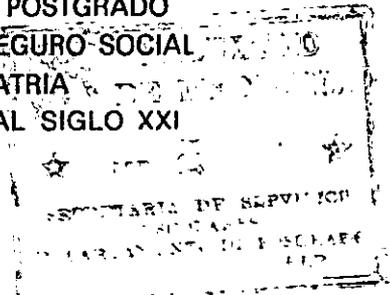


5
11219 24.

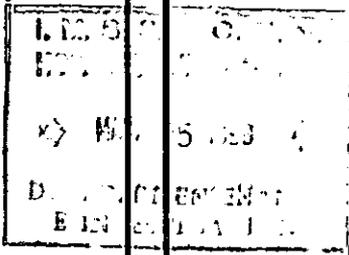


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**"FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDURIA EN UN
HOSPITAL PEDIATRICO DE TERCER NIVEL:
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES"**



T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
INFECTOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. ROSELIA RAMIREZ RIVERA

TUTOR: DR. HUMBERTO DIAZ PONCE
COTUTOR: DR. FORTINO BOLORZANO SANTOS



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2667 83 MARZO 1998.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

*Todo tiene su tiempo:
en este mundo todo tiene su hora;
hay un momento para todo cuanto
ocurre... Eclesiastes 3:1-6*

A: Dios!
Por haberme permitido
concluir hoy.

A mis padres: Sergio & Ma. Guadalupe
Por todo su apoyo y cariño de siempre!!!
Con admiración, cariño y respeto.
Gracias queridos papás.

A mis hermanos: Homero & Luz del
Carmen, y J. Francisco & Blanca
Por su gran apoyo y cariño de todos

A Nelly por su ayuda incondicional,
Ejemplo de amistad.
Gracias ¡¡¡Amiga!!!.

Pame, Homerito, Paquito y Diego:
Mis queridos sobrinos, compañeros
de mis "especiales momentos".

Al Dr. Humberto Díaz Ponce:
Maestro y Amigo
Gracias por su tiempo dedicado.

A mi gran familia extensa
Por su cariño mostrado.

A mi amiga Paty, por su constante apoyo.

Al Dr. Felipe Alonzo Vázquez
Por su siempre y disponible
colaboración

Al Dr. Jesús Kumate Rodríguez.
Ejemplo de tantas generaciones.
Con admiración.

Al Dr. Guillermo Vázquez Rosales.
Por su apoyo y colaboración.

Al Dr. Gerardo Palacios Saucedo
Por su colaboración para concluir
mi formación.

A todos mis maestros, en especial
al Dr Victor Manuel Calderón (+),
compañeros y amigos.

Al Dr. Fortino Solórzano Santos.
Por su contribución en mi formación
profesional.

A todo el personal de Laboratorio
Clínico e Investigación.

Al personal de la Unidad de Investigación
en Epidemiología Clínica. En especial a la
Dra. Ma. Luisa Cuevas y Dr. Arturo Fajardo.

A todo el personal del Archivo Clínico.
Por su gran ayuda para la realización de
este trabajo.

Al personal de la Biblioteca, en especial
Al Sr. Onésimo Martínez Montoya, Sr.
Pedro González Vázquez y Sr. Arturo
Salazar Forteis.

A mis compañeras Rosy y Norma.

A mi amigo Saúl por su colaboración.

INDICE

	Página
RESUMEN	1 - 3
INTRODUCCION	4 - 8
MATERIALY METODOS	9 - 10
RESULTADOS	11 - 14
DISCUSION	15 - 18
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20 - 23
TABLAS Y GRAFICAS	24 - 32

RESUMEN

Antecedentes. *Candida albicans* ha sido reconocido como el principal agente etiológico de infecciones nosocomiales por hongos. Uno de los problemas actuales en constante incremento, es la infección de vías urinarias por *Candida*. Diversos factores de riesgo para candiduria, han sido descritos. Empero, son escasos los estudios diseñados para evaluar, cuáles de estos factores, tienen asociación con candiduria.

Objetivo. Investigar los factores de riesgo para candiduria nosocomial en la población de un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.

Diseño del estudio. Casos y Controles, retrolectivo.

Sitio de realización. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS. México, D:F., México.

Material y métodos. Se revisaron los expedientes clínicos del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 1997. Treinta y siete casos fueron pareados por grupo de edad pediátrica y área de estancia hospitalaria con 74 controles. Las variables analizadas fueron la enfermedad principal que motivó la hospitalización del paciente, los días de estancia hospitalaria, estancia en la unidad de cuidados intensivos, antecedente quirúrgico, malformación de vías urinarias, y empleo de antibióticos de amplio espectro. Se diseñó una hoja para captura de datos que fueron posteriormente vaciados a una base computarizada. Para el análisis se utilizaron los programas EPI-INFO 6 (Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control, 1994) y SPSS (SPSS Inc. Chicago).

Resultados. La mayoría de pacientes fueron lactantes. El 55% del total de la población fueron del sexo masculino. En el análisis bivariado la estancia hospitalaria prolongada, la atención en la unidad de cuidados intensivos por más de una semana, el antecedente de malformación urinaria, intervención quirúrgica, el uso de antibióticos de amplio espectro, el empleo de más de tres

antibióticos, tratamiento con antibióticos por dos semanas o más, tratamiento con amikacina, tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y quinolonas, se encontraron como factores de riesgo para candiduria. En el análisis multivariado, el uso de tres o más antibióticos de amplio espectro y su empleo por dos semanas o más, resultaron con RM de 5.8 (IC de 95%, 1.01-34.35; $P = 0.04$) y RM de 5.54 (IC del 95%, 1.31 - 23.45; $P = .02$), respectivamente.

Conclusiones. A mayor número de antibióticos de amplio espectro y duración del tratamiento, mayor es el riesgo de candiduria nosocomial.

ABSTRACT.

Introduction. *Candida albicans* has been recognized as the major etiologic agent of fungal nosocomial infections. Recently, rates of candiduria have risen. Many factors have been mentioned to explain the risk for this complication. However, the studies designed to ask the question about risk factors for candiduria are scarce.

Objective. Search for risk factors associated to nosocomial candiduria in a tertiary care pediatric hospital.

Site. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional S XXI, IMSS, México City, Mexico.

Design. A Case-control study.

Material and methods. Clinical records were the source of information between January 1, 1995, and December 31, 1997. All data were collected in a form previously designed, then information was captured in a data-base. Statistical analysis was done using the EPI-INFO 6 software (Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control 1994) and SPSS software (SPSS, Inc. Chicago).

Results. Thirty seven cases and seventy four controls were matched according to group of age and hospital area. Patients were toddlers, mostly. Fifty five percent were male. Bivariate analysis showed that length of hospitalization, two or more weeks of stay in the intensive care unit, urinary tract malformation, surgery, broad spectrum antibiotic treatment, treatment with three or more antibiotics, antimicrobial treatment during two or more weeks, the use of amikacin, third generation cephalosporins and quinolones, are risk factors for candiduria. Multivariate analysis reported that treatment with three or more antibiotics and its use during two or more weeks, OR 5.8 (95% IC 1.01-34.35, $P=0.040$) and OR 5.54 (95% IC 1.31-23.45, $P=0.020$), respectively.

Conclusions. The more broad spectrum antibiotics and the length they are used more is the risk for candiduria.

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas que enfrenta la medicina moderna es el incremento de enfermedades nosocomiales; de ellas, en particular las ocasionadas por hongos, son un reto por su dificultad para el diagnóstico y tratamiento. Una gran proporción de las infecciones nosocomiales por hongos, son candidosis; *Candida albicans* y *Candida tropicalis*, ocupan los primeros lugares, como agentes etiológicos (1).

Entre las distintas enfermedades y síndromes ocasionados por *Candida* se incluyen: la candidemia que ocupa el 7.7% de las infecciones hematógenas nosocomiales, candidiasis sistémica reportada en el 20-40% de los pacientes con enfermedades malignas hematológicas, tromboflebitis supurativa asociada a catéteres intravenosos periféricos, candidiasis hepatoesplénica, epiglotitis o esofagitis generalmente en pacientes inmunocomprometidos, endoftalmitis, osteomielitis, púrpura fulminans, dermatitis bulosa y enfermedades de vías urinarias (1-2). Con respecto a infección urinaria (IVU) por *Candida* se han descrito tres variedades clínicas: 1) En individuos previamente sanos, 2) Asociada a candidiasis diseminada y 3) Candiduria que predispone a una candidosis sistémica. En las tres, candiduria es el hallazgo común. (3- 6).

La magnitud del problema que representa la infección urinaria por *Candida* se desconoce; pero hay estudios como el realizado en un hospital pediátrico estadounidense, de enero de 1989 a junio de 1995, que reportó a *Candida sp* como agente etiológico en el 42% de las IVU en la unidad de cuidados intensivos neonatal y posiblemente fue la causa de candidemia en el 52% de los casos (2). Otra investigación epidemiológica realizada en un hospital universitario de Taiwan

analizó los datos epidemiológicos de infecciones nosocomiales por hongos, su periodo de estudio comprendió de 1981 a 1993 y los datos obtenidos fueron calculados por cada 1000 egresos; encontraron que la proporción de infección urinaria por hongos se incrementó de 5.4% en 1981 a 21.4% en 1993, con un promedio de 13.7% (7). De acuerdo al sistema de vigilancia de infecciones nosocomiales en Estados Unidos, de enero de 1980 a abril de 1990, el 46% de las infecciones nosocomiales por *Candida sp.* se presenta en vías urinarias, con un aumento en la incidencia durante estos diez años del 0.9 a 2 por cada 1000 egresos hospitalarios (8). Otro estudio en un hospital pediátrico de Toronto, Canadá, de abril de 1989 a marzo de 1991 reportó que en la terapia intensiva pediátrica, *Cándida sp.* es el principal agente causal de las IVU nosocomial y causa 20% de los casos; a diferencia, en la terapia neonatal fue precedida por *Staphylococcus coagulasa negativo* (9).

Por otra parte, han sido propuestos distintos factores predisponentes para IVU por *Candida*, tales como: catéteres intravasculares y vesicales, el empleo de antibióticos de amplio espectro, el uso de esteroides, el tratamiento con medicamentos inmunosupresores y antineoplásicos, las enfermedades crónico degenerativas, pérdida de la solución de continuidad de la piel, antecedente quirúrgico generalmente abdominal o pélvico, las edades extremas de la vida y alteraciones anatómicas o funcionales de las vías urinarias (3,8,10-18). Un estudio realizado en un hospital de Boston, diseñado para conocer los factores de riesgo para IVU nosocomial de 1979 a 1981, en pacientes adultos, mediante comparación de diferencias, encontraron como factores predisponentes: el incremento de la duración en la cateterización vesical, colonización microbiana de la bolsa de drenaje, diabetes mellitus, sexo femenino, otra indicación de la cateterización que el drenaje urinario durante o postquirúrgico, aumento de creatinina durante el tiempo de la cateterización, y el uso de catéteres sellados en su unión cuando

no recibieron antibióticos. Ellos encontraron en el 25% de los urocultivos *Candida sp* (19). En un estudio, citado previamente, con pacientes neonatos, se determinó que los niños con candiduria tenían menor edad y estancia hospitalaria que aquellos complicados con bacteriuria, y sólo el 12% tuvo antecedente de cateterización vesical (2). Otra investigación, con pacientes adultos, en un hospital de tercer nivel de Virginia, EU, de octubre de 1973 a diciembre de 1975, reportó que la cateterización vesical favorece la infección por *Candida sp*. como ya se ha comentado; sin embargo, este riesgo se incrementa cuando el tiempo de duración del cateterismo vesical es mayor de 12 días, el uso de antibióticos previos a la candiduria es de 16 días, o bien, cuando la estancia hospitalaria es mayor a 52 días (20). Los pacientes con cáncer, que cursan con neutropenia, mucositis secundaria al tratamiento citotóxico y profilaxis con más de un antibiótico de amplio espectro, tienen candidosis con mayor frecuencia; en ellos, la localización más común es la orofaríngea o esofágica y con menor frecuencia las vías urinarias (21). En el instituto nacional de cáncer en Bratislava, calculando la proporción en que se presentó cada factor en 50 pacientes adultos con candiduria nosocomial, encontraron como más frecuentes: el tratamiento con más de un antibiótico (96%), una infección fúngica en otro sitio de vías urinarias (36%), colonización con la misma especie (48%), cateterismo de vías urinarias (46%), tratamiento con quinolonas (59%) y tratamiento previo con esteroides (72%) (22).

Es motivo de controversia el valor de corte para unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/ml) presentes en el urocultivo para considerarse el diagnóstico de infección por *Candida sp*. Diferentes estudios han considerado la sola presencia de levaduras en un examen de orina para hacer el diagnóstico de funguria; otros definieron candiduria cuando hubo más de 1000 UFC/ml de *Candida sp* en dos urocultivos consecutivos obtenidos de muestra de chorro medio, en ausencia de anomalías de vías urinarias o candidemia. Para Philis J el diagnóstico de

candiduria se establece con 1000 UFC/ml sólo si la muestra de orina fuera obtenida por punción suprapúbica. Goldberg y colaboradores consideran que la presencia de 10 000 a 15 000 UFC/ml en el urocultivo obtenido de chorro medio es diagnóstico para infección renal al compararlo con el reporte histopatológico renal. La colonización vesical se manifiesta con menos de 1000 UFC/ml en niños asintomáticos (2,3,5,6). Navarro y colaboradores en un modelo animal determinaron que no hay relación en la concentración urinaria de *Candida albicans* y la infección renal ya que solo en el 8.5% de los casos el urocultivo mostró $> 10^3$ UFC/ml. (23). La detección temprana de *Cándida albicans* en la orina, cuando se sospecha de candiduria, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa tiene una especificidad y sensibilidad del 100% correspondiendo a un mínimo de 20 UFC/ml en el cultivo de orina; pero aún así la detección rápida de las levaduras no se diferencia entre infección sistémica o colonización del tracto urinario. (24) Finalmente Michigan considera que el crecimiento fúngico en una muestra de orina correctamente colectada es anormal y por tanto deberá considerarse patológica independientemente del número de colonias aisladas (21).

Existe también controversia en cuanto a la decisión de si todos los casos de candiduria debieran recibir tratamiento, considerando la dificultad para diferenciar la colonización versus enfermedad del tracto urinario, enfermedad renal o candidosis sistémica. Sin embargo, hasta el momento hay diferentes modalidades de tratamiento, como son el uso de anfotericina B en irrigación durante 2-5 días, o fluconazol VO, ambos han demostrado ser efectivos, pero faltan estudios para decidir a quienes tratar y cual de los esquemas de tratamiento elegir de acuerdo a los factores de riesgo de cada paciente. (3,25-35).

El objetivo de este estudio fue determinar cuales son los principales factores de riesgo para candiduria nosocomial en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención, tomando en cuenta que los pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI están expuestos a numerosos factores que se han considerado de riesgo para candiduria en pacientes adultos pero que no han sido evaluados en conjunto.

MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión de expedientes clínicos de los pacientes se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, SXXI, IMSS, del 1o. de enero de 1995 al 31 de diciembre de 1997.

El diseño fue un estudio retrolectivo de casos y controles.

Los casos de candiduria fueron definidos por un cultivo de orina positivo para el género *Cándida sp.* independientemente del número de UFC/ml, colectada posterior a las 72 horas de estancia hospitalaria del paciente, con dos hemocultivos negativos para el mismo género durante el tiempo de su hospitalización. Los casos fueron obtenidos del registro de urocultivos en el laboratorio de microbiología del mismo hospital. Para cada caso se parearon dos controles seleccionados por grupo de edad pediátrica similar al caso, que tuvieran más de 72 horas de estancia hospitalaria en la sala correspondiente con el caso, y que su estancia fuera de \pm tres días contemporánea a la detección del caso pero con urocultivo negativo para *Candida sp* y con dos hemocultivos negativos.

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes seleccionados, los datos recolectados fueron la edad, sexo, enfermedad principal, ésta se definió como aquella enfermedad diferente de infección fúngica agrupada por aparato o sistema afectado que motivó la hospitalización de cada paciente; los días de estancia hospitalaria fueron considerados desde el día del ingreso del paciente al hospital hasta el día en que se diagnosticó candiduria; los días de estancia en la unidad de terapia intensivos (UTI) previos al día del diagnóstico de candiduria; la presencia de cateterismo vesical, y el tiempo en días transcurrido entre la colocación de la sonda vesical y el diagnóstico de candiduria; el uso de antibióticos, considerando el número de

antibióticos recibidos en cada paciente, el grupo de antibióticos empleado y la duración del tratamiento antimicrobiano previo al diagnóstico de candiduria; el antecedente de intervención quirúrgica, evaluando el tiempo en días transcurridos entre la cirugía y el diagnóstico de candiduria.

Los datos se colectaron en una base computarizada.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba *U* Mann Whitney para comparar las medianas de las diferentes variables, se consideró un valor estadísticamente significativo: $P < 0.05$. Se realizaron análisis bivariado para obtener la razón de momios (RM) y se determinaron los intervalos de confianza a 95%, aquellas variables que mostraron una RM mayor de 2 fueron incluidas en un análisis multivariado por medio del análisis de regresión logística y se determinaron las variables explicatorias y confusoras. Los cálculos fueron realizados con el programa EPI-INFO 6, (Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control, 1994) y SPSS (SPSS Inc. Chicago) respectivamente.

RESULTADOS

Durante el 1° enero de 1995 al 31 de diciembre de 1997 hubo 14,382 ingresos al Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS. Se diagnosticó candiduria en 71 pacientes, 17 en 1995, 24 en 1996, y 30 en 1997; la prevalencia de candiduria por 1000 pacientes hospitalizados, en los años antes citados fue de 4.2, 4.9 y 5.4, respectivamente.

Al inicio 41 pacientes con candiduria fueron seguidos para el análisis. Sin embargo, fueron eliminados cuatro pacientes que cursaron con candidemia. Se incluyeron para el estudio 37 casos y 74 controles.

El número de unidades formadoras de colonia (UFC) por ml se cuantificó en 29 de los 37 casos, la cuenta mínima registrada fue de 1100 y la máxima de 100 000 UFC/ml, con una mediana de 80 000 UFC/ml. *Candida albicans* se identificó en el 48%. En 52 % se identificó como *Cándida sp.*

Del total de la población estudiada el 27 % fueron lactantes, 22.5% preescolares, 22.5% adolescentes y 20.7 % escolares. La distribución por sexo, 55% correspondieron al sexo masculino. No encontramos diferencias significativas al hacer las comparaciones para los distintos grupos etarios ni entre sexos. Ver tabla 1.

Con respecto a la enfermedad, por aparatos y sistemas o grupos de entidades nosológicas motivo de hospitalización, los datos se resumen en la tabla 2.

Los casos tuvieron una mediana de estancia hospitalaria de 16 días (límites: 3 a 209 días). Veinte recibieron atención en la terapia intensiva, con una mediana de estancia de 12 días (intervalo de 1-188 días).

Los controles tuvieron una mediana de estancia hospitalaria de 7.5 días (mínimo 3 días y máximo 53 días), 31 de 74 estuvieron en la unidad de terapia intensiva con mediana de estancia de cinco días, (límite de 1 a 26 días).

Treinta y cuatro de los treinta y siete casos recibieron antibióticos, con una mediana de 14 días (intervalo: 2-38 días). En 25 la indicación de los antibióticos fue terapéutica, en el resto fue profiláctica. Treinta y uno recibieron dos o más antibióticos; 13/31 recibieron tres o más antibióticos. Amikacina se prescribió en 27/34, cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftazidima) en 21/34, dicloxacilina en 13/34, vancomicina en 10/34, Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMZ) en 7/34, quinolonas (ciprofloxacina o pefloxacina) en 7/34 y metronidazol en 6/34; otros antibióticos indicados en tres o menos pacientes fueron ampicilina , rifampicina, isoniacida, cefalotina , imipenem y cloramfenicol. Dos casos estuvieron recibiendo penicilina sódica cristalina (PSC).

Cuarenta y cinco de los 74 controles recibieron antibióticos con una mediana de seis días (límite 1-49 días). En 20 de ellos la indicación fue terapéutica y en 25 profiláctica. Veintiséis recibieron más de dos antibióticos y solo seis pacientes más de tres antibióticos. Amikacina fue prescrita en 23/45 de los pacientes, cefalosporinas de tercera generación en 13/45, dicloxacilina en 18/45, vancomicina en 9/45, Cefalotina en 7/45, penicilina sódica cristalina en 5/45, Trimetoprim-sulfametoxazol en 4/45 y en tres o menos pacientes ciprofloxacina, imipenem, metronidazol o ampicilina.

En 23 casos hubo el antecedente de cateterismo vesical; la duración de esta variable fue desde 2 hasta 174 días, con una mediana de 8 días. En los controles fueron 24 pacientes con antecedente de cateterismo vesical; el intervalo de esta variable fue de 1-21 días, con una mediana de 5 días.

Veintitrés de los casos tuvieron el antecedente de cirugía, la mediana en días fue de 14 (intervalo de 1-174 días). En los controles veintinueve tuvieron el antecedente de cirugía, con una mediana de 5 días (intervalo: 1-46 días).

Los antibióticos, cateterización vesical, malformación urinaria y antecedente quirúrgico tomados como variables nominales resultaron ser factores de riesgo para candiduria nosocomial; el riesgo fue mayor para las dos primeras variables con una RM 7.30 (IC 95%) y 3.4 (IC 95%) respectivamente, los valores para el resto de las variables se resumen en la tabla 3.

Además de las variables que previamente se citan como factores de riesgo, al hacer el análisis de variables numéricas, resultaron con significancia estadística, la estancia en terapia intensiva igual o mayor a 7 días y la hospitalización igual o mayor a 16 días, ver tabla 4.

El riesgo para candiduria se incrementa a mayor tiempo de estancia hospitalaria y empleo de antibióticos de amplio espectro, el comportamiento de estas variables se muestra en la gráfica 1 y 2.

En el análisis bivariado de las variables numéricas, persistieron, el antecedente quirúrgico cuando habían transcurrido 14 días de la cirugía, el tratamiento por dos semanas con

antibióticos, y el cateterismo vesical por ocho días como factores de mayor riesgo. Los resultados de la RM se muestran en la tabla 5.

Los antibióticos que resultaron ser de mayor riesgo para candiduria fueron las quinolonas (RM 8.40, IC 95%), las cefalosporinas de tercera generación (RM6.16, IC 95%), y amikacina (RM 5.9, IC 95%); los resultados en general se resumen en la tabla 6.

En el análisis multivariado resultaron como factores de riesgo para candiduria el tratamiento con antibióticos de amplio espectro por más de 14 días (RM 5.54, 95% IC 1.31 - 23.45; $P = .02$) y el empleo de más de tres antibióticos (RM 5.8, 95% IC 1.01-34.35, $P = 0.04$). Los grupos de antibióticos empleados permanecieron constantes como factor de riesgo para candiduria, quinolonas (RM 7.12, 95% IC 1.14-44.10, $P=.034$), cefalosporinas de tercera generación (RM 4.56, 95% IC 1.72-12.09, $P=0.002$) y amikacina(RM 3.7, 95% IC 1.44-9.70, $P=0.006$). Cuando se analizó el tratamiento combinado de antibióticos, el riesgo mayor fue para la combinación con quinolonas aunque no hubo diferencia significativa, ver tabla 7.

DISCUSIÓN.

Los resultados de prevalencia anual de candiduria obtenidos en este estudio semejan lo descrito en otros hospitales (1,8,20). Este trabajo permite inferir la magnitud del problema estudiado; sin embargo tiene la limitación de que no se realizaron las estimaciones para calcular la densidad de incidencia, lo cual es el cálculo ideal para el reporte de enfermedades nosocomiales (36).

Con respecto a la etiología, *Candida albicans*, fue la única especie reportada como tal. La frecuencia del 48 % como agente causal de candiduria es porque no todas las levaduras aisladas fueron estudiadas para la identificación hasta especie. Sin embargo, al ser la causa de casi la mitad de los casos, sugiere que *C. albicans* es la causa principal de candiduria, como lo encontrado por Wright-Wenzel, Jarvis, Hamory y colaboradores (1,2,7,8,10, 20).

La cuenta de UFC/ml, aunque es motivo de controversia para definir infección de vías urinarias por *Candida sp.* (2-3,5-6,24), en este estudio se encontró dentro de los límites previamente descritos (5,10,20), con la particularidad de que la mediana fue de 80 000 UFC/ml, 23/29 casos tuvieron más de 10 000 UFC/ml de orina; por lo cual se infiere la posibilidad de que los casos estudiados en los que se realizó la cuenta de UFC/ml cursaban en su mayoría con infección de vías urinarias por *Cándida*, de acuerdo a los criterios de Goldberg y Wong-Beringer, quienes han propuesto considerar como infección urinaria por *Candida* si se encuentran más de 10 000 UFC/ml de orina (5, 26).

Hamory y Wenzel, mediante un estudio de casos y controles, con 20 casos adultos, encontraron que las diferencias en la duración del cateterismo vesical (12 Vs 6 días), duración

del tratamiento con varios antibióticos (16 Vs 7 días) y la duración de la estancia hospitalaria, fueron estadísticamente significativas para candiduria; pero ellos comentan que la revisión crítica de los expedientes no evidenció la posible influencia de las primeras dos variables antes mencionadas (20). Otro estudio, de Oravcova E, Lacka J, Drgona L, y colaboradores, describen las proporciones de posibles factores de riesgo en 50 pacientes adultos con cáncer; refieren tratamiento con más de un antibiótico en 96%, infección concomitante, por *Candida*, en otro sitio además de las vías urinarias en 36%, colonización con la misma especie en el 48%, cateterismo urinario o nefrostomía en 46%, profilaxis con quinolonas en 50% y tratamiento previo con esteroides en 72%; con menor frecuencia, malformación urinaria en 26%, neutropenia en 28%, profilaxis con azoles en 22% y diabetes en 12% (21).

En este estudio, encontramos que la comparación de las diferencias de las medianas de días para variables tales como días de antibiótico, número de antibióticos, días de cateterismo vesical, cirugía previa, días de estancia en terapia intensiva y los días de hospitalización, resultaron estadísticamente significativas. El uso de antibióticos y el cateterismo vesical, en mayor grado incrementan el riesgo de candiduria; de menor riesgo, aunque si hay asociación, son la presencia de malformación urinaria y antecedente quirúrgico. Cuando hicimos un análisis similar al previo, pero tomando en cuenta número de días con antibióticos, número de antibióticos, días de cateterismo vesical, días previos de cirugía, días de estancia en la terapia intensiva y días de hospitalización, el riesgo es mayor para las variables días previos de cirugía y días con antibióticos (RM 8.13 y 6.5, respectivamente); para todas las otras variables el riesgo es casi igual (RM 4.02- 4.58). Los antibióticos que se encontraron de riesgo para candiduria son quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y amikacina con RM de 8.40, 6.16 y 5.99, respectivamente. Con estos resultados se apoya lo descrito en otros estudios (20,21), pero que no

había sido analizado para determinar la influencia ponderal de cada factor, mediante un análisis que tomara en conjunto a todas las variables, como es el caso en este estudio.

Además, se realizó un segundo análisis con las variables que resultaron ser factores de riesgo, por el análisis bivariado. El tratamiento con tres o más antibióticos, la duración del tratamiento antimicrobiano por dos semanas o más, el tratamiento con quinolonas, el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y el tratamiento con amikacina, se encontraron como factores de riesgo en el análisis multivariado. Contrario a lo que se comenta en un estudio donde las quinolonas no fueron un factor frecuentemente asociado a candiduria(21), los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento con quinolonas si es factor de riesgo para candiduria: y por otra parte, que la duración del tratamiento y el espectro de los antibióticos aumentan el riesgo de sufrir esta infección nosocomial, probablemente mediante la presión de selección que ejercen los antibióticos. Aunque en una publicación reciente (37), se describe la actividad moduladora de una quinolona (Trovafoxacina) sobre el efecto de drogas antimicóticas en el tratamiento de infección por *C. albicans* resistente a fluconazol, mejorando la respuesta terapéutica, los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento con quinolonas (Ciprofloxacina y Pefloxacina) representa el mayor riesgo para candiduria nosocomial.

El campo de investigación para dilucidar cuales son los factores de riesgo para candiduria nosocomial sigue estando abierto, sería interesante conocer si lo obtenido mediante este estudio se corrobora al aumentar el tamaño de la muestra y en un estudio prolectivo(38).

Podemos recomendar que se busque intencionadamente candiduria nosocomial en todos aquellos pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro y por más de dos semanas, para la

detección oportuna de esta complicación y la decisión terapéutica de acuerdo a las características de cada paciente (25-35).

CONCLUSIONES

- El tratamiento con antibióticos de amplio espectro por dos semanas o más son los factores de riesgo para candiduria nosocomial.
- En orden de importancia, el tratamiento con quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y amikacina, son los antibióticos con mayor asociación a candiduria nosocomial.
- Otras variables, que en este estudio, no resultaron ser factor de riesgo en el análisis multivariado, necesitan ser evaluadas en estudios posteriores.

BIBLIOGRAFIA

1. Wright W, Wenzel R. Nosocomial *Candida*. Epidemiology, transmission and prevention. En Rutala W, Weber D, ed. Infectious disease clinics of North America. Philadelphia: W.B.Saunders, 1997;11:411-25,
2. Phillips J, Karlowicz G. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:190-4.
3. Hshieh-Shong L, Ching-Tai H. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: A prospective, randomized controlled study. *Clin Infect Dis* 1995;20:1152-7.
4. Fisher J, Newuman Ch, Sobel J. Yeast in the urine: solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:183-9.
5. Goldberg P, Kozinn P, Wise G, Nouri N, Brooks R. Incidence and significance of candiduria. *JAMA* 1979;241:582-4.
6. Ang B, Telenti A, King B, Steckenberg J, Wilson W. Candidemia from a urinary tract source: Microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993;17:662-6.
7. Yee-Chun Ch, Shan-Chwen Ch, Chun-Chuan S, Li-Se I, Wei-Chuan H, Kwen-Tay L. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections at a teaching hospital in Taiwan, 1981 to 1993. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:369-75.
8. Jarvis W. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30.
9. Dele D, Ford J, Sheng R et al. Nosocomial urinary tract infections at a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:349-54.
10. Anónimo. Urinary tract candidosis. *Lancet*. 1988;29:1000-2.
11. Ching-Tai H. Funguria might not be so benign. *Clin Infect Dis* 1997;24:1284-85.

12. Bensousan T, Dray J, Vincent F et al. Do bacteriuria and candiduria have predictive value in the diagnosis of postlaparotomy peritonitis?. *Clin Infect Dis* 1994;19:811-12.
13. High K, Quagliarello V. Yeast perinephric abscess: Report of case and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:128-33.
14. Ring E, Zobel G. Urinary infection and malformations of urinary tract in infancy. *Arch Dis Child* 1988;63:818-20.
15. Edwards J, Bodey G, Raleigh A et al. International conference for development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59.
16. Fisher J, Chew W, Shadomy S, Duma J, Mayahall G, House C. Urinary tract infections due to *Candida albicans*. *Rev Infect Dis*. 1982; 4:1107-18.
17. Lohr J, Dowis S, Dudley Sh, Donowitz L. Hospital acquired urinary tract infections in the pediatric patient: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:8-12.
18. Rohner T, Tuliszewski R. Fungal cystitis: awareness diagnosis and treatment. *J Urol* 1980;124:142-4.
19. Platt R, Polk F, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infections. *Am J Epidemiol*. 1986;124:977-85.
20. Hamory B, Wenzel R. Hospital associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J Urol* 1978; 120: 444-8.
21. Michigan S. Genitourinary fungal infections. *J Urol* 1976;114:390-7.
22. Oravcova E, Lacka J, Drgona L et al. Funguria in cancer patients: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome in 50 patients. *Infection* 1996; 24: 319-23.
23. Navarro E, Almario J, Schaufele R, Bacher J, Walsh T. Quantitative urine cultures do not reliably detect renal candidiasis in rabbits. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3292-7.

24. Muncan P, Wise G. Early identification of candiduria by polymerase chain reaction in high risk patients. *J Urol* 1996; 156:154-6.
25. Hsu C, Ukleja B. Clearance of *Candida* colonizing the urinary bladder by a two-day amphotericin B irrigation. *Infection* 1990;18:36-8.
26. Wong-Beringer A, Jacobs R, Guglielmo J. Treatment of funguria. *JAMA* 1992;267:2780-5.
27. Fong Y, Cheng P, Hinton N. Fungicidal effect of amphotericin B in urine: In vitro study to assess feasibility of bladder washout for localization of site of candiduria. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1856-9.
28. Jacobs L, Skidmore E, Cardoso L, Ziv F. Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1994;18:313-18.
29. Gokhale P, Kshirsagar N, Khan M et al. Treatment of candiduria with liposomal amphotericin B in children. *J Antimicrob Chemother.* 1993;33:889-91.
30. Sanford J. The enigma of candiduria: evolution of bladder irrigation with amphotericin B for management—from anecdote to dogma and lesson from Machiavelli. *Clin Infect Dis* 1993;16:145-7.
31. Jacobs L, Skidmore E, Freeman K, Lipschultz D, Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996;22:30-5.
32. Wong-Beringer A, Jacobs R, Guglielmo J. Nosocomial funguria: Resultant morbidity and therapeutic intervention. *Clin Infect Dis* 1993;17:1066-7.
33. Johnson J. Should all catheterized patients with candiduria be treated? *Clin Infect Dis* 1993;17:814.
34. Wise G. Amphotericin B in urological practice. *J Urol* 1990;144:215-23.

35. Sterling T, Gasser R, Ziegler A. Emergence of resistance to amphotericin B during therapy for *Candida glabrata* infections in a immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 1996;23:187-8.
36. Freeman J. Modern quantitative epidemiology in the hospital. En Mayhall G ed. *Hospital epidemiology and infection control, U.S.A.* Williams & Wilkins. 1996; 13-14.
37. Sugar A, Liu X, Chen R. Effectiveness of quinolone antibiotics in modulating the effects of antifungal drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41:2518-21.
38. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Epidemiología Clínica.* 2a. ed. España. Ediciones Consulta. 1989;76-9.

Tabla 1. Factores de riesgo para candiduria nosocomial en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. Características generales de casos y controles.

Características	Casos n=37	Controles n=74
Sexo: masculino/femenino	15/22	46/28
Días estancia hospitalaria (mediana)	16	7.5
Estancia UTI	20	31
Empleo de antibióticos	34	45
Cateterismo vesical	23	24
Antecedente quirúrgico	23	29
<i>C. albicans</i>	18	0
<i>Candida sp.</i>	19	0

Tabla 2. Frecuencia de enfermedad principal que motivó la hospitalización de pacientes con y sin candiduria nosocomial en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención de 1995 - 1997.

Enfermedad	Casos n=37	Controles n=74	Frecuencia (%)
Sistema Nervioso Central +	10	12	22 (19.8)
Neoplasias +	3	16	19 (17.1)
Aparato digestivo +	9	8	17 (15.3)
Malformación urinaria	9	6	15 (13.5)
Renales +	3	10	13 (11.7)
Cardiopatías congénitas	0	9	9 (8.1)
Infecciones respiratorias +	2	6	8 (7.2)
Hematológicos*	0	2	2 (1.8)
Endocrinas	0	2	2 (1.8)
Musculoesqueléticas	0	2	2 (1.8)
Reumatológicas	1	1	2 (1.8)
Total	37	74	111 (100)

*Un paciente con púrpura trombocitopénica y otro con hemofilia.

+Además con malformación urinaria.

Tabla 3. Riesgo para candiduria nosocomial en pacientes del Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS. En un período de tres años de estudio. Análisis bivarido.

Variables	Casos (%) n=37	Controles (%) n=74	RM*	IC **95%	Valor de P [†]
Uso de antibióticos	34 (91.8)	45 (60.8)	7.30	1.87 - 33.31	0.0014
Cateterismo vesical	23 (62.0)	24 (32.4)	3.42	1.38 - 8.58	0.0053
Malformación urinaria	13 (35.1)	12 (16.2)	2.80	1.01 - 7.79	0.0446
Antecedente quirúrgico	23 (62.0)	29 (39.0)	2.55	1.04 - 6.29	0.0370
Estancia en UTI ^α	20 (54.0)	31 (41.8)	1.63	0.68 - 3.93	0.3124

* Razón de Momios

**Intervalo de Confianza.

+ Prueba estadística X² con corrección de Yates.

α Unidad de terapia intensiva.

Tabla 4. Factores de riesgo para candiduria nosocomial en los niños del Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS; durante el período de estudio de tres años. 1995-1997.

Variables	Casos		Controles		Valor de P*
	Mediana	Intervalo	Mediana	Intervalo	
Tx con antibióticos (días)	14	2 - 38	6	1 - 49	0.0002
Tx con antibióticos (No.)	2	1 - 4	2	1 - 3	0.0027
Cateterismo vesical (días)	8	2 - 174	5	1 - 21	0.0054
Antecedente quirúrgico (días)	14	1 - 174	5	1 - 46	0.0005
Estancia en UTI ^a (días)	12	1 - 188	5	1 - 26	0.0243
Estancia hospitalaria (días)	16	3 - 209	7.5	3 - 53	0.0085

*Prueba estadística U Mann-Whitney

^a Unidad de terapia intensiva

Tabla 5. Riesgo para candiduria nosocomial en pacientes del Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS. De enero de 1995 a diciembre de 1997. Análisis bivariado

Variables	Mediana*	RM**	IC 95%***	Valor de P****
Tx con antibióticos (días)	14	6.5	1.95 - 22.59	0.0009
Tx con antibióticos (No.)	3	4.02	1.19 - 14.10	0.0215
Cateterismo vesical (días)	8	4.58	1.02 - 22.30	0.0470
Antecedente quirúrgico (días)	14	8.13	1.8 - 39.37	0.0030
Estancia en UTI ^a (días)	7	4.5	1.04 - 17.45	0.0200
Estancia hospitalaria (días)	16	4.26	1.68 - 10.96	0.0012

*Valor de la mediana a partir de la cual se calculó el riesgo para candiduria

**Razón de momios.

***Intervalo de confianza al 95%.

****Prueba estadística χ^2 con corrección de Yates.

^a Unidad de terapia intensiva

Tabla 6. Tipo de antibiótico empleado como factor de riesgo para candiduria nosocomial en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. De 1995 a 1997. Análisis bivariado

Antibiótico	Casos n=37	Controles n=74	RM*	IC 95% **	Valor de P***
Quinolonas	7	2	8.40	1.47 - 62.50	0.006000
Cefalosporinas	21	13	6.16	2.34 - 16.52	0.000062
Amikacina	27	23	5.99	2.30 - 15.90	0.000069
Dicloxacilina	13	18	1.69	0.66 - 4.33	0.330860
Vancomicina	10	9	2.67	0.88 - 8.20	0.090490
TMP/SMZ	7	4	4.08	0.97 - 18.19	0.056200
PSC	2	5	0.79	0.10 - 4.94	0.890100

*Razón de momios

**Intervalo de confianza

***Prueba estadística X^2 con corrección de Yates.

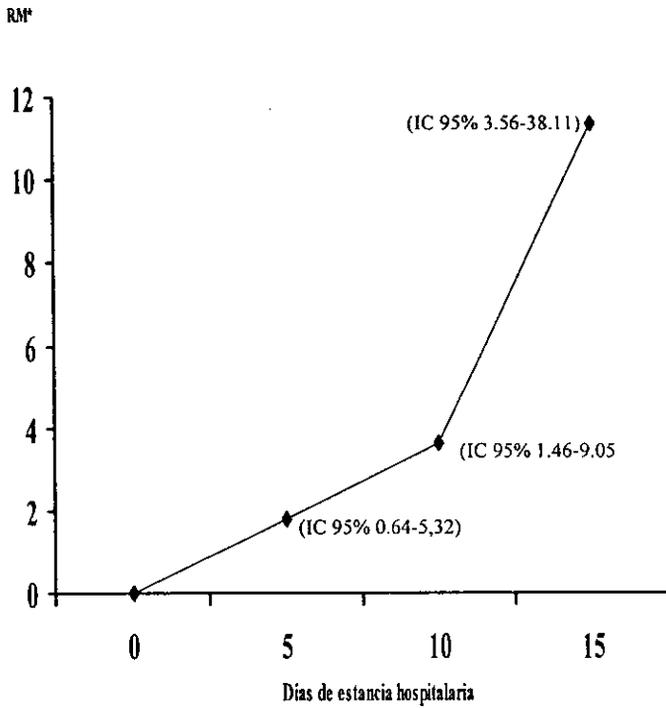
Tabla 7. Factores de riesgo para candiduria nosocomial en pacientes del Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS, de 1995 a 1997. Análisis multivariado.

Variable	RM*	IC 95% **	Valor de P ***
Antibióticos			
Tratamiento (>14 días)	5.54	1.31 - 23.45	0.0200
Número (≥3)	5.80	1.01 - 34.35	0.0400
Quinolonas	7.12	1.14 - 44.10	0.0348
Cefalosporinas	4.56	1.72 - 12.09	0.0022
Amikacina	3.74	1.44 - 9.70	0.0065

*Razón de momios

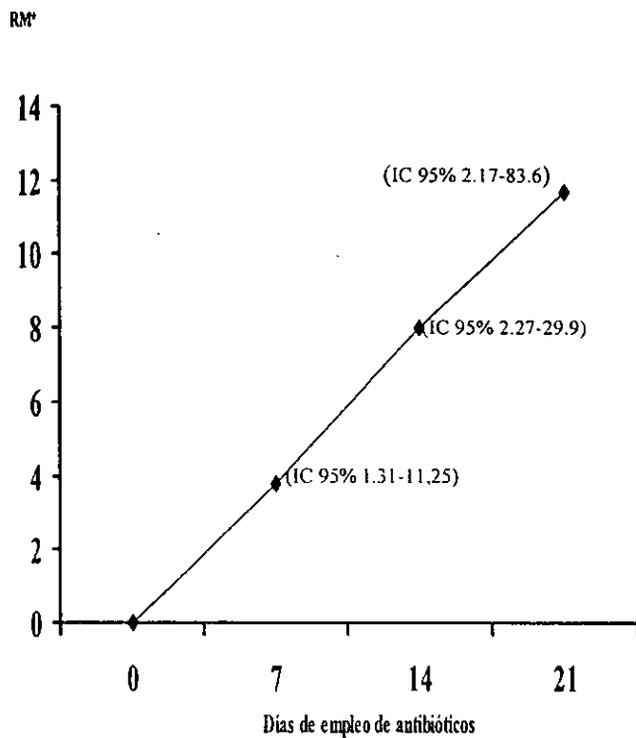
**Intervalo de confianza

***Significancia estadística



* razón de momios

Gráfica 1. Riesgo para candiduria nosocomial por días de estancia hospitalaria.



*razón de momios

Gráfica 2. Riesgo para candiduria nosocomial por días del empleo de antibióticos.