

112361 5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

FRECUENCIA DE CANDIDOSIS BRONCOPULMONAR EN  
PACIENTES POSOPERADOS DE CIRUGÍA CARDIOVASCUAR

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el Título de Especialista en:

PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. VICENCIO JUÁREZ BARRETO

ASESOR: DR. RUBÉN LÓPEZ MARTÍNEZ.

COASESORES: QBP. ALMA PATRICIA HERRERA MENDOZA.  
TLC. LIDIA ALTAMIRANO GARCÍA.  
DR. JOSÉ N. GUTIÉRREZ GARCÍA.  
BIOL. ELVA BAZÁN MORA.

México, D.F.

Febrero de 

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

Frecuencia de Candidosis Broncopulmonar en Pacientes Posoperados de Cirugía Cardiovascular.

Vo. Bo.

DR. RUBÉN ARGÜERO

Director del Hospital de Cardiología  
C.M.N., Siglo XXI.

Vo. Bo.



HOSP. DE CARDIOLOGIA  
C.M.N. SIGLO XXI  
DIV. DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION.

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES

Jefe de la División de Educación e  
Investigación Médica

Vo. Bo.

DR. ALONSO PEÑA GONZÁLEZ

Subjefe de la División de Educación  
e Investigación Médica

Vo. Bo.

DRA. ROSA MARÍA GARCÍA ESCAMILLA

Profesor Titular del Curso de Patología Clínica

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ÍNDICE.**

	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>6</b>
<b>Resultados</b>	<b>9</b>
<b>Discusión</b>	<b>11</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>15</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>16</b>
<b>Referencias</b>	<b>17</b>
<b>Gráficas, Cuadros y Figuras</b>	<b>21</b>

## RESUMEN.

### Frecuencia de Candidosis Broncopulmonar en Pacientes Posoperados de Cirugía Cardiovascular.

Juárez-Barreto V, López-Martínez R, Herrera-Mendoza A P, Altamirano-García L, Gutiérrez-García N y Bazán-Mora E.

Se determinó la frecuencia de candidosis broncopulmonar, las especies y la sensibilidad antifúngica de *Candida*, en pacientes posoperados de cirugía cardiovascular con cuadro clínico de infección de vías respiratorias bajas. Se estudiaron 27 pacientes, 20 masculinos y 7 femeninos de la Unidad de Terapia Posquirúrgica. Se tomó la muestra de secreción broncopulmonar en los tres días posteriores al inicio de la sintomatología. Se realizó examen directo con azul de algodón, solución salina, hidróxido de potasio al 15 %, y lugol; las tinciones de Gram, Acido Peryódico de Schiff y de Grocott-Gomori. Se cultivó en Agar Biggy<sup>®</sup>, Sabouraud sin antibiótico y con antibiótico. Se realizó la filamentación en suero y la producción de clamidoconidios en agar harina de maíz. Las especies se tipificaron mediante el sistema automatizado Vitek<sup>®</sup>, la sensibilidad se realizó con Fungitest<sup>®</sup>. De los 27 pacientes estudiados, 13 (48.0 %) presentaron candidosis, 9 masculinos (69.2 %) y 4 femeninos (30.8 %). De las cepas aisladas, correspondieron 4 a *Candida albicans* (30.8 %), siendo mayor el número de especies no *albicans*, 9 en total (62.9 %); 4 de *Candida tropicalis* (30.8 %), 3 de *Candida lusitaniae* (23.0 %), 1 de *Candida parapsilosis* (7.7 %) y 1 de *Candida lambica* (7.7 %). Una cepa *C. tropicalis* presentó resistencia a tres antifúngicos. Cinco presentaron resistencia intermedia (3 de *C. tropicalis*, 1 de *C. lambica* y 1 de *C. lusitaniae*).

## INTRODUCCIÓN.

*Candida* es un hongo oportunista, vive como comensal en el humano, que causa infecciones nosocomiales<sup>1</sup>; éstas infecciones han aumentado del 6.0 % en 1980 al 10.4 % en 1990. El incremento más marcado fue en pacientes de cirugía de 3.0 a 5.2/1000 muestras, con un incremento del 124 %<sup>2</sup>. El género *Candida* es el patógeno nosocomial más frecuente en los pacientes quirúrgicos<sup>1</sup>. La transformación de fase levaduriforme a fase filamentososa de *Candida* incrementa la adhesión al epitelio; los neutrófilos humanos no pueden ingerir las hifas por su tamaño, las levaduras no son opsonizadas por lo que no son ingeridas. Los mecanismos de virulencia en *Candida albicans*, incluyen mimetismo molecular de las estructuras de los mamíferos, expresando integrinas como el receptor de complemento 3 (CR3) análogas, que participan en la adhesión al epitelio o endotelio humano<sup>3</sup>. Los principales factores de riesgo para la infección fúngica son: Uso de ventilador por más de 48 horas, antibióticos de amplio espectro, catéteres de acceso central, malnutrición, inmunosupresión (cirugía mayor, trauma, quemaduras, cáncer, sepsis bacteriana, hipoperfusión, corticoesteroides, quimioterapia, diabetes y terapia inmunosupresora del trasplante), y enfermedades del tejido conectivo<sup>1,2,4,5,6,7,8</sup>.

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de candidosis broncopulmonar, las especies de *Candida* y su sensibilidad antimicótica, en los pacientes posoperados de cirugía cardiovascular con cuadro clínico de Infección de Vías Respiratorias Bajas.

La principal especie de *Candida* identificada como patógena es *C. albicans*, pero existen otras especies asociadas que pueden ser responsables en este proceso patológico, descrito en la literatura internacional<sup>1,9,10</sup>, en México es necesario saber cual es la distribución de estas especies en estos pacientes e identificar si presentan resistencia a los antimicóticos.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se estudiaron 27 pacientes posoperados de cirugía cardiovascular con datos clínicos de Infección de Vías Respiratorias Bajas (IVRB), hospitalizados en la Unidad de Terapia Posquirúrgica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de México, D. F. Se les tomó secreción broncopulmonar (expectoración) en frasco estéril en tres días posteriores al inicio de la sintomatología.

Criterios de inclusión: pacientes posoperados de cirugía cardiovascular, con datos clínicos de IVRB hospitalizados, de sexo masculino y femenino, y mayores de 15 años. Criterios de no inclusión: pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, con cáncer, que estuvieran recibiendo quimioterapia o radioterapia, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y que hubieran recibido antimicóticos en los últimos 15 días. Criterios de exclusión: pacientes que por algún motivo se retiren del estudio y no permitan tomar las tres muestras.

Examen directo: Se colocó una porción de la muestra en un portaobjetos, se adicionó una gota de colorante de azul de algodón, se le colocó el cubreobjetos y se observó al microscopio de luz en objetivos seco débil (10 X) y seco fuerte (40 X), se realizó el mismo procedimiento para solución salina, hidróxido de potasio al 15 % y lugol. Se realizaron otros extendidos para fijarlos y ser teñidos con tinción de Gram, Ácido Peryódico de Schiff (PAS) y Grocott-Gomori, se observaron al microscopio de luz en objetivo seco fuerte (40 X) y de inmersión (100 X)<sup>11</sup>.

Cultivo: La muestra se sembró en los siguientes medios de cultivo: Agar Biggy<sup>®</sup>, Sabouraud sin antibiótico y Sabouraud con antibiótico (cloranfenicol y cicloheximida). Se incubaron a 30 C, y se leyeron a las 24, 48 y 72 horas para identificar el desarrollo de

colonias. La observación de más de 5 unidades formadoras de colonias en el medio de cultivo tuvo significancia fúngica<sup>11</sup>.

Prueba de filamentación en suero: De las colonias desarrolladas se tomó una muestra, se inoculó en suero humano y se incubó a 37 C durante 3 horas. Se colocó una gota de esta suspensión y se observó al microscopio de luz con objetivo seco fuerte para identificar la formación del tubo germinativo. Cuando la filamentación fue más del 50 % de las levaduras se consideró como *C. albicans*<sup>11</sup>.

Producción de clamidoconidios: De las colonias desarrolladas se inoculó una muestra en agar de harina de maíz (medio pobre en peptonas y azúcares). Se incubó a 30 C por 72 horas. Posteriormente se realizó una preparación en fresco y se observó al microscopio de luz en objetivo seco fuerte. La presencia de clamidoconidios fue indicativo de *C. albicans*<sup>11</sup>.

Identificación de Especie por el Sistema Automatizado VITEK<sup>®</sup>: Todas las colonias de *Candida*, independientemente de las pruebas de filamentación y producción de clamidoconidios se procesaron en el VITEK<sup>®</sup>. Para lo cual de las colonias desarrolladas se tomó la muestra para disolverla en 1.8 ml de solución salina para hacer una solución equivalente al patrón No. 1 de Mc Farland. Se llenó la tarjeta, se incubó 24 horas, y en algunos casos, 48 horas por indicación del lector y posteriormente fue leída en el lector automatizado, para determinar la especie de *Candida*.

Sensibilidad Antifúngica In vitro (Fungitest<sup>®</sup>): De las colonias aisladas se colocaron en 3 ml de agua destilada estéril, ajustando al patrón No. 1 de Mc Farland, se pasaron 100 microlitros a un tubo con 1.9 ml de agua destilada estéril, de aquí se pasaron 20 microlitros a un tubo con 3 ml de medio de suspensión, posteriormente de este tubo se tomaron 100 microlitros y se colocaron en cada pozo de la placa, se incubó a 37 C por 48

horas, posteriormente se leyó. De acuerdo a la técnica utilizada las levaduras pueden ser consideradas como: Resistentes, de Resistencia Intermedia y Sensibles. El crecimiento fue expuesto por un vire en el color de azul a rosa (resistente), la inhibición en cambio continuó de color azul (sensible). Se utilizaron los siguientes antimicóticos: 5-fluorocitosina, Anfotericina B, Miconazol, Ketokonazol, Itraconazol y Fluconazol.

Análisis estadístico: Fue de tipo descriptivo para variables cualitativas con cuadro y gráficas, frecuencias y porcentajes; para variables cuantitativas con medida de tendencia central: media.

## RESULTADOS.

Se estudiaron 27 pacientes, de los cuales 13 presentaron candidosis broncopulmonar (48.0 %), 9 masculinos (69.2 %) y 4 femeninos (30.8 %). El rango de edad fue de 30 a 72 años, con un promedio de 57.2 años.

Según el tipo de cirugía, 14 son de revascularización (51.9 %), de estos 8 presentaron candidosis (29.8 %) y 6 no la presentaron (22.1 %). 13 son de cirugía valvular (48.1 %), de estos 6 presentaron candidosis broncopulmonar (22.1 %) y 7 no la presentaron (25.0 %) (Gráfica 1).

Todos los pacientes presentaron factores de riesgo para adquirir infección fúngica como son: Uso de ventilador por más de 48 horas, antibióticos de amplio espectro, catéteres de acceso central, cirugía mayor. De los 27 pacientes sólo 3 tenían diabetes mellitus (11.0 %), de los cuales 2 presentaron candidosis y uno no la presentó.

La identificación de las levaduras y pseudohifas en las preparaciones en fresco fue igual en todas las utilizadas: solución salina, lugol, hidróxido de potasio al 15 % y azul de algodón; al igual que en las preparaciones teñidas con Gram, Ácido Peryódico de Schiff (PAS) y Grocott-Gomori (Figura 1).

El crecimiento y número de las colonias fue muy parecido en los medios de cultivo utilizados: Agar Biggy® (colonias bien delimitadas, planas, cremosas, opacas, de color marrón), Sabouraud sin antibiótico y Sabouraud con antibiótico (en ambos medios las colonias son bien delimitadas, planas, cremosas, opacas, de color blanco o blanco amarillento). (Figura 2).

De los 13 pacientes con cultivos positivos a *Candida*, en 10 también se desarrollaron bacterias en los medios convencionales (77 %); y en 3 no hubo desarrolla bacteriano

asociado (23 %), las especies no asociadas a bacterias fueron 2 de *Candida albicans* y 1 de *Candida tropicalis*.

De las 13 cepas aisladas, 4 fueron de *Candida albicans* (30.8 %), 4 de *Candida tropicalis* (30.8 %), 3 de *Candida lusitanae* (23.0 %), 1 de *Candida parapsilosis* (7.7 %) y 1 de *Candida lambica* (7.7 %) (Gráfica 2).

De las 13 cepas estudiadas una (7.7 %) de *Candida tropicalis* presentó resistencia a anfotericina B, ketokonazol e itraconazol; resistencia intermedia a miconazol; y sensible a 5-fluorocitocina y fluconazol. Cinco cepas (38.5 %) presentaron resistencia intermedia, tres de *Candida tropicalis* a anfotericina B y miconazol; una de *Candida lambica* y una de *Candida lusitanae*, ambas a 5-fluorocitosina, miconazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol. Siete fueron susceptibles a todos los antifúngicos probados (53.8 %). Las cuatro cepas de *Candida albicans* fueron sensibles a todos los antifúngicos probados (Cuadro 1).

## DISCUSIÓN.

De las cepas aisladas y tipificadas se encontró a *Candida albicans* con un 30.8 %, *Candida tropicalis* con un 30.8 %, *Candida lusitanae* con un 23.0 %, *Candida parapsilosis* con un 7.7 % y *Candida lambica* con un 7.7 %. Que es diferente a otros reportes, donde las especies se distribuyen de la siguiente manera *C. albicans* como la más frecuente con el 63 %, le siguen *C. tropicalis* con el 17 %, *C. glabrata* con el 13 %, *C. parapsilosis* con el 6.5 % y *C. krusei* con el 0.5 %<sup>1</sup>.

Debido a estos factores tanto para adquirir la infección fúngica como para su diseminación, los pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos tienen más posibilidades para adquirir infecciones micóticas en diferentes niveles; en este trabajo se encontró *Candida* en secreción bronquial con una frecuencia de 48 % comparado con el de la literatura de un 57 % en esputo<sup>12</sup>. En un estudio de pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con sospecha clínica de infección pulmonar el día de su muerte, se les practicó autopsia encontrando *Candida* en el 40 % (10 de 25), y solo en el 8 % (2 de 25) se diagnosticó candidosis pulmonar antes de la muerte<sup>5</sup>. En pacientes no neutropénicos de la UCI se aislaron hongos en un 64 %, siendo *Candida* la más frecuente en un 56 %; de secreción bronquial 36 %, de garganta 27 %, de orina 25 %, cultivo de heces 11 %<sup>13</sup>. Otro estudio demostró que los pacientes quirúrgicos de la UCI presentaron candidemia en el 65 %, comparados con los pacientes no quirúrgicos que la presentan en el 35 %<sup>14</sup>.

Es importante buscar a *Candida* en la secreción broncopulmonar ya que en muchos casos la neumonía por este hongo llega por vía hematógena, pero muchos otros son posteriores a una bronquitis, existiendo un riesgo alto en los pacientes con ventilación artificial<sup>15</sup>.

En un estudio realizado en Canadá se encontró que en el posoperatorio de cirugía cardiovascular se logró identificar a *Candida* en el 57.1 %; aislándola en orina, mucosa oral, secreción endotraqueal y del sitio de inserción del catéter venoso central<sup>16</sup>. En Alemania el porcentaje anual de micosis sistémicas es de 600 por millón de personas (45 000 casos en un año, con 7 000 muertes), en Checoslovaquia las micosis en corazón son de 0.1 % en 17 661 autopsias. La candidosis sistémica vascular es del 32 %, y en corazón del 48 %, la endocarditis fúngica tiene una sobrevida de menos del 20 %<sup>17</sup>. La infección fúngica de válvulas cardiacas es rara pero la morbi-mortalidad es muy alta<sup>18</sup>. Del 1-10 % de los microorganismos implicados en la endocarditis son hongos, *Candida spp* 33 - 44 %, *Aspergillus spp* 25 - 40 % e *Histoplasma* 5 %<sup>17,19</sup>.

La profilaxis en las infecciones fúngicas es muy utilizada por la alta morbi-mortalidad de las micosis oportunistas que presentan los pacientes con inmunocompromiso severo; los antimicóticos usados con este fin son fluconazol, itraconazol, clotrimazol, ketoconazol y anfotericina B en forma sistémica; y nistatina en forma local<sup>20,21,22,23</sup>.

Al incrementar el número de inmunosuprimidos (como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, SIDA), aumenta el número de infecciones fúngicas con significado clínico y con esto, se presenta como problema la resistencia a los antifúngicos. El mecanismo más común de la resistencia es el cambio de las vías enzimáticas de los antifúngicos por parte del hongo, siendo uno de los más importantes el cambio en las enzimas responsables de la biosíntesis del ergosterol ocasionando resistencia a los azoles, ya que los azoles actúan en la síntesis de ergosterol, en la enzima lanosterol 14 $\alpha$  dimetilasa (P450DM) y la  $\Delta$  5,6 esterol desaturasa; *C. albicans* tiene el gen codificante para P450DM, identificado como ERG16, habiendo una sobre expresión del ERG16 en el RNAm cuando existe resistencia al fluconazol. Otro mecanismo es la disminución intracelular del antimicótico

disminuyendo su permeabilidad, con cambios en la composición de esterol, con esto se dificulta la entrada de los azoles a la célula como ocurre en la resistencia de *C. krusei* al itraconazol<sup>24</sup>.

De las cepas estudiadas sólo una presentó resistencia a anfotericina B, ketoconazol e itraconazol, esta cepa fue de *Candida tropicalis*, lo que representa el 7.7 %. Según la literatura la resistencia a los antifúngicos se ha observado principalmente en *Candida albicans*, con serios problemas para el tratamiento de las infecciones. En los pacientes positivos serológicamente para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) con infección orofaríngea y/o esofágica por *Candida* se ha observado más del 10 % de resistencia al fluconazol, ketoconazol, itraconazol, clotrimazol y nistatina. El 41 % de la resistencia al fluconazol se observó en los pacientes que habían recibido terapia con azoles recientemente<sup>20,24,25,26,27,28</sup>. La resistencia a la 5-fluorocitosina se ha observado en *Candida* cuando se utiliza como monoterapia en el 11.5 al 15.5 %<sup>24,25,26</sup>. La respuesta clínica al fluconazol en los pacientes de SIDA con *Candida* es del 98 % y en los que no tienen SIDA es del 79 %<sup>29</sup>. Se han propuesto varias pruebas de susceptibilidad antifúngica entre las que se encuentran, macrodilución, microdilución, dilución en agar y difusión en disco<sup>30,31,32,33</sup>.

Como se observa la mayoría de los estudios realizados para determinar la sensibilidad de *Candida* han sido en pacientes con SIDA, nosotros realizamos este estudio en pacientes posquirúrgicos, con la frecuencia de resistencia ya mencionada. Es necesario realizar más estudios en pacientes diferentes a los de SIDA para observar si existe resistencia a los antifúngicos como en nuestro caso y además investigar la respuesta clínica a los tratamientos aplicados.

Ante la resistencia de los antifúngicos, se encuentran en estudio nuevos fármacos como son: de los azoles el Viroconazol (UK-109496), el ZD-0870 para la *Candida* resistente al

fluconazol y el SCH-56592; las alilaminas como la Terbinafina y la Naftifina; y las Tiocarbamina como el Tolnaftato, son inhibidores competitivos de la escualen epoxidasa. Las Equinocandinas inhiben la síntesis de  $\beta$ -glucanos en la pared celular del hongo, inhibiendo la acción de la 1-3  $\beta$  glucan sintetasa; la Nicomicina que inhibe a la quitin sintetasa; y las Pradimicinas que actúan sobre las mananas que se encuentra en la pared del hongo<sup>24,34</sup>.

## CONCLUSIONES.

1. La frecuencia de candidosis broncopulmonar en pacientes posoperados de cirugía cardiovascular con datos clínicos de infección de vías respiratorias bajas fue de 48 %, considerándose significativamente alta.
2. Las especies de *Candida* no *albicans* fueron mayores, con una frecuencia de 69.2 %, comparadas con *C. albicans* que fue de sólo 30.8 %.
3. Una cepa de *Candida tropicalis* presentó resistencia a tres antifúngicos y resistencia intermedia a un antifúngico (7.7 %), cinco cepas presentaron resistencia intermedia (38.5 %) y siete fueron susceptibles a los antifúngicos (53.8 %), entre ellas todas las cepas de *C. albicans*.
4. Por la frecuencia elevada de candidosis es necesario suplementar estudios micológicos en todos los pacientes con cirugía cardiovascular que presenten sintomatología de IVRB para diagnosticar oportunamente micosis pulmonar.

## AGRADECIMIENTOS.

A la Dra. Rosa María García Escamilla por todos sus conocimientos y sobre todo por su paciencia para transmitirlos día tras día.

Al Dr. Rubén López Martínez por su asesoramiento, por compartir sus conocimientos y su basta experiencia para la realización de esta tesis.

A la Dra. Rosa María Rivera Rosales del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, por su gran apoyo para la realización de esta tesis.

Al Q.F.B. Julio César Martínez Álvarez por su apoyo, paciencia y amistad otorgadas incondicionalmente.

Al personal de la sección de Microbiología del Laboratorio Clínico del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Al personal del Laboratorio de Micología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al personal de la sección de Microbiología del Laboratorio Clínico del Hospital General de Zona No. 26.

A todos los pacientes de la Terapia Posquirúrgica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", del Instituto Mexicano del Seguro Social, ya que sin ellos no hubiese sido posible la realización de esta tesis.

Y a todas aquellas personas que de una forma u otra contribuyeron a la realización de esta tesis.

## REFERENCIAS.

1. Dean DA, Burchard KW. Fungal infection in surgical patients. Am J Surg 1996;171:374-382.
2. Beck-Sagué CM, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance. J Infect Dis 1993;167:1247-1251.
3. Maródi, L. Local and systemic host defense mechanisms against *Candida*: Immunopathology of candidal infections. Pediatr Infect Dis J 1997;16:795-801.
4. El-Ebiary M, Torres A, Fábregas N, Puig de la Bellacasa J, González J, Ramírez J, del Baño D, Hernández C, Jiménez de Anta MT. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:583-590.
5. Kralovicova K, Spanik S, Oravcova E, Mrazova M, Morova E, Gulikova V, Kukuckova E, Koren P, Pichna P, Nogova J, Kunova A, Trulp J, Krcmery V Jr. Fungemia in cancer patients undergoing chemotherapy versus surgery: risk factors, etiology and outcome. Scand J Infect Dis 1997;29:301-304.
6. Füssle R. Diagnosis of fungal infections. Mycoses 1997;40(Suppl. 2):13-15.
7. Mac-Donald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors candidemia in a children's hospital. Clin Infect Dis 1998;26:642-645.
8. Voss A, le Noble JLML, Lunel FMV, Foudraine NA, Meis JFG. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. Infection 1997;25:8-11.
9. Odds FC. *Candida albicans*, the life and times of pathogenic yeast. J Med Vet Mycol 1994;32(Suppl. 1):1-8.

10. Al-Hedaithy SSA, Fotedar R. Prevalence of *Candida tropicalis* in clinical specimens from patients with variable clinical syndromes over a 5-year period. *Mycoses* 1997;40:111-113.
11. López MR (1995). Micosis oportunistas. En: *Micología Médica. Procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio*. López MR, Méndez TLJ, Hernández HR, Castañón OR (Eds). Editorial Trillas, México, D.F., pp:99-129.
12. Cornwell III EE, Belzberg H, Berne TV, Dougherty WR, Morales IR, Asensio J, Demetriades D. The pattern of fungal infections in critically ill surgical patients. *Am Surg* 1995;61:847-850.
13. Petri MG, Köning J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Denhert R, Schäfer H, Meyer H, Kalmr P, Thülig P, Müller J, Lode H. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Paul Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med* 1997;23:317-325.
14. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibáñez-Lucía P, Torres-Rodríguez JM. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Study Group of Fungal Infection in the ICU. Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
15. Rùchel R. Clinical presentation of invasive *Candida* mycoses. *Mycoses* 1997;40(Suppl.2):17-20.
16. Tran LT, Auger P, Marchand R, Carrier M, Pelletier C. Epidemiological study of *Candida spp.* colonization in cardiovascular surgical patients. *Mycoses* 1997;40:169-173.
17. Kuttin ES. Fungal infection of the cardiovascular system-a review. *Mycoses* 1997;40:3-24.

18. Ellis M. Fungal endocarditis. Review article. *Journal Infection* 1997;35:99-103.
19. Nasser RM, Melgar GR, Longworth DL, Gordon SM. Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *Am J Med* 1997;103:25-32.
20. Schuler US, Haag C. Prophylaxis of fungal infections. *Mycoses* 1997;40(Suppl. 2):41-44.
21. Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clin Infect Dis* 1998;26:259-270.
22. Viscoli C, Castagnola E, Machetti M. Antifungal treatment in patients with cancer. *J Int Med* 1997;242(Suppl. 740):89-94.
23. Schäfer-Korting M, Blechschmidt J, Korting HC. Clinical use of oral nystatin in the prevention of systemic candidosis in patients at particular risk. *Mycoses* 1996;39:329-339.
24. Alexander BD, Perfect JR. Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implications for therapy and new approaches. *Drugs* 1997;54:657-678.
25. Bossche HV, Warnock DW, Dupont B, Kerridge D, Gupta SS, Improvisi L, Marichal P, Odds FC, Provost F, Ronin O. Mechanisms and clinical impact of antifungal drug resistance. *J Med Vet Mycol* 1994;32(Suppl. 1):189-202.
26. Rex JH, Rinaldi GM, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39:1-8.
27. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, Keruly JC, Moore RD, Gallant JE. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis* 1997;24:28-34.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

28. Martins DM, Lozano-Chiu M, Rex JH. Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:843-846.
29. Troke PF. Large-scale multicentre study of fluconazole in the treatment of hospitalised patients with fungal infections. Multicentre European Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:287-295.
30. Denning DW, Baily GG, Hood SV. Azole resistance in *Candida*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:261-280.
31. Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN. Susceptibility testing of fungi: current status of correlation of *In vitro* data with clinical outcome. *J Clin Microbiol* 1996;34:489-495.
32. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Lancaster M, Odds FC, Rinaldi MG, Walsh TJ, Barry AL. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual, framework and analysis of *In vitro*-*in vivo* correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Clinical Infect Dis* 1997;24:235-247.
33. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: technical advances and potential clinical applications. *Clin Infect Dis* 1997;24:776-784.
34. Kauffman CA, Carver PL. Antifungal agents in the 1990s. Current status and future developments. *Drugs* 1997;53:539-549.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 1. Frecuencia de candidosis broncopulmonar según el tipo de cirugía.

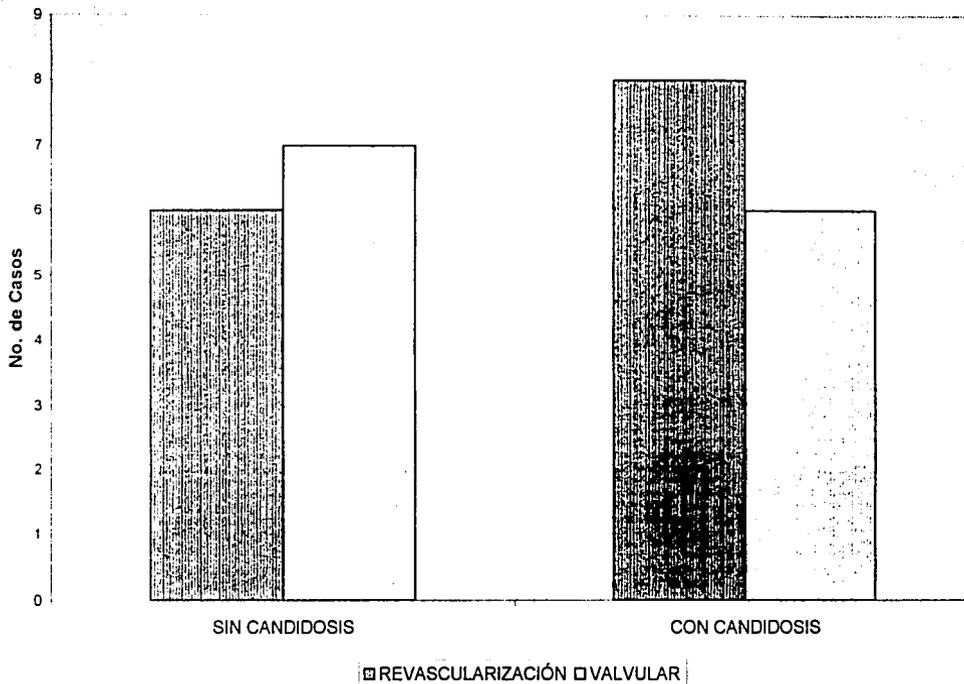




Figura 1. Secreción bronquial, teñidas con tinción de Grocott-Gomori a 100 X. Se observan levaduras e hifas en negro por el colorante, con polimorfonucleares en el fondo.

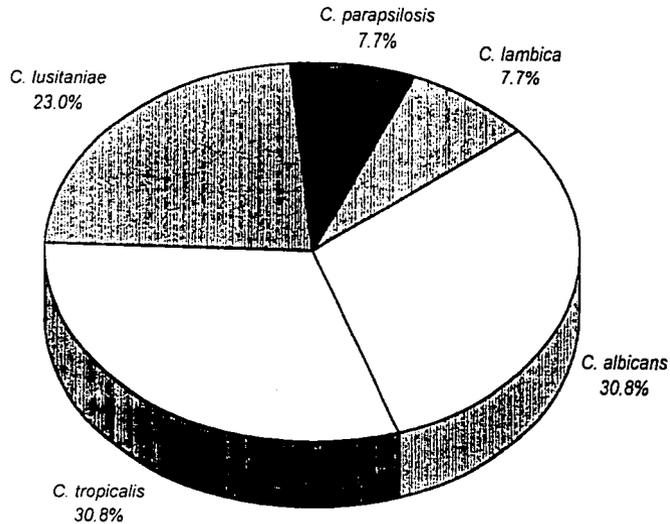
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Figura 2. Cultivo de *Candida* en medio de Agar Biggy®. Se observan colonias de *Candida* bien delimitadas, planas, cremosas, opacas, de color marrón.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2. Tipificación de las cepas de *Candida*.



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Cuadro 1. Prueba de sensibilidad antifúngica de *Candida*.

ESPECIE	No. DE CEPAS	SENSIBLE						INTERMEDIA						RESISTENTE						
		5	A	M	K	I	F	5	A	M	K	I	F	5	A	M	K	I	F	
<i>Candida albicans</i>	4	X	X	X	X	X	X													
<i>Candida tropicalis</i>	3	X			X	X	X		X	X										
<i>Candida tropicalis</i>	1	X					X		X						X		X	X		
<i>Candida lusitanae</i>	2	X	X	X	X	X	X													
<i>Candida lusitanae</i>	1		X					X		X	X	X	X							
<i>Candida parapsilosis</i>	1	X	X	X	X	X	X													
<i>Candida lambica</i>	1		X					X		X	X	X	X							

5 = 5-fluorocitosina, A = Anfotericina B, M = Miconazol, K = Ketoconazol, I = Itraconazol, F = Fluconazol.

Cuadro 1. Prueba de sensibilidad antifúngica de *Candida*. De las 13 cepas estudiadas una (7.7 %) de *Candida tropicalis* presentó resistencia a anfotericina B, ketokonazol e itraconazol; resistencia intermedia a miconazol; y sensible a 5-fluorocitocina y fluconazol. Cinco cepas (38.5 %) presentaron resistencia intermedia, tres de *Candida tropicalis* a anfotericina B y miconazol; una de *Candida lambica* y una de *Candida lusitaniae*, ambas a 5-fluorocitosina, miconazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol. Siete fueron susceptibles a todos los antifúngicos probados (53.8 %). Las cuatro cepas de *Candida albicans* fueron sensibles a todos los antifúngicos probados.