



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FRECUENCIA DE ESPECIES Y PATRÓN DE
SUSCEPTIBILIDAD DE *Candida spp.* AISLADAS DE
SITIOS ESTÉRILES EN PACIENTES DE UNA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
EN UN PERIODO DE CUATRO AÑOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Blanca María Guzmán Villa

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Aarón Pacheco Ríos

ASESOR DE TESIS
Dr. José Ignacio Santos Preciado



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2008



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.

INDICE

RESUMEN	4
MARCO TEORICO	7
<i>INTRODUCCION</i>	7
<i>PATOGENESIS</i>	9
<i>DIAGNOSTICO</i>	11
<i>TRATAMIENTO</i>	12
<i>FACTORES DE RIESGO</i>	13
<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	15
<i>INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE CANDIDIASIS SISTEMICA</i>	16
<i>PREVALENCIA DE ESPECIES</i>	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACION	21
JUSTIFICACION	22
OBJETIVOS	24
MATERIALES Y METODOS	25
RESULTADOS	29
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	38
ANEXOS	39
REFERENCIAS	43

RESUMEN

En años recientes, se ha reportado un incremento en las infecciones por hongos en pacientes hospitalizados, especialmente en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), esto debido a factores de riesgo, entre ellos, la prematuridad, inmadurez del sistema inmunitario (disfunción de células T y macrófagos) uso de antibióticos de amplio espectro, uso de catéter venoso central (CVC), alimentación parenteral (NPT) de alto contenido lipídico, intubación prolongada mayor a 7 días, Apgar bajo al nacer, etc; la mayoría de estas infecciones causadas por *C. albicans*. Sin embargo se ha observado un desplazamiento de especies de *C. albicans* hacia *Candida* no-*albicans*, y algunas de estas especies, como *C. glabrata* y *C. krusei* relacionadas con disminución en la susceptibilidad a algunos antifúngicos como fluconazol. El presente estudio se realizó con el objetivo de describir la frecuencia de especies y su patrón de susceptibilidad en cepas aisladas de sitios estériles, de pacientes de UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) durante el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2006. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, en el cual se recuperaron cepas aisladas de recién nacidos hospitalizados en UCIN, durante un periodo de cuatro años. La identificación de especie se determinó por un sistema técnico basado en la fermentación de carbohidratos que utilizan tanto *C. albicans* como *Candida* no-*albicans*, posteriormente se determinó la susceptibilidad antifúngica mediante un método aprobado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) basado en medir concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) a través de la difusión en disco del antifúngico; utilizamos discos de

fluconazol y voriconazol. *Resultados.* Encontramos un incremento en la tasa de infección sistémica causada por *Candida* spp, en recién nacidos hospitalizados en una UCIN observándose un incremento, puesto que en 2005 al 2006, hubo un total de 51 y 53 casos por cada 1000 egresos, en comparación con la tasa observada en 2003 y 2004 que fue de 23 y 30 casos por 1000 egresos respectivamente. Observamos también que los aislamientos de *Candida non-albicans* se presentaron en el 52% de los casos durante el tiempo estudiado (2003 al 2006), siendo *C. parapsilosis* la más frecuentemente identificada, seguido de *C. tropicalis* y *C. guilliermondii*. *C. albicans* se aisló en 48% de los casos, disminuyendo su frecuencia del 80% que se observó en el 2005, al 25% observado en el 2006. De las 18 cepas aisladas a las que se realizó patrones de susceptibilidad, una de ellas que correspondió a *C. guilliermondii*, presentó una susceptibilidad dosis dependiente, que requería concentraciones mínimas inhibitorias mayores de 16 µg/ml para fluconazol. *Conclusiones:* En el presente estudio, realizado en neonatos de UCIN, observamos que la frecuencia de infecciones diseminadas por hongos es cada vez más frecuente. En los últimos años están predominando especies diferentes a *C. albicans* y en este estudio una de las 18 cepas tuvo un patrón de susceptibilidad con tendencia a la resistencia a los antifúngicos habituales. El incremento en la tasa de incidencia y cambio en la prevalencia de especies de *Candida*, nos obliga a hacer recomendaciones sobre el uso adecuado de antibióticos de amplio espectro y su tiempo de administración, bloqueadores-H2, NPT, además de mejorar los cuidados de CVC, puesto que estos factores favorecen el incremento en la tasa de candidiasis sistémica, así

como el desplazamiento de *C. albicans*, por cepas diferentes, lo que incrementa la aparición de resistencia a azoles.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Hipócrates y Galeno describieron las primeras lesiones causadas probablemente por hongos (microorganismos filamentosos).

Más tarde Langenbell en 1839, encontró microorganismos denominados hongos, en lesiones bucales. En 1941, Berg estableció a los hongos como el agente causal del “algodoncillo” al inocular membranas aftosas en niños sanos. En 1843, Robin denominó este microorganismo con el nombre de *Oidium albicans*, hasta que Zopf en 1890, le llamó *Monilia albicans* para que finalmente Berkhout en 1923 la llama como se conoce hasta la actualidad: *Candida albicans*.

En 1861, Zenker describió un caso de candidiasis profunda, sin embargo fue hasta 1940 cuando se reporta el primer caso de endocarditis por *Candida*.

El periodo más interesante en la historia de *Candida* fue en 1940 a partir del surgimiento de los antibióticos.

En décadas recientes *Candida spp.* ha ocupado el cuarto lugar dentro de los microorganismos aislados en pacientes hospitalizados en los Estados Unidos de Norteamérica y se ha calculado un costo aproximado de un billón de dólares por cada paciente que se enferma por una infección por *Candida*.¹

El surgimiento de infecciones por hongos ha incluido localizaciones profundas como endocarditis, osteomielitis, meningitis, miositis, endoftalmitis, pericarditis y pancreatitis entre otras. Recientemente se ha documentado un mayor incremento en la incidencia de infecciones por *Candida* en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas, pacientes sometidos a trasplante, uso de válvulas cardíacas

protésicas, utilización de antibióticos de amplio espectro, aditamentos invasivos. Un axioma que expresa la relación huésped parásito en infecciones por *Candida spp.* se formula de la siguiente manera: la extensión de enfermedad, es igual al número de organismos virulentos dividido entre la resistencia del huésped.²

Candida spp. es un hongo dimórfico -esto porque en condiciones apropiadas, se puede observar como blastospora o pseudohifa- existe en forma unicelular, es pequeño de 4 a 6 μ , tiene doble pared. Cuando se presenta como blastospora, es de forma ovoide y se reproduce por fisión binaria. A partir de las blastosporas se producen extensiones cilíndricas no septadas denominadas tubo germinal, que formarán pseudohifas siendo posible observarlas al microscopio mediante examen directo. Crece adecuadamente en aerofilia en medios habituales.¹

Son capaces de formar colonias, blancas, cremosas, suaves y al colocar un poco de ellas a incubar en suero se puede observar la formación de su tubo germinal, la cual es una prueba burda que permite identificar *Candida albicans* de otras especies, sin embargo con frecuencias se pueden tener datos falsos positivos y falsos negativos.

Existen otras pruebas que son mejores para la identificación de *Candida spp.* como las pruebas metabólicas por asimilación de carbohidratos, mediante los sistemas de API 20C, que proporciona una identificación exacta de la mayoría de las especies de *Candida* en aproximadamente tres días. El fundamento de éste método se basa en pruebas de asimilación de carbohidratos utilizamos el sistema Analytical Profile Index conocido como API 20 C-Aux (Biomeriux[®]-vitek, Inc. 595 Anglum Road Hazelwood, Mo, USA) . Este sistema incluye una galería constituida por 20 pozos que contienen sustratos deshidratados de carbohidratos y permiten

efectuar 19 ensayos de asimilación y dos para observación morfológica. También han sido descritas las reacciones de fermentación, utilización de nitratos y producción de ureasa.^{1,3}

La reciente aplicación de análisis por restricción enzimática del genoma de *C. albicans*, utilizando endonucleasa EcoRI, ha identificado diversos grupos genotípicos como son: A, B, C y D⁴.

En la actualidad más de 150 especies de *Candida* han sido descritas y de estas, entre las que se refieren en la literatura *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. famata*, *C. pelliculosa*, *C. inconspicua*, *C. sake*, *C. lambica*, *C. norvegensis*, *C. zeylanoides*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. dubliniensis*, siendo las de mayor importancia clínica en pediatría *Candida albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata*.⁵⁻⁹

PATOGENESIS

Los mecanismos de defensa del sistema muco-tegumentario intacto son de gran importancia para mantener una adecuada resistencia a las infecciones causadas por *Candida spp.* de esta forma cualquier proceso que cause una lesión leve en la piel y tegumentos lo hace un sitio susceptible para invasión en individuos sanos.

Una vez que el hongo invade la dermis, puede entrar al torrente sanguíneo, y la vía hematogena es considerada como la principal vía de diseminación^{6, 10}; en neonatos se ha reportado que hasta en el 50% de los casos, una vez alcanzado el torrente circulatorio, presentarán diseminación al sistema nervioso central.¹

Los polimorfonucleares (PMN), eosinófilos, y células dendríticas juegan un papel importante, ya que tiene la capacidad de dañar las pseudohifas y fagocitarlas, matando a las blastosporas. La mieloperoxidasa, el peróxido de hidrógeno y el sistema anion- peróxido, son los mecanismos más importantes responsables de la muerte intracelular de *Candida albicans*^{1, 2, 6}.

La participación de todas las células del sistema inmunológico y factores humorales y celulares como receptores de manosa, receptores de complemento, citoquinas proinflamatorias, interferón gama, factor de necrosis tumoral, fibronectina, interleucinas IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, factor transformador de crecimiento beta y sistema Th1 /Th2, evitan infecciones locales y diseminadas causadas por este hongo.

Se encuentran descritos además componentes tóxicos como la canditoxina, que es una glicoproteína que puede causar liberación de histamina. Por esto es relevante, que en pacientes con infecciones por *Candida spp.* se determine siempre su estado inmunológico y se considere la posibilidad de estas infecciones en pacientes con deterioro inmunológico a cualquier nivel.

De los factores adquiridos por las modalidades terapéuticas para el soporte vital avanzado, los más importantes son la introducción de antibióticos y el uso de catéteres intravenosos. Los primeros condicionan una supresión de la flora bacteriana y proliferación de organismos como *Candida spp.*, especialmente del tracto gastrointestinal. Las sulfonamidas disminuyen la muerte intracelular de *Candida*, las tetraciclinas, doxiciclina y aminoglucósidos condicionan disminución en la capacidad fagocítica de los neutrófilos^{11, 12}.

Candida spp. puede diseminarse a través de líneas intravasculares, nutrición parenteral total (NPT), catéteres de polietileno y aditamentos para monitorización de la tensión arterial.^{2, 7, 9, 10} ...

El empleo de estos factores ocurre habitualmente en el contexto de pacientes especiales como aquellos sometidos a cirugía abdominal, trasplantados de órganos sólidos y médula ósea, enfermedades neoplásicas, uso de esteroides y quemados.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico es necesario la conjunción de aspectos tanto clínicos como laboratoriales. El examen microscópico directo del material biológico con preparación de hidróxido de potasio (KOH), permite la observación de blastosporas o pseudohifas. A través de tinciones especiales (tinción de acido-Schiff, de Gomori, Azul toluidina ó tinción de Gram) también es posible observar las características estructuras de *Candida*. Los medios de cultivo selectivos como Sabouraud, adicionado con cloranfenicol ó cicloheximida, permiten el desarrollo óptimo de la mayoría de las especies de *Candida*.¹

Existen diversos métodos que permiten la identificación rápida y temprana del hongo, como el hemocultivo radiométrico y el método de lisis-centrifugación.

En años recientes se han probado detección de diferentes componentes antigénicos y productos metabólicos en diferentes fluidos corporales. Tal es el caso de utilización de técnicas de precipitación, aglutinación, ELISA, contraelectroforesis, cromatografía en gas líquido y radioinmunoensayo.

Otras pruebas como la detección de mananos, antígeno citoplásmico y D-arabinitol, son también auxiliares en el diagnóstico. Hay que reconocer que los estudios de imagen y otros como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) siempre deberán interpretarse en un contexto clínico y microbiológico. ^{1, 6, 13}

TRATAMIENTO

Dentro de las opciones terapéuticas que existen, la nistatina continúa siendo el antifúngico de elección para las formas superficiales, para las formas profundas de presentación son de elección los azoles como el miconazol, itraconazol y fluconazol. El voriconazol ha sido considerado en Europa como una alternativa para el manejo de infecciones invasivas por *Candida* resistente al fluconazol. En caso de micosis superficiales o profundas refractarias al tratamiento se sugiere la utilización de anfotericina B, azoles endovenosos ó equinocandinas como alternativas ¹⁴⁻¹⁶.

La anfotericina B continúa siendo la piedra angular para el tratamiento de las infecciones diseminadas por *Candida*. La emergencia de especies no-albicans, resistentes a fluconazol como *C. glabrata* y *C. krusei* ha permitido el empleo de alternativas terapéuticas como voriconazol y caspofungina, esta última aún no aprobada en población neonatal. ^{2, 5, 17-21}

Dada la menor o nula sensibilidad de algunas especies de *Candida* no-albicans a los antifúngicos disponibles, la resistencia emergente posee una especial -aunque controvertida- relevancia clínica y terapéutica, ya que la utilización de azoles y en particular fluconazol, se ha considerado como uno de los factores que más ha contribuido al cambio epidemiológico de la candidiasis invasiva. El empleo de

estos azoles ha favorecido el incremento de especies resistentes como *C. glabrata* y *C. krusei*¹⁸.

FACTORES DE RIESGO

Las situaciones consideradas como factores de riesgo ya establecidos por diversos estudios clínicos, consideran a la enfermedad neoplásica hasta en un 26%, cirugía abdominal 14%, diabetes mellitus 13%, infección por VIH 10%. En población neonatal además de contar con un sistema inmune deficiente, se ha determinado como factores de riesgo asociados a la prematuridad, bajo peso al nacer, utilización de bloqueadores de la bomba de protones, intubación endotraqueal mayor a 15 días, uso de NPT, antibióticos de amplio espectro y uso de esteroides, además de los referidos para población general. Además de que en neonatos también es frecuente la contaminación de la flora materna a través del paso por el canal vaginal.^{2, 22, 23}

En años recientes se ha documentado un incremento en los casos de candidiasis nosocomial. En un estudio de casos y controles en pacientes no leucémicos se observaron siete factores de riesgo principales: colocación de líneas venosas centrales, empleo de cateter urinario, utilización de dos ó más antibióticos o bien presentar hiperazoemia, diarrea, o candiduria²⁴.

Desde 1993, en el Hospital pediátrico de la Universidad de Michigan, se observa un incremento dramático en los casos de candidiasis nosocomial, llegando a causar el 23% de todas las septicemias nosocomiales, con un reporte previo en 1989 de solo el 11%. En ese estudio también se determinaron los factores de

riesgo, siendo los más frecuentes: NPT, colocación de CVC en región femoral y la presencia de Candiduria.²⁵

En pacientes pretérmino de UCIN, las infecciones sistémicas por hongos son resultado de diversos factores de riesgo, algunos inevitables, utilizados de forma prolongada e intensiva. La colonización por *Candida* spp, múltiples esquemas de antibióticos, NPT especialmente infusión lipídica, presencia de CVC, uso de antagonistas de los receptores subtipo 2 de histamina, prematuros de menos 32 semanas, Apgar menor de 5, estado de choque, coagulación intravascular diseminada y más de 7 días de duración de intubación fueron los factores asociados más frecuentemente, con incremento en el riesgo de infección sistémica por hongos en una UCIN.²⁶

En nuestro país hay poca información publicada, dentro de lo que existe se encuentra un estudio de los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes de un hospital de tercer nivel, realizado en 1997 por Pacheco y cols., en el Hospital Infantil de México Federico Gómez quienes determinaron la mortalidad asociada en pacientes pediátricos hospitalizados con candidiosis sistémica.

Se estudiaron en un periodo de 2 años, 71 aislamientos de *Candida* aisladas de hemocultivos, el 38% correspondió a pacientes en UCIN. La tasa de ataque fue de 47 casos por cada 10,000 egresos y la frecuencia de casos fatales fue de 46%. Los factores de riesgo asociados con muerte fueron tres: desnutrición, cirugía previa y el número de días entre el resultado positivo a fungemia y la fecha de inicio del tratamiento antifúngico (OR 1.12; 95%. IC 1.106-1.25). En neonatos el riesgo de muerte se incremento 3 veces más. No se observó un incremento de la incidencia de un año a otro, pero si, una disminución de la mortalidad del 65% al

20%. El hallazgo más importante encontrado en este estudio fue que con cada día que se retrasaba el inicio de tratamiento antifúngico se incrementaba la mortalidad significativamente. Aportando de ésta forma un soporte para el inicio de terapia fúngica temprana, ante la sospecha de infección sistémica por *Candida*, con el fin de mejorar la sobrevida de los pacientes. ²⁷

EPIDEMIOLOGÍA

Candida spp. se encuentra ampliamente distribuida en polvo, animales, hospitales, objetos inanimados y comida. En el humano forma parte de la biota normal y se encuentra comúnmente en la piel, tracto gastrointestinal, expectoración, mucosa vaginal y sondas urinarias. Los trabajadores de salud pueden resultar altamente portadores de este microorganismo.

En un estudio retrospectivo realizado en Estado Unidos, se evidenció que la incidencia de colonización de infección sistémica fúngica, en 465 neonatos pretérmino, disminuyó significativamente al utilizar profilaxis con fluconazol, reportan que un periodo de 5 años en neonatos de peso extremadamente al nacer y muy bajo peso al nacer, se encontraron colonizados 24% de los que recibieron profilaxis con fluconazol comparado con 43.8% de los que no recibieron (RR: 0.406; 95% IC: 0.273-0.605). La mortalidad cruda atribuible a *Candida spp.* fue del 1.7% en pacientes sin profilaxis comparado con el grupo que recibió fluconazol que fue de 0%. ²⁸⁻³⁰

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE CANDIDOSIS SISTÉMICA

Dentro de los primeros estudios de incidencia realizados, se encuentra el de Kossoff y cols., un estudio retrospectivo de 15 años (de 1981 a 1995), en el cual se reporta una incidencia de candidemia neonatal del 1%, con incrementos progresivos: 2.5 casos por 1000 admisiones de 1981 a 1985 y hasta 28.5 casos por cada 1000, en el periodo de 1991 al 1995. *Candida albicans* fue la especie más prevalente durante el primer periodo de 1981 a 1990 y *Candida parapsilosis* en el periodo de 1991 a 1995 causando el 60% de los casos. La mortalidad asociada a *Candida albicans* fue del 26%, significativamente mayor que la de *C. parapsilosis* del 4%.³¹

En Europa se han realizado varios estudios epidemiológicos, Rodriguez y cols, describieron la epidemiología de candidemia en todas las UCIN de Barcelona durante el periodo de 2002-2003, encontrando una incidencia anual de 32 casos por cada 100,000 recién nacidos vivos y 1.1 casos por cada 100 egresos. Predominaron neonatos con edad gestacional promedio de 27 semanas y neonatos de muy bajo peso al nacer. En otro estudio multicéntrico, Lopez-Sastre y cols, encontraron que la candidiasis sistémica se diagnosticó en 0.57% de las admisiones a unidades de cuidado intensivo neonatal a lo largo de 18 meses.^{9, 32}

En un estudio multicéntrico realizado en Estado Unidos, donde se incluyeron 2,847 neonatos de UCIN, se reportó la presencia de candidemia en 35 neonatos (12.3 casos por 1000 egresos). 23 de estos pacientes tenían un peso menor de 1000gr. La candidiosis diseminada se presentó en 3 casos (9.4%)²⁶. El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos reportó que en el

periodo de 1994 a 2005, la incidencia de candidemia fue de 1.5% en población general neonatal y de 71% en menores de 1000gr (de un total de 130,523 neonatos ingresados) ⁷ .

En el total de los casos de infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, los hongos ocupan un 8.19% por año. *Candida* spp. como causa de infección nosocomial, es responsable de 7.5% de los casos. Del 8.19% de las infecciones causadas por hongos *Candida* spp. se aisló en 92% de los casos. De las especies más frecuentemente aisladas, en 1er lugar: *Candida albicans* 51%, *C. tropicalis* 22%, *C lusitaniae* 4%, *C. guilliermondii* 4%, *C. krusei* y *C. parapsilosis* 2% y como *Candida* spp se reportaron 8% de los casos. (Comunicación personal, Depto de Epidemiología, Hospital Infantil de México)

Desde los primeros reportes, de 1980 a 1989, la frecuencia de diseminación de *Candida* spp. se incrementó 11 veces, de 0.013 a 0.15 casos por 1000 egresos en los Estados Unidos de Norteamérica . 14

En la década de los 90's, la frecuencia de enfermedad diseminada a órgano sólido y médula ósea fue del 9%, reportándose casos anuales que van de 8 a 75 por cada 100 mil, esta última particularmente entre niños menores de un año.

Se han reportado que casos de endocarditis en nuestro país, durante el primer año de vida tienen una frecuencia de 13.6%, en un estudio que se realizó en el periodo de 11 años en pacientes hospitalizados, todos asociados a cateter central y con una mortalidad del 60%. ³³

PREVALENCIA DE ESPECIES

En el 50% de los casos se han aislado *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*. Recientemente se ha observado un incremento en la frecuencia de infecciones por *C. parapsilosis* particularmente en neonatos con prematuridad y utilización de cateter venoso central y NPT.

En un estudio multicéntrico realizado en Estado Unidos, dónde se estudiaron 2,847 neonatos de UCIN, se reportó presencia de candidemia en 1.2%, en estos pacientes *Candida albicans* fue el más aislado (63%), seguido de *Candida parapsilosis* (29%), subsecuentemente *Candida glabrata* y *Candida guilliermondii*.

26

El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en el periodo de 1994 a 2005 describió la distribución de especies, de un total de 130,523 neonatos, las especies predominantes, en primer lugar *C. albicans*, seguido de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata* y *C.krusei*. Sin incrementar la presencia de especies resistentes.⁷

En Europa sus estudios epidemiológicos, publicados en 2006, reportaron que *Candida parapsilosis* se aisló en 67%. Todos los aislamientos resultaron sensibles a fluconazol, encontrando una mortalidad cruda del 21%.⁹

En nuestro país, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Sánchez-Huerta et. al, describen la epidemiología de las infecciones hematógenas por *Candida spp.* en el transcurso de 12 años de 1991 a 2003. Hasta antes de 1998, el 66% de los aislamientos correspondieron a *Candida albicans* y 36% a no *albicans*, observando un cambio de la prevalencia en los siguientes 5 años,

incrementando al 51% para las especies de non-albicans y disminuyendo para *C. albicans* a un 49% mostrando evidencia significativa ($p < 0.001$).

Las especies más frecuentes *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* seguidas por *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. guilliermondii*. Finalmente, evidenciando de ésta forma un incremento significativo en la frecuencia de aislamientos de *Candida* non-albicans, en años recientes.³⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones nosocomiales causadas por hongos en unidades de cuidados intensivos neonatales son causa de morbilidad y mortalidad en hospitales de 3er. nivel de nuestro país, observando un incremento en la frecuencia y cambios en la prevalencia de especies ³⁴. Se ha atribuido el incremento de los casos, por el avance tecnológico que permite mayor sobrevivencia a neonatos con factores de riesgo. ^{26, 27}

Afectan principalmente a pacientes con factores de riesgo como neonatos de bajo y muy bajo peso al nacer <1000gr, multinvadidos, con uso de NPT, intubación endotraqueal mayor a 7 días, coagulación intravascular diseminada (CID), Apgar bajo al nacer, uso de bloqueadores H2. ²⁶ Se reporta a *Candida albicans* como el agente fúngico más frecuentemente aislado, con una susceptibilidad adecuada a los agentes antifúngicos del tipo de los azoles. Sin embargo se ha observado, en los últimos años, que existe un desplazamiento hacia especies *Candida no albicans* en aislamientos de UCIN, como *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, etc., específicamente especies como *C. krusei* donde se requieren mayores dosis para una CMI fungicida y el caso de *C. glabrata* que característicamente tiene una resistencia intrínseca. ³⁵ Teniendo en cuenta que las alternativas de tratamiento antifúngico, como Anfotericina B, se relaciona con efectos adversos importantes, sobretudo en pacientes neonatos pretérmino, por inmadurez renal, disminuyendo las posibilidades alternativas terapéuticas y otros que en etapa neonatal aún no están aprobados, como es el caso de las equinocandinas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la frecuencia de especies y patrón de susceptibilidad de *Candida* spp. aisladas de sitios estériles en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en un periodo de cuatro años?

JUSTIFICACIÓN

Consideramos necesario conocer la prevalencia de especies de *Candida* que causan con mayor frecuencia candidemia e infecciones sistémicas en neonatos hospitalizados, así como conocer el patrón de susceptibilidad, para tener un antecedente y fundamentar de cierta forma el tipo de antifúngico a utilizar empíricamente, que como ya sabemos es crucial el tiempo de inicio del tratamiento para disminuir tasas de morbi y mortalidad. Desconocemos en nuestra población de pacientes hospitalizados en UCIN cual es la especie prevalente y su patrón de susceptibilidad.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se han realizado estudios para determinación de factores de riesgo para mortalidad, para el desarrollo de endocarditis y se han descrito frecuencia de especie en pacientes pediátricos no neonatos, con distintos factores de riesgo.

No tenemos hasta la fecha actual, un reporte de la prevalencia de los casos de candidemia en UCIN, distribución de las diferentes especies, ni su patrón de susceptibilidad.

Considerando esto de gran relevancia epidemiológica, como lo observado en otros países, es probable que exista un desplazamiento de infecciones causadas por *C. albicans* hacia las que son *C. no albicans*, entre ellas, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, que si bien algunas de éstas muestran una resistencia innata hacia algunos productos antifúngicos del tipo de los azoles como fluconazol, en otras se

ha observado un cambio en su patrón de susceptibilidad, esto en algunos casos de *C. albicans*.

Por otro lado es importante determinar las tendencias de los patrones de susceptibilidad así como su especie, con los objetivos de dirigir aún más la terapia empírica antifúngica basados en nuestra epidemiología y no en guías internacionales. Además de considerar otras opciones terapéuticas utilizadas en neonatos que si estén aprobadas y con menores efectos adversos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir cual es la frecuencia de especie y patrón de susceptibilidad de *Candida* aislada de sitios estériles de pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la especie de *Candida*, con base en sus características morfológicas y bioquímicas.
2. Describir cual es el patrón de susceptibilidad de las diferentes especies de *Candida* identificadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de los aislamientos de *Candida albicans* y *no albicans* recuperadas de sangre ó de sitios estériles de neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de 2003 a 2007.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todas las cepas provenientes de aislamientos estériles de neonatos de UCIN en el periodo de 2003 al 2006.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

Cepas que se aislaron de urocultivo, por una inadecuada técnica de toma de muestra.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Cepas que se identificaron como bacterias o formas de hongo filamentosos.

PROCEDIMIENTOS

A partir de cepas que se encuentran conservadas bajo congelamiento en una solución glicerolada, se eligieron las aisladas de sitios esperados como estériles, como son sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y líquido peritoneal.

Se realizó una resiembra y se cultivaron en medios de agar-dextrosa-Saboraud para su aislamiento.

Identificación de género y especie:

La identificación de género y especie se realizó por observación de la morfología colonial, morfología microscópica (que incluye tinción de Gram, inducción de tubo germinativo, observación y posición de blastoconidias).

Se confirmó género y especie de *Candida spp*, según los lineamientos indicados por CLSI M27-38 que recomiendan el método de identificación API 20 C de Biomeriux, proporcionando una sensibilidad de 89.7%. El fundamento de éste método se basa en pruebas de asimilación de carbohidratos utilizamos el sistema Analytical Profile Index conocido como API 20 C-Aux (Biomeriux®-vitek, Inc. 595 Anglum Road, Hazelwood, Mo, USA). Este sistema incluye una galería constituida por 20 pozos que contienen sustratos deshidratados de carbohidratos y permiten efectuar 19 ensayos de asimilación y dos para observación morfológica. Previamente se coloca agua en la base la galería sin tocar las cúpulas, esto mantendrá un ambiente de humedad. Se inoculan las pozos con 200mcl la levadura en suspensión de una turbidez 2 de Mac Farland, en un medio mínimo semi-sólido dejando incubar a 25°C más-menos 6°C, se realiza la primera lectura a las 48horas y la definitiva a las 72horas, se observó crecimiento únicamente en los sustratos capaz de utilizar, observando una turbidez en el pozo correspondiente.

La lectura de estas reacciones se realizó por comparación con los testigos en crecimiento y la identificación mediante la lectura de una hoja de resultados con un perfil numérico de 7 cifras, el cual, mediante un software de identificación determina la especie con un 99% de especificidad.

Pruebas de susceptibilidad:

Siguiendo los lineamientos de CLSI documento M44-A, M27-A2, versión de 2002 y la actualizada M44-P versión 2003 (para incubación de aislamientos de levaduras que se sometieron a susceptibilidad antifúngica con discos de difusión), vigentes hasta la fecha actual. La difusión en agar de fluconazol y voriconazol en disco, es un método reproducible y preciso para medir la susceptibilidad de levaduras por el método semicuantitativo de Kirby-Bauer y por el método de regresión lineal que proporciona el equipo BIOMIC versión 5.9, se obtiene la concentración mínima inhibitoria (CMI). Los sensi-discos que se utilizaron fueron de Becton, Dickinson and Company, para fluconazol, discos de 25µg y para voriconazol discos de 1µg. Se realizó en cepas previamente identificadas, la susceptibilidad por difusión en disco a fluconazol y voriconazol.^{36, 37}

Esta descrito que en éste método, se requiere de un inóculo ajustado a una densidad comparada con un estándar de Mac Farland de 0.5, se inocularon las placas de Muller Hinton previamente a la colocación de los discos de los antifúngicos³⁶.

Para una correcta difusión del fluconazol y voriconazol contenido en los discos que se colocarán en el agar, se preparó Muller Hinton adicionando 0.5µg por 1ml de azul de metileno(MHMB), suplementado con glucosa al 2%, esto por que el crecimiento de muchas especies de levaduras se incrementa por la adición de glucosa y para una mayor optimización de la lectura se hace uso de la adición de azul de metileno ya que los bordes se limitan mejor, además de que éste colorante actúa como aceptor de electrones, reduciendo la tensión de oxígeno y acelerando el crecimiento de algunas especies de levaduras como *Candida glabrata*.

Colocados los discos en el agar MH MB se incubaron a 35°C por 20-24 horas antes de la lectura. Esta técnica usó la metodología y el material recomendado por los lineamientos de CLSI. Con las ventajas de ser un método accesible y de bajo costo para los laboratorios y con una buena correlación entre la difusión por disco comparado con la difusión de E-test en placa de agar. Como control de calidad se utilizaran cepas de ATCC con sensibilidad conocida estables. Para éste estudio la cepa control fue *C. albicans* ATCC 90028, con un rango de susceptibilidad ya determinada, medido por diámetro de la zona inhibida, susceptible para fluconazol de 28-39mm y voriconazol de 31-42mm. Se consideran también según lineamientos de CLSI (1a;14) los diámetros que se correlacionan con CMI, para Fluconazol: **sensibles:** >19mm(<8µg/ml), **Dosis dependiente:** 15-18mm(16-32µg/ml), **resistente:** <14mm(>64µg/ml). Para Voriconazol: son **sensibles:** >17mm(<1µg/ml), **Dosis dependiente:** 14-16mm(2µg/ml) y **resistente:** <13mm(>4µg/ml). En resumen, los resultados de diversos estudios de correlación sugieren que cuando la CMI es ≥ 8 µg /ml el aislamiento es sensible al fluconazol, mientras que si la CMI es ≥ 64 µg/ml se le considera resistente. Finalmente, CMI entre 16 y 32 µg /ml se consideran sensibles dependiendo de la dosis y parecen responder mejor a dosis elevadas de antifúngico (>400 mg/día)³⁶.

La interpretación de resultados se realizará de acuerdo a los puntos de corte establecidos por CLSI, documento M-44, M-28 del 2002 y M44-P 2003.

RESULTADOS

Se encontraron en la base de datos del laboratorio de micología del HIMFG 31 casos de infección sistémica con 18 cepas de *Candida spp*, identificadas en pacientes hospitalizados en la UCIN, durante el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2006 (las restantes 13 cepas no se recuperaron por falta de viabilidad en el medio de conservación).

Los aislamientos de *Candida* se presentaron por lo menos en dos hemocultivos en el total de los casos incluidos en este estudio, sin embargo se identificó *Candida* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en dos pacientes; uno de ellos con aislamiento de *C. albicans* y otro con *C. tropicalis*. Uno de los pacientes presentó endocarditis; en este caso el aislamiento en sangre correspondió a *C. albicans*. Todos los pacientes que presentaron diseminación a SNC y endocarditis murieron..

En promedio se reporta una frecuencia de candidemia en la UCIN de 40 casos por 1000 egresos durante el periodo de estudio (Cuadro 1).

En este estudio se encontró un incremento en la tasa de infección sistémica causada por *Candida spp*. en recién nacidos hospitalizados en la UCIN, ya que la tasa de incidencia se incrementó de 23 y 30 casos por 1000 egresos durante los años 2003-2004, respectivamente a 51 y 53 casos por 1000 egresos para los años 2005-2006.

Durante el periodo 2003-2006 se encontró que los aislamientos de *Candida no-albicans* predominaron en 52%, siendo *Candida parapsilosis* la más frecuentemente identificada, seguido de *Candida tropicalis* y *Candida guilliermondii*.

Candida albicans se aisló en 48% de los casos, la frecuencia del 80% que se observó en el 2005 disminuyó al 25% en el 2006.

La identificación de las cepas conservadas se corroboró con el método API 20 C sin encontrar diferencias con el método utilizado en la identificación inicial (ID 32 C de Biomeriux®)

Durante los primeros años, la identificación de *Candida* en infecciones sistémicas fue baja, 23 casos por cada 1000 egresos. *Candida albicans* se aisló en 50% de los casos, sin embargo, recientemente se ha observado un incremento en el predominio de las especies no *albicans* ya que nosotros encontramos un aumento en la frecuencia de estas últimas del 55% para el último año del estudio. 55% ¿

En el año 2005 se reportó un total de 10 casos y para el 2006, ocho casos, evidenciándose un predominio de *C. albicans* en 2005 comparado con 2006, en el cual los aislamientos de *Candida no albicans* fueron más frecuentes (Gráficas 1, 2 y 3).

Se observó que el total de los pacientes presentaron los siguientes factores de riesgo al momento del aislamiento: utilización de más de dos antibióticos de amplio espectro e inhibidores H2 por más de 10 días, más de 60% de los niños presentaron uso de NPT mayor a 7 días, con relación a los pacientes prematuros predominó la edad gestacional mayor a 32 semanas, el peso mayor a 2,500 gr y la intubación endotraqueal.

Las cefalosporinas de tercera generación y vancomicina se utilizaron en el 94% de los casos y los carbapenemes en el 50%. (Cuadro 2).

Por frecuencia las especies *no albicans* se distribuyeron de la siguiente manera: *C. parapsilosis* 34%, *C. guilliermondii* 22%, *C. glabrata* 11%, *C. tropicalis* 22% y *C. utilis* 11%.

El total de las cepas fue sensible a voriconazol y el 88.8% a fluconazol. Una de las dos cepas identificadas en hemocultivos como *C. guilliermondii* presentó susceptibilidad dosis dependiente a fluconazol, requiriendo de CMI mayores de 16 µg/ml.

En este estudio se encontró una mortalidad del 50%, de esta, una tercera parte se observó en los pacientes con aislamiento de *Candida albicans*, el 67% correspondió a *Candida no-albicans*, siendo las más frecuentes *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*.

DISCUSION

Los avances tecnológicos y la utilización de nuevos medicamentos han logrado mejorar la sobrevivencia de pacientes gravemente enfermos en la etapa neonatal. Por otro lado, existe un incremento de los padecimientos crónicos y de las enfermedades asociadas al uso de dispositivos invasivos, siendo las infecciones causadas por hongos un problema emergente en los últimos años. Además del incremento de las infecciones causadas por hongos, también se ha observado un desplazamiento de especies y cambios en sus patrones de susceptibilidad antimicrobiana, haciendo que estas infecciones sean más difíciles de tratar y aumentando su morbi-mortalidad.

En nuestro estudio observamos, al igual que lo reportado en la literatura, un incremento de las infecciones nosocomiales causadas por hongos, de una tasa de 24 casos por cada 1000 egresos en 2003 a 40 casos por cada 1000 egresos en 2006. La especie predominante fue *Candida* no-*albicans* (52%) y de éstas, *C. parapsilosis* fue la especie más frecuentemente encontrada. Esto ha sido descrito en otros estudios, Kossoff y cols, evaluaron 111 casos a lo largo de 15 años en Virginia, E.U., encontrando un incremento dramático de 2.5 casos por 1000 ingresos en 1981, hasta 28.5 por 1000 ingresos en 1995, siendo también *Candida parapsilosis* la especie más frecuentemente aislada.³¹ Existe controversia en cuanto al aumento de mortalidad relacionado con la especie aislada. Mientras Saxen y cols, reportaron un incremento en la mortalidad asociado a *C. parapsilosis* de hasta 16 veces más comparado con aquellos pacientes con infección por *Candida albicans*³⁹, Benjamín y cols, no encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes con infección por *C. albicans* y por *C. parapsilosis*.³⁸

En el 2003, se realizó un estudio en un Hospital de tercer nivel de nuestro país, con características de infraestructura similares al nuestro, encontrando una distribución de especies similar con 51% de casos por *Candida* no-*albicans* y 49% por *C. albicans*. De las especies no-*albicans* identificadas, *C. parapsilosis* fue la más frecuente.³⁴

En Europa existe una diferencia en cuanto al predominio de especies en pacientes de UCIN, ellos reportan en el transcurso de un año una mayor prevalencia de *C. albicans* 52% y *Candida* no-*albicans* 48%, de las cuales *C. parapsilosis* constituyó el 23%, los pacientes de menos de 1500gr tuvieron una incidencia más elevada.³² . En estudios realizados en población pediátrica fuera del periodo neonatal, Pappas describió una prevalencia de *Candida albicans* del 49% mientras las especies de *Candida* no-*albicans* representaron el 51%⁴⁰ .

En general todos los estudios publicados dónde se estudia población neonatal refieren la presencia de ciertos factores de riesgo, en particular, nosotros, encontramos que no tuvimos pacientes con menos de 1000gr, 28% fueron de 1000-1500gr y 72% mayores de 1500gr.

Llama la atención que el 100% de nuestros pacientes presentaron de los factores de riesgo referidos, uso por tiempo prolongado de más de dos antibióticos de amplio espectro principalmente cefalosporinas tercera generación y vancomicina en el 94% de los casos, además de la utilización de inhibidores H2, comparados con otras series que reportan como principal factor de riesgo el peso extremadamente bajo al nacer menor de 1000 gr y la asociación con CVC⁴¹ . Benjamin et. al. describen que la utilización de cefalosporinas de 3ª generación de forma empírica se asoció con el desarrollo de candidemia³⁸ y en Europa, también

en UCIN, los factores de riesgo predominantes fueron 80% edad gestacional menor de 30 semanas y muy bajo peso al nacer en 90% de los pacientes.⁹

De esta forma, sí podemos considerar que en nuestra UCIN, predominan factores de riesgos importantes y diferentes para el desarrollo de Candidiasis nosocomial, probablemente en muchos de los casos son antibióticos utilizados de forma empírica, que quizá pudieran ser un factor modificable, que deberían basarse en la epidemiología local de nuestra UCIN, incluyendo patrones de susceptibilidad, además también tener conocimiento de la epidemiología de los Centros Hospitalarios de 2° nivel, de donde nos refieren los pacientes.

Por otro lado, cada vez es más frecuente la indicación de terapia empírica y profilaxis antimicótica basada en el uso de azoles, principalmente fluconazol, lo que ha llevado a selección de especies diferentes a *Candida albicans* y a la aparición de diversos patrones de susceptibilidad. La mayoría de los estudios en los que se determinan patrones de susceptibilidad han sido realizados en población adulta y pacientes pediátricos fuera de la etapa neonatal; uno de los estudios más grandes hasta la actualidad es ARTEMIS DISK Surveillance Program, que realiza susceptibilidad por difusión en disco, llevan acumulados en 15 años, cepas de diferentes partes del mundo, en este estudio se encontró que del total de aislamientos predominó *Candida albicans*; sin embargo también se observan nuevos surgimientos de especies como *Candida dubliniensis*; con relación a las especies más frecuentes, la susceptibilidad a fluconazol fue como sigue: *Candida albicans* 98%, *C. glabrata* 66.7%, *C. parapsilosis* 93%, *C. tropicalis* 89%, *C. krusei* 9% (considerado como una resistencia innata) y *C. guilliermondii* 73%.; en nuestro país *C. albicans* 98% y *C. glabrata* 73%; Para

voriconazol, *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* tienen una susceptibilidad de 83%, 82% y 87% respectivamente.⁵ En un estudio epidemiológico realizado en Barcelona en UCIN en el periodo de un año se observó que predominó *C. parapsilosis* en 67%; las cepas resultaron ser sensibles 100% a fluconazol.⁹

Se ha observado un incremento en número de infecciones por *C. krusei* y *C. glabrata* en pacientes que recibieron profilaxis con fluconazol y un incremento en el número de cepas de *C. albicans* resistentes a fluconazol en pacientes con inmunodeficiencias primarias y adquiridas, así como en la candidiasis orofaríngea, esto referido por la utilización de azoles.^{42, 43}

En nuestro estudio realizamos susceptibilidad a fluconazol y voriconazol y encontramos que solamente uno de 18 casos fue dosis dependiente a fluconazol, la cepa correspondiente con una CMI de 20mg/dl, fue de *C. guilliermondii* de un paciente que falleció, con un peso de 1200gr, 33 semanas de edad gestacional, sometido a antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado, uso de anti H2, intubación mayor a siete días, NPT, sin diseminación a otros órganos, cabe señalar que este paciente no había antifúngicos previamente.

Se presentaron tres casos de diseminación, una endocarditis asociada a CVC con aislamiento de *Candida albicans*; dos diseminaciones a SNC con aislamiento de *C. albicans* y *C. tropicales* en cada caso, esto correspondió a 17% del total, más incrementado que lo que reportan otros estudios, donde tan solo el 7% se presenta en formas diseminadas. (PIDJ 2006). Un aspecto notable es la asociación reportada entre infección diseminada y empleo de CVC, en nuestro estudio el 83% contaba al momento del aislamiento con más de siete días de colocación de CVC.

Con respecto a su utilización profiláctica de fluconazol no se cuenta con experiencia en el HIMFG, sin embargo un estudio realizado en 50 neonatos en el cual se manejó fluconazol profiláctico, se encontró que además de disminuir la frecuencia de infección por *Candida*, la susceptibilidad no se modificaba después de 6 semanas de manejo.⁴⁴

Finalmente otro aspecto a considerar y de gran importancia, quizá poco aplicable en el periodo neonatal por el beneficio de iniciar terapia empírica ante un estado de gravedad, es considerar los datos de la sensibilidad *in vitro* que pueden predecir la evolución clínica en situaciones especiales, como pacientes infectados por el VIH con candidiasis orofaríngea y neonatos en tratamiento con fluconazol. Para que los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* sean útiles en la predicción de la respuesta clínica, deben considerarse otros parámetros como tratamiento antifúngico previo y actual (dosis, duración, vía de administración), el estado del paciente (enfermedad de base, recuento de CD4 ó su estado inmunológico) y los datos farmacocinéticos que aseguren la adecuada absorción y distribución del fármaco.

Las pruebas de sensibilidad antes y después del tratamiento probablemente ayudaran a predecir resistencia a antimicóticos, además, los resultados de las pruebas de sensibilidad permiten distinguir el fracaso terapéutico debido a la resistencia microbiana del producido por otras causas inherentes al paciente.

El estudio que realizamos describe cual ha sido la especie predominante y las tendencias observadas en los últimos cuatro años (2003-2006) en pacientes con

infección sistémica por *Candida*, observando también que la susceptibilidad a los azoles, en particular a fluconazol es adecuada para las especies más prevalentes. En el futuro la realización de cariotipificación por electroforesis y análisis de restricción enzimática con endonucleasas por electroforesis en campos pulsados, permitirá determinar la transmisión de horizontal de la infección y la existencia de endemidad en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales.

Determinar la prevalencia de colonización por especies de *Candida* en éstos pacientes como en el personal de salud, sería de vital importancia ya que, en aquellos pacientes de alto riesgo como los neonatos de peso extremadamente bajo al nacer, el uso de profilaxis ha demostrado significativamente que reduce la posibilidad de infecciones fúngicas invasivas y con esto la mortalidad, comparado con aquellos que no la reciben.²⁹

Respecto a la mortalidad en nuestro estudio, encontramos que la mitad de los pacientes con infecciones por *Candida* fallecieron, y en el 75% de las muertes se aislaron *Candida no-albicans*, esta observación es diferente a lo reportado en la otros estudios en que los casos de mayor gravedad se asociaron a infecciones por *Candida albicans*,^{40, 45} sin embargo es difícil relacionarlo exclusivamente a una etiología fúngica, ya que existen otros estados mórbidos del paciente neonatal en UCIN que pueden ser también causa del desenlace fatal.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, realizado en neonatos de UCIN, observamos que la frecuencia de infecciones diseminadas por hongos es cada vez más frecuente. El uso de antibióticos de amplio espectro, anti H2, NPT y CVC, fueron factores de riesgo que predominaron en nuestro estudio. Especies diferentes a *Candida albicans*, están predominando en los últimos años y de éstas un porcentaje tiene patrones de susceptibilidad con tendencia a la resistencia. El incremento en la tasa de incidencia y cambio en la prevalencia de especies de *Candida*, nos obliga a hacer recomendaciones sobre el uso adecuado de antibióticos de amplio espectro y su tiempo de administración, anti H2, NPT, además de mejorar los cuidados de CVC.

La posibilidad de una rápida y correcta identificación de especie en pacientes considerados graves por estar en una UCIN y ser recién nacidos, y el acceso a las pruebas de susceptibilidad a antifúngicos, junto con la disponibilidad de métodos y técnicas modernas de diagnóstico más precoz de la candidiasis sistémica, deberá promover las estrategias basadas en la estratificación de riesgos y en la terapia anticipada, motivarán una valoración sobre el papel de la profilaxis antifúngica y del tratamiento empírico. Debiendo hacerse una terapéutica integral donde se puedan modificar factores nosocomiales, como uso discriminado de antibióticos y anti H2, retirada oportuna de CVC y NPT de alto contenido lipídico.

ANEXOS

CUADRO 1

TASA ANUAL DE CANDIDEMIA POR 1000 EGRESOS EN PACIENTES DE UCIN DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN UN PERIODO DE 4 AÑOS.

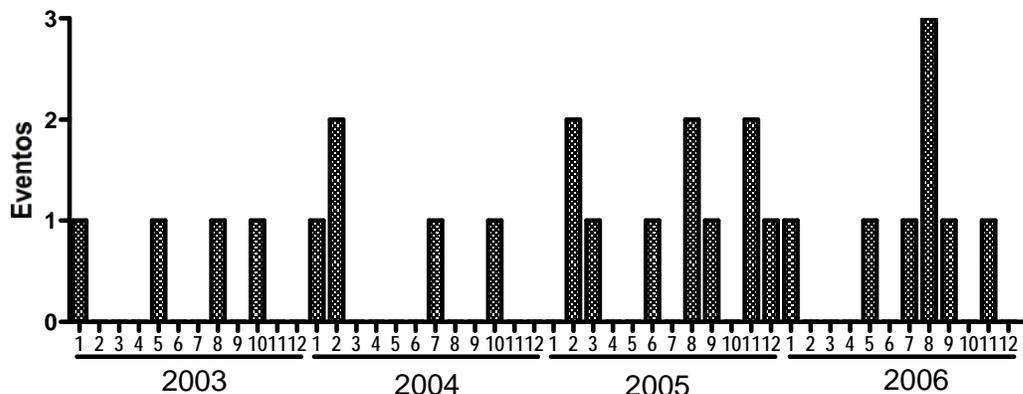
Año	2003	2004	2005	2006	TOTAL
Caso	4	5	10	8	27
Total de egresos	169	164	188	156	677
Tasa/1000 egresos	24	30	53	51	40

CUADRO 2**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE 18
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON
AISLAMIENTOS DE *CANDIDA* EN LA UCIN
DEL HIMFG EN EL PERIODO 2003-2006.**

SEXO		
	MASCULINO	13 (72.2)
	FEMENINO	5 (27.7)
EDAD		
	PRETERMINO <32 SEMANAS	3 (16.6)
	PRETERMINO DE > 32 SEMANAS	12 (66.6)
	TERMINO	3 (16.6)
PESO		
	<1000gr	0
	1000-1500gr	5 (27.7)
	1600-2500gr	4 (22.2)
	Mayor a 2500gr	9(50)
DIAS INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL		
	Mayor a 15 días	11(61.1)
ANTIBIÓTICOS		
	Uso de más de 2 antibióticos	18 (100)
	Mayor a 10 días	18 (100)
	CEFALOSPORINAS	17 (94.4)
	VANCOMICINA	17 (94.4)
	CARBAPENEM	9 (50)
CIRUGÍA ABDOMINAL		7 (38.8)
NUTRICION PARENTERAL TOTAL		
	MENOR DE 7 DIAS	3 (16.6)
	MAYOR DE 7 DIAS	15 (83.3)
INHIBIDORES H2		18 (100)
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA		6 (33.3)
DIAS CATETER VENOSO CENTRAL		
	>10 DIAS	17(94.4)
APGAR < 5 A LOS 5 MINUTOS		0
USO DE ESTEROIDES		5(27.7)
DISEMINACIÓN		
	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	2(11.11)
	ENDOCARDITIS	1(5.5)
ANTIFUNGICO PREVIO		7(38.8)
TRATAMIENTO ANTIFUNGICO		
	ANFOTERICINA	14(77.7)
	CASPOFUNGINA	4(22.2)
	FLUCONAZOL	4(22.2)

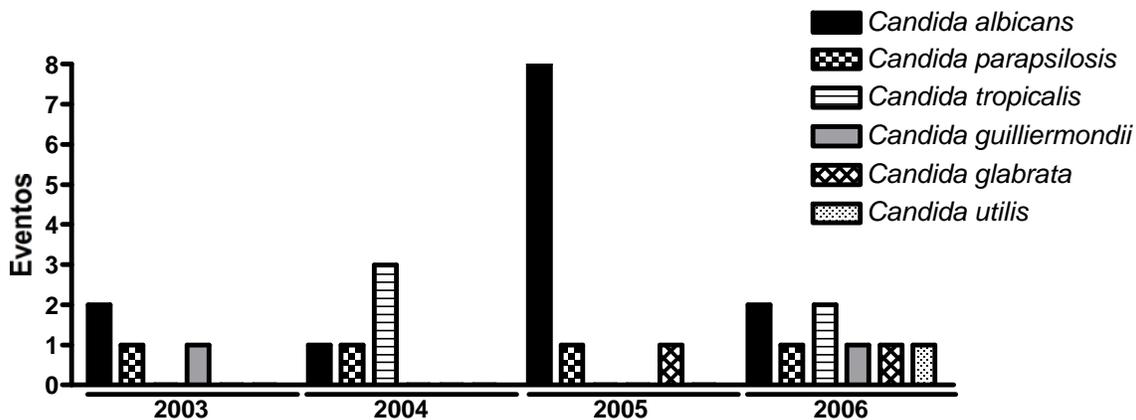
GRÁFICA 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE CANDIDEMIA POR MES, EN PACIENTES DE LA UCIN DEL HIMFG EN EL PERIODO 2003 A 2006.



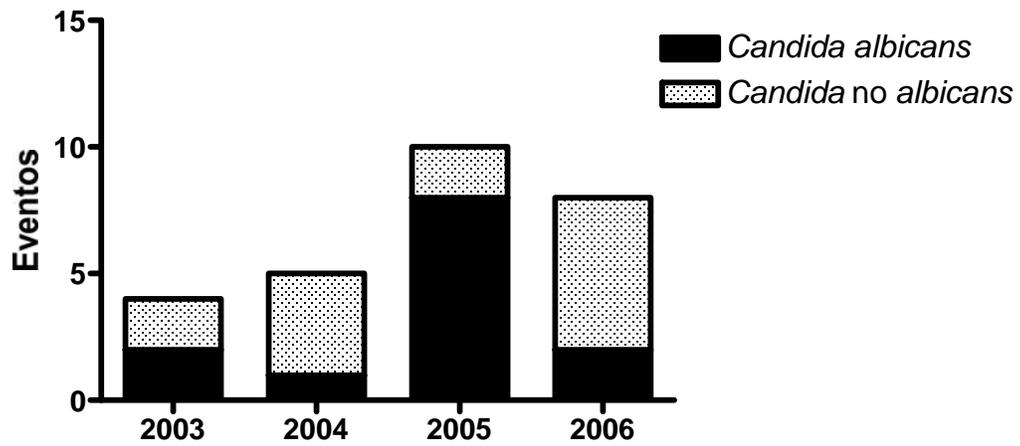
GRÁFICA 2

DISTRIBUCIÓN DE LAS DIFERENTES ESPECIES AISLADAS DE CANDIDA POR AÑO, EN PACIENTES DE LA UCIN DEL HIMFG EN UN PERIODO DE CUATRO AÑOS.



GRÁFICA 3

DESPLAZAMIENTO DE ESPECIES DE *CANDIDA ALBICANS* HACIA ESPECIES DE *CANDIDA NO ALBICANS*, OBSERVADAS EN EL TRANCURSO DE CUATRO AÑOS EN PACIENTES DE LA UCIN DEL HIMFG.



REFERENCIAS

1. Edwards J. *Candida* species. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2005:2938-57.
2. Sanchez P. *Candida* Infections. In: Feigin R, Cherry J, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders; 2004:919-24.
3. Smith MB, Dunklee D, Vu H, Woods GL. Comparative performance of the RapID Yeast Plus System and the API 20C AUX Clinical Yeast System. *Journal of clinical microbiology* 1999;37(8):2697-8.
4. McCullough MJ, Clemons KV, Stevens DA. Molecular and phenotypic characterization of genotypic *Candida albicans* subgroups and comparison with *Candida dubliniensis* and *Candida stellatoidea*. *Journal of clinical microbiology* 1999;37(2):417-21.
5. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *Journal of clinical microbiology* 2007;45(6):1735-45.
6. Chapman RL, Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: an overview. *Seminars in perinatology* 2003;27(5):352-6.
7. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006;117(5):1680-7.

8. Mujica MT, Finkelievich JL, Jewtuchowicz V, Iovannitti CA. [Prevalence of *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in clinical samples during 1999-2001]. *Revista Argentina de microbiologia* 2004;36(3):107-12.
9. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *The Pediatric infectious disease journal* 2006;25(3):224-9.
10. Benjamin DK, Jr., Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Seminars in perinatology* 2003;27(5):375-83.
11. Ferrari FA, Pagani A, Marconi M, Stefanoni R, Siccardi AG. Inhibition of candidacidal activity of human neutrophil leukocytes by aminoglycoside antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1980;17(1):87-8.
12. Samonis G, Gikas A, Toloudis P, et al. Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(8):665-7.
13. Ruiz-Diez B, Martinez V, Alvarez M, Rodriguez-Tudela JL, Martinez-Suarez JV. Molecular tracking of *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: long-term colonizations versus catheter-related infections. *Journal of clinical microbiology* 1997;35(12):3032-6.
14. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Soll DR, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *Journal of clinical microbiology* 2005;43(6):2729-35.
15. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE, Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):244-51.
16. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatric clinics of North America* 2005;52(3):895-915, viii.

17. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics* 2007;119(4):772-84.
18. Bennett JE, Izumikawa K, Marr KA. Mechanism of increased fluconazole resistance in *Candida glabrata* during prophylaxis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48(5):1773-7.
19. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* 2007;27(2):97-100.
20. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 Suppl 1:11-23.
21. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Jones RN. Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. *Journal of clinical microbiology* 2004;42(10):4577-80.
22. Caramalac DA, da Silva Ruiz L, de Batista GC, et al. *Candida* isolated from vaginal mucosa of mothers and oral mucosa of neonates: occurrence and biotypes concordance. *The Pediatric infectious disease journal* 2007;26(7):553-7.
23. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *The Pediatric infectious disease journal* 2005;24(7):601-4.
24. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *The Pediatric infectious disease journal* 2004;23(7):635-41.

25. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):642-5.
26. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *The Pediatric infectious disease journal* 2000;19(4):319-24.
27. Pacheco-Rios A, Avila-Figueroa C, Nobigrot-Kleinman D, Santos JI. Mortality associated with systemic candidiasis in children. *Arch Med Res* 1997;28(2):229-32.
28. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *The Pediatric infectious disease journal* 2001;20(12):1119-24.
29. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006;117(1):e22-32.
30. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. *Mycoses* 2006;49(6):484-92.
31. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *The Pediatric infectious disease journal* 1998;17(6):504-8.
32. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *American journal of perinatology* 2003;20(3):153-63.
33. Pacheco-Rios A, Araujo-Hernandez L, Cashat-Cruz M, Samudio-Dominguez G, Avila-Figueroa C, Santos-Preciado JI. [Candida endocarditis in the first year of life]. *Boletin medico del Hospital Infantil de Mexico* 1993;50(3):157-61.

34. Sanchez-Huerta G, Diaz-Ponce H, Miranda-Novales G. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Boletín médico del Hospital Infantil de México 2004;61(4):289-96.
35. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. The Pediatric infectious disease journal 1997;16(2):190-4.
36. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts. Approved guideline M44-A. In: Standards NCfCL, ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2004. Wayne, Pa.; 2004.
37. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. Journal of clinical microbiology 2002;40(3):852-6.
38. Benjamin DK, Jr., Ross K, McKinney RE, Jr., Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Pediatrics 2000;106(4):712-8.
39. Saxen H, Virtanen M, Carlson P. Neonatal *Candida parapsilosis* outbreak with a high case fatality rate. The Pediatric infectious disease journal 1995;14:776-81.
40. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003;37(5):634-43.

41. Benjamin DK, Jr., Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117(1):84-92.
42. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, et al. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1998;42(10):2645-9.
43. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1995;39(1):1-8.
44. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *The New England journal of medicine* 2001;345(23):1660-6.
45. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of clinical microbiology* 2005;43(4):1829-35.