : Linfocitopenia (SIDA)
- Fagocitosis : Granulocitopenia , Deficiencia de peroxidasas
- Corticoides , Citotóxicos e inmunosupresores
- Deficiencia de Zinc .

El aumento en la frecuencia de las micosis oportunistas, hace indispensable la identificación de la candidiasis en forma rápida y confiable para lo cual hay que partir de los datos clínicos . Los resultados de éste estudio indican que el prototipo de paciente con candidiasis sería:

Paciente del sexo femenino [$p < 0.05$] mayor de 30 años [$p < 0.001$] con padecimiento crónico subyacente [42 %] (v.gr. Diabétes Mellitus), febril [$p < 0.05$], con infección respiratoria asociada, a la cual se le habría dado un tratamiento con antibióticos de amplio espectro [100 %] y en cuya biometría hemática se detectaría leucocitosis [91 %]. El aislamiento de levaduras mas probable sería *Cándida albicans* [$p < 0.001$] en expectoración y su comportamiento clínico no seria significativamente distinto si se tratara de *Cándida sp* (no *albicans*)

Aún cuando éste sea un paciente teórico, estadísticamente determinado resulta útil para ejemplificar al susceptible. Sin embargo, vale la pena reconocer que en éstos casos el cultivo "per se" no siempre es capaz de diferenciar la colonización de la infección .

Para poder afirmar categóricamente que no sólo se trata de colonización se podría utilizar la biopsia de los tejidos en busca de hifas subyacentes y la serologia en busca de anticuerpos séricos anti-*Cándida*. Las intradermoreacciones tendrian una utilidad limitada en el diagnóstico del cuadro agudo ya que resultan positivas en prácticamente todos los adultos sanos y más que para el diagnóstico de candidiasis se utilizan como forma de evaluación de inmunocompetencia celular.

En candidemia se puede llegar a observar *Cándida* en frotis de sangre periférica. En pacientes clínicamente sépticos se han encontrado levaduras en los monocitos y neutrófilos de los frotis habituales. Recientemente se han desarrollado métodos inmunológicos tendientes a demostrar la presencia de antígenos de *Cándida* circulantes en sangre con resultados promisorios. (16)

La deficiencia de mieloperoxidasas en la serie granulocítica produce una reducida capacidad de los neutrófilos para destruir a las *Cándidas* y a las bacterias catalasa-positivas ya fagocitadas. De ahí que la determinación de mieloperoxidasa en los neutrófilos de sangre pueda contribuir al diagnóstico de candidiásis. (14,15)

En el último lustro se ha reportado un aumento en el número de casos de infecciones del sistema nervioso central por levaduras, sobre todo en pacientes con SIDA. Excepto en éste tipo de pacientes, la meningitis por *Cándida* es una infección poco común, generalmente se asocia a candidiásis diseminada o bien como complicación de la punción lumbar o trauma penetrante del cráneo. (10,11)

El manejo de las infecciones por *Cándida* implica todo un reto terapéutico (1,17,18). Habitualmente se recomienda retirar o cambiar todas las sondas y catéteres en la medida de lo posible, al igual que los antibióticos de amplio espectro además de iniciar un tratamiento específico basado en: las medidas aquí

recomendadas que son las que esencialmente se aplicaron en los pacientes incluidos en éste estudio, si bien es cierto que tan sólo 2 de los casos fueron definitivamente sistémicos -hemocultivo positivo- los resultados pueden considerarse satisfactorios ya que no se encontraron defunciones durante el estudio .

El último punto que debemos discutir es el de la utilidad de la tipificación de la especie de *Cándida* en base a la filamentación en suero. Aún cuando la morbilidad de las dos especies de *Cándidas* estudiadas sea semejante creemos que los laboratorios deben de tratar de establecer con la mayor precisión posible la especie que se esta aislando, ya que no es lo mismo encontrar una sola especie en dos sitios a distancia (ejemplo expectoración y orina) que dos especies diferentes. Ya que en el primer caso es muy posible que estemos ante un caso de micosis sistémica mientras que en el segundo lo más probable es que se trate de colonización.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. - Terres- Speziale A. M.; et al: INFORME EPIDEMIOLOGICO DEL COMITE DE INFECCIONES. An Med H.A.B.C. 1983, 28: 91-100.
2. - Larone H.D: CANDIDA ALBICANS: en MEDICALLY IMPORTANT FUNGI. 2nd ed. New York: Elsevier, 1987: 54- 66
- 3- Segretain G.; et al: CANDIDIASIS, en DIAGNOSTICO DE LABORATORIO EN MICOLOGIA MEDICA, 1era reimpression. México, D.F. La prensa Médica Mexicana, 1977: 50- 63.
- 4.- Niejadlik D.C: CANDIDA ALBICANS: en TODD Y SANFORD, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO CLINICOS POR EL LABORATORIO. 8a ed. Barcelona: Slavat, 1988 659.
- 5.- Wallach J.: CANDIDIASIS : en INTERPRETATION OF DIAGNOSTIC TEST. 3a ed. Boston: Little Brown and Co, 1979: 497- 498.
- 6.- Bonnett J.E.: CANDIDIASIS: en HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 10th ed. New York: Mc Graw Hill, 1983: 1060- 1061.

- 7.- Walsh T. J., et al. "PATHOLOGIC FEATURES IN THE HUMAN ALIMENTARY TRACT ASSOCIATED WITH INVASIVENESS OF CANDIDA TROPICALIS ". Arch Pathol Lab. 1987, 110: 1180- 1181.
- 8.- Shechtman J.L., et al. "CLOTRIMAZOLE TREATMENT OF ORAL CANDIDIASIS". Am J of Medicine. 1984; 76: 91-94.
- 9.- Ehni W. F.: "SPONTANEOUS CANDIDA ALBICANS MENINGITIS IN A PATIENT WITH THE ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME". Am J of Medicine. 1987; 83: 806-807.
- 10.-Clift. R. A.: " CANDIDIASIS IN THE TRANSPLANT PATIENTS". Am J of Medicine. 1984; 30: 34-38.
- 11.-Quintaliani, et al: "TREATMENT AND PREVENTION OF OROPHARINGEAL CANDIDIASIS". Am J of Medicine. 1984; 30: 44-48.
- 12.-Witkin S.S., et al: "A MACROPHAGE DEFECT IN WOMEN WITH RECURRENT CANDIDA VAGINITIS AND ITS REVERSAL IN VITRO BY PROSTAGLANDIN INHIBITORS ". Am J Obst Gyn. 1986; 155:790-795.

- 13.-Sero C: "DOSIS UNICA DE TIOCONAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE VAGINITIS POR CANDIDA ALBICANS". *Inv Med Internat.* 1987;19:89-91.
- 14.-Schreiber A. V., et al: "CANDIDA ANTIGEN DETECTION IN TWO PREMATURE PATIENTS." *Pediatrics.* 1984; 74(5):838-841.
- 15.-Haren R.W. et al: "HEPATIC CANDIDIASIS". *Am J of Med.* 1987; 83: 17-26.
- 16.-Webber M.L., et al: "MYELOPEROXIDASE DEFICIENCY WITH CANDIDA OSTROMYELITIS ". *Pediatrics.* 1987; 80: 876-879.
- 17.-Witkin L., et al: "INHIBITION OF CANDIDA ALBICANS". *Am J Obst.* 1985; 147: 809-811.
- 18.-Nguyen P: "CANDIDA CRUZEI INFECTIONS ARTHRITIS". *Am J of Med.* 1987; 83: 963-965.
- 19.-Guoltlingen A. V., et al.: Nystatin Multicenter Study Group Germany." THERAPY OF CANDIDA VAGINITIS". *Am J Obst Gyn.* 1986; 155: 651- 655.

- 20.-Edman et al. "ZINC STATUS IN WOMEN WITH RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS". Am J Obst Gyn. 1986; 155: 1082-1085.
- 21.-Cormack M., et al. "SYMPTOMS ASSOCIATED WITH VAGINAL COLONIZATION WITH YEAST". Am J Obst Gyn. 1988; 158:31-33.
- 22.-Gathe R., et al. "CANDIDA OSTEOMYELITIS". Am J Of Med. 1986; 10: 927-937.
- 23.-Trier S. et al: "ESOPHAGRAL GASTRIC AND INTESTINAL CANDIDIASIS". Am J of Medicine. 1984; 10: 39-43.
- 24.-Levine H. B. "KETOCONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS". 1a ed. New York. Ediciones Doyna. 1985. pp 11-115.
- 25.-Lipton S.A., et al: "CANDIDA INFECTION IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM". Am J of Med. 1984: 76: 101-108.