



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Prevalencia de las diferentes especies de
Candida en el Hospital Infantil del Estado de
Sonora”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:

ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Dara Ofelia Torres Reyes



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Prevalencia de las diferentes especies de *Candida* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Dara Ofelia Torres Reyes


DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO


DR. VICTOR MANUEL CERVANTES VELAZQUEZ

DIRECTOR GENERAL

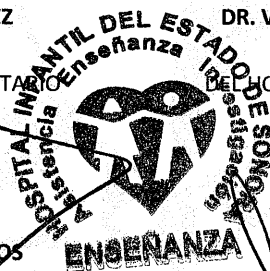
DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA.


DR. LUIS ANTONIO O'GONZÁLEZ RAMOS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

ASESOR:


DR. ROBERTO DORAME CASTILLO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA



Agradecimientos

A mis padres

Índice

I.	Resumen	
II.	Introducción.....	1
III.	Planteamiento del Problema.....	3
IV.	Marco Teórico.....	4
V.	Objetivos.....	41
VI.	Hipótesis.....	43
VII.	Justificación del Estudio.....	44
VIII.	Material y Métodos.....	45
IX.	Resultados.....	47
X.	Discusión.....	59
XI.	Conclusiones.....	68
XII.	Referencia Bibliográfica.....	71

Resumen

TITULO: Prevalencia de las diferentes especies de *Candida* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

INTRODUCCION: *Candida spp.* es flora común en infecciones hospitalarias, las cuales en fechas recientes han mostrado cambios epidemiológicos y del perfil de susceptibilidad a diversos antifúngicos a los cuales antes eran sensibles. Por lo que resulta importante conocer la prevalencia de estas infecciones en los diferentes servicios, así como las características del huésped que las adquiere, debido al incremento en su presentación.

OBJETIVO: Conocer la prevalencia de *Candida spp.*, dadas por los diversos hemocultivos positivos para la misma, así como los servicios en que se encontraron y las características clínicas de los pacientes afectados.

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional, transversal y comparativo, llevado a cabo en el Hospital Infantil de Sonora (HIES), en el periodo de septiembre 2008 a marzo 2010. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes hospitalizados que contaban con aislamiento positivo para alguna especie de *Candida*, por medio de hemocultivo periférico o central. La recolección de información se obtuvo de los registros del laboratorio de HIES.

RESULTADOS: En el periodo de septiembre del 2008 a marzo 2010, se reporto por el laboratorio de microbiología del HIES 76 hemocultivos periféricos y centrales, con aislamiento positivo para *Candida* especies. De estos solo 71 fueron incluidos para el estudio; 5 se eliminaron por no existir registro del mismo en el expediente. El total de expedientes revisados fueron 45. De los 71 hemocultivos estudiados positivos para *Candida spp.*, 48 (67.6%) fueron hemocultivos periféricos (obtenido del miembro torácico); y 23(32.3%) hemocultivos centrales (obtenido de un acceso venoso central). Las especies con mayor prevalencia fueron: *Candida albicans* en un 39.4% (n:28), *Candida parapsilosis* un 29.5% (n:21); *Candida tropicalis* en un 25.3% (n: 18); *Candida famata* un 4.2% (n:4) y solo un hemocultivo se reporto con *Candida especie* que corresponde al 1.4% (n:1). Los servicios médicos con mayor prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida spp* fueron Unidad de Cuidados Intensivos con 25.3% (n:18); Infectología con 22.5% (n:16); Neonatología con 16.9% (n:12); Medicina Interna con 15.4% (n: 11); Oncología con 8.4% (n:6); Cirugía con 8.4% (n:6) y Urgencias con un 2.8% (n:2). De los 45 expedientes que fueron revisados, 29 (64.4%) de estos pacientes presentaban otros hemocultivos positivos a diversas bacterias. El 73.3% (n:33) del total de los pacientes recibieron tratamiento antimicótico; y un 26.6% no recibió tratamiento antimicótico (n:12). Los factores de riesgo asociados que fueron analizados en este trabajo son: la administración de esteroides sistémicos encontrando, que ha un 60% (n:27) de estos pacientes se les administro; y el uso de aminas en el 64.4% (n:29). Un 93.2% de los pacientes tenían un catéter central venoso; y el 100% (n:45) presentaba venopunción; a un 55.5% (n:25) se le había realiza algún procedimiento quirúrgico; y un 17.7% (n:8) con diagnostico de Neoplasia.

CONCLUSIONES: *C. albicans* es la especie más aislada. El servicio médico con mayor aislamiento a *Candida spp.*, es UCIP. Sin embargo cada vez hay más infecciones por otras especies de *Candida*, que presentan habitualmente mayor resistencia a los azoles, lo que justifica la necesidad de la utilización de medios diferenciales para la rápida identificación a nivel de especie, que puede acelerar el diagnostico y favorecer un tratamiento precoz y apropiado.

PALABRAS CLAVES: Prevalencia *Candida especies*. Candidemia.

Introducción

Candida spp. es flora común en infecciones hospitalarias, las cuales en fechas recientes han mostrado cambios epidemiológicos y del perfil de susceptibilidad a diversos antifúngicos a los cuales antes eran sensibles. Por lo que resulta importante conocer la prevalencia de estas infecciones en los diferentes servicios, así como las características del huésped que las adquiere, debido al incremento en su presentación.

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

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

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

En los últimos 20 años se observo un importante incremento en las infecciones producidas por levaduras. Debido probablemente a la utilización de

procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos agresivos. Así como al incremento de pacientes inmunocomprometidos.

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

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

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

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

Planteamiento del Problema

La prevalencia de los microorganismos involucrados en las infecciones de pacientes internados debe estar en revisión constante debido a los continuos cambios de la microbiología residente del hombre, debido probablemente a la utilización de procedimientos de diagnóstico y/o terapéuticos agresivos, así como al incremento de pacientes inmunocomprometidos.

La incorporación de nuevos antifúngicos y en especial la utilización del fluconazol al tratamiento de las infecciones fúngicas ha producido la selección de cepas con sensibilidad disminuida a este antifúngico y por lo tanto, cambios en la prevalencia de especies de *Candida*.

De las aproximadamente 150 especies del género de *Candida*, solo un pequeño número causa infecciones en humanos. Las más frecuentes son *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Su incidencia varía en relación con el espacio geográfico, el grupo etario considerado, el periodo analizado y el estado inmunológico de los pacientes.

Los estudios sobre prevalencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, resultan escasos.

Marco Teórico

Introducción

En general, las personas inmunocompetentes y sanas tienen una resistencia innata a los hongos, aunque se encuentren expuestas constantemente a estos microorganismos. La infección y la enfermedad ocurren cuando existen alteraciones en las barreras protectoras de la piel y las membranas mucosas, o defectos en el sistema inmune que permiten la penetración, colonización y reproducción de los hongos en el huésped. Aunque muchos casos de exposición tienen carácter accidental, algunos hongos causantes de enfermedad han desarrollado mecanismos que facilitan su supervivencia y reproducción dentro del medio ambiente hostil proporcionado por el huésped humano. Los dermatofitos, por ejemplo, que colonizan la piel, el pelo y las uñas, elaboran la enzima queratinasa, capaz de hidrolizar la proteína estructural queratina; las levaduras pertenecientes al género de *Candida* se convierten en filamentosas al invadir los tejidos; otros hongos causantes de micosis sistémicas son dimórficos: aparecen como mohos en la naturaleza, pero adoptan una morfología unicelular cuando parasitan los tejidos.

Los patógenos micóticos que colonizan al hombre y causan enfermedad poseen características que permiten su clasificación en grupos de acuerdo con los tejidos colonizados. Los agentes causales de infecciones superficiales, por ejemplo, tiende a crecer solo en las capas superficiales más externas de la piel, o la cutícula del pelo, y rara vez inducen una reacción inmune. Las micosis cutáneas

(dermatofitosis) también se limitan a los tejidos queratinizados de la epidermis, los pelos, las uñas, pero suelen tener mayor capacidad patógena y dependiendo de la especie envuelta, pueden provocar una reacción altamente inflamatoria por parte del huésped. Las micosis subcutáneas poseen generalmente un grado bajo de contagiosidad, y las infecciones causadas por estos microorganismos suelen asociarse con alguna forma de lesión traumática. Las micosis sistémicas afectan el tracto respiratorio y los agentes causales poseen características morfológicas peculiares que contribuyen a su capacidad para sobrevivir dentro del huésped.

Como ya se ha resaltado, el hombre está constantemente expuesto a hongos viables. La mayoría de las personas tolera esa exposición sin secuelas apreciables, aunque algunas desarrollan hipersensibilidad alérgica. Existen por lo menos dos razones para justificar dicha tolerancia. ⁽⁷⁾ En primer lugar, los individuos sanos inmunocompetentes presentan un grado alto de resistencia innata a la colonización micótica, y en segundo lugar, la mayoría de los hongos poseen poca virulencia intrínseca. Sin embargo en circunstancias que delimitan al huésped, muchas personas se convierten en susceptibles a los hongos. Si la infección no se diagnostica con rapidez y se trata de forma agresiva, y al mismo tiempo se controlan los trastornos subyacentes, la infección micótica puede resultar mortal. Estas infecciones, que anteriormente se consideraron raras y exóticas, se han hecho comunes y ahora tienen gran importancia médica. Las razones del cambio incluyen la epidemia de SIDA y el mayor uso de la radiación y los fármacos citotóxicos en pacientes con neoplasias o sometidos a trasplantes de

órganos. Los hongos que aprovechan la debilidad del huésped para convertirse en patógenos, suelen conocerse como hongos oportunistas.

La lista de hongos implicados en infecciones oportunistas aumentan cada vez más, pero la gran mayoría de tales infecciones están causadas por varias especies de *Candida*, *Aspergillus fumigatus* y *Rhizopus*. Aunque estos microorganismos son conocidos como “patógenos oportunistas” el término se basa en el contexto clínico y carece de significado taxonómico. Dos de los más comunes, *C. albicans* y *A. fumigatus* tienen propiedades biológicas e interacciones con el huésped muy diferentes. Además, el carácter patógeno no es un fenómeno del tipo todo o nada. Las especies individuales dentro de los géneros *Candida* y *Aspergillus* exhiben un rango de patogenicidad.

Candidiasis

La candidiasis es una infección primaria o secundaria ocasionada por hongos de género *Candida* pertenece a la familia de *Criptococcaceae* dentro del orden *Deuteromycota* (hongos imperfectos), compuestos por más de 200 especies diferentes y con hábitat natural ubicuo. ⁽²⁴⁾ Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variada, dependiendo de la localización. ⁽²³⁾ El espectro de manifestaciones clínicas oscila desde infecciones superficiales de la piel hasta infecciones diseminadas en potencia mortales. En varias circunstancias, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* (antes *C. pseudotropicalis*), *C. glabrata* (antes *Toluopsis glabrata*) y *C. parapsilosis* se encuentran como parte de la flora normal del hombre. ^(6,7) Es posible aislarlos en muestras de la superficie mucosa sana de

la cavidad oral, la vagina, tracto gastrointestinal y área rectal. Hasta el 80% de los individuos muestran colonización de estos lugares en ausencia de enfermedad.

Es habitual que este microorganismo, en huéspedes no competentes sufra transformaciones morfológicas y bioquímicas tales como su adherencia a las células epiteliales, síntesis de enzimas hidrolíticas, formación de hifas o pseudohifas (cambio de fenotipo), modulación antigenética que lleve a la invasión tisular. ⁽⁶⁾ Secundario a la situación clínica del paciente como enfermedades que condicionan alteraciones inmunológicas graves (diabetes, neoplasias, SIDA, grandes quemaduras) o del tratamiento: uso de antibióticos que suprimen la flora intestinal normal y permiten la proliferación de *Candida spp.* ⁽⁷⁾

Por el contrario, rara vez se aíslan en muestras de la superficie cutánea normal, excepto de forma esporádica en ciertas áreas intertriginosas. En determinadas circunstancias estos microorganismos experimentan diseminación hematógena desde la orofaríngea o el tracto gastrointestinal cuando se rompe la barrera mucosa, o en relación con el empleo de catéteres intravenoso y jeringas contaminadas. Los órganos afectados con más frecuencia incluyen pulmón, bazo, riñón, hígado, corazón y cerebro. *Candida* puede producir endoftalmitis, lo que indica diseminación hematógena con posibilidad de afectación de múltiples órganos. Entre el 10 a 30% de los pacientes con infecciones diseminadas presentan lesiones cutáneas. La detección precoz de tales lesiones tiene importancia diagnóstica, puesto que los hemocultivos ante mortem son negativos

en un alto porcentaje de pacientes con candidiasis sistémica demostrada en la autopsia.

La prevalencia de los microorganismos involucrados en las infecciones de pacientes internados y/o ambulatorios está en revisión debido a los continuos cambios en la microbiota residente del hombre. En los últimos 20 años se observó un importante incremento en las infecciones producidas por levaduras, debido probablemente a la utilización de procedimientos de diagnóstico y/o terapéuticos agresivos, así como al incremento de pacientes inmunocomprometidos. ^(6,7)

Las infecciones por especies de *Candida* han incrementado su incidencia en las tres últimas décadas debido a múltiples factores del huésped y tratamientos o prácticas médicas, los avances diagnósticos y terapéuticos surgidos en las últimas décadas han favorecido el aumento del número de pacientes trasplantados, la supervivencia de los pacientes oncohematológicos, de los que padecen enfermedades crónicas, de los recién nacidos prematuros, de los inmunocomprometidos, de quemados, de pacientes críticos, de pacientes traumatizados, de pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía mayor ⁽⁷⁾ constituyendo actualmente una causa de morbi-mortalidad, especialmente en las infecciones del torrente circulatorio. ⁽⁶⁾ De las aproximadamente 150 especies del género *Candida*, solo un pequeño número causa infecciones en humanos, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* son las especies más frecuentes aisladas de diversos materiales. Su incidencia varía en relación con

espacio geográfico, el grupo etario considerado, el periodo analizado y el estado inmunológico del paciente. ^(6,7)

Estudios de vigilancia epidemiológica demostraron que *C. albicans* resulto ser la especie fúngica más comúnmente recuperada en sangre. ^(6,7,22,23)

Encontramos estudios, donde *C. albicans* se asila en un 30.2% en hemocultivo y de las *Candida no albicans*, la *C. parapsilosis* es la que encontramos con mayor frecuencia, en un 34.9%. En América del Sur, *C. parapsilosis* se presento como responsable de la producción de epidemias intrahospitalarias relacionadas con el mal manejo de los catéteres centrales o periféricos y por la contaminación de las soluciones de perfusión, que junto con la particular afinidad que tiene esta levadura por los materiales sintéticos contribuye a explicar su asociación a infecciones relacionadas a los catéteres. Las nuevas técnicas de tipificación molecular demostraron que esta especie se adquiere en forma exógena, no requiere la colonización previa de las mucosas para producir la infección del torrente sanguíneo y fue la especie más frecuentemente recuperada de las manos de los trabajadores de la salud. ^(6,12) Como factores favorecedores se han implicado el empleo indiscriminado de antibióticos de amplio espectro no guiado por antibiograma, la hospitalización prolongada, la cirugía no cardiaca reciente o la administración previa de antifúngicos.

En una proporción no despreciable se objetiva de la persistencia de la infección por *C. parapsilosis* debido al mantenimiento de catéteres endovasculares, como en pacientes sometidos a hemodiálisis, ⁽¹³⁾ a la gravedad

de la enfermedad subyacente, o la omisión/infradosificación del tratamiento. Otras veces es consecuencia de un tratamiento tardío por no sospecharse si la presentación clínica es atípica, o porque el lento crecimiento de *C. parapsilosis* determina hemocultivos falsamente negativos en fases iniciales del proceso. Una minoría de pacientes no responde a un tratamiento adecuado por existir en ellos abscesos locales o metastásicos, por lo tanto complicaciones de la endocarditis y tienen una mortalidad de 80-100%. ⁽¹²⁾

C. tropicalis como agente etiológico de fungemias ^(6,25) ocupó el segundo lugar en frecuencia entre las especies de *Candida no albicans*, la mayor incidencia fue observada en muestras que provienen de pacientes oncohematológicos. El pasaje de esta especie al torrente circulatorio se encuentra favorecido por la colonización de la mucosa del tracto gastrointestinal, por la mucositis resultante de una quimioterapia antineoplásica intensa y por la supresión de la flora bacteriana ocasionada por antibioticoterapia.

C. glabrata presentó baja prevalencia (2.3%). Este hongo normalmente se encuentra como comensal en muchos individuos sanos, pero puede invadir tejidos más profundos y causar enfermedades graves cuando el sistema inmunológico del hospedero se encuentra atenuado. Entre ellos Pacientes con cáncer sujeto a tratamiento de quimioterapia, pacientes de cirugía y receptores de trasplantes de órganos tratados con inmunosupresores. ⁽⁵⁾

En las áreas de Medicina Intensiva las infecciones nosocomiales por *Candida spp.*, oscilan entre el 25% y el 50%. Circunstancia debida a que en dichas

áreas se concentra la población de enfermos más susceptibles. Los enfermos críticos en las áreas de Medicina Intensiva sufren, tras una excesiva y mantenida respuesta inflamatoria, una inmunodepresión secundaria a la disfunción de la inmunidad celular, con deterioro de la respuesta de los monocitos y neutrófilos, lo que les convierte en especialmente vulnerables a las infecciones oportunistas, como candidemia, a partir de los 14 días de estancia. En un estudio suizo la incidencia de candidemia en UCI fue 7 veces mayor que el resto del hospital. ⁽⁷⁾

En un estudio realizado por Esteves y col., se registro una prevalencia de 0.71% (de un total de 4,381 hemocultivos) aislamientos positivos para levaduras en pacientes pediátricos y adultos. Se observó que *Candida albicans* (45 a 57%), fue aislada en la unidad de cuidados intensivos, cirugía general y neonatología. Diversos autores coinciden que las especies de *Candida* se aíslan en 42 a 54% de los casos, sobre todo *Candida parapsilosis* en el servicio de Oncología Pediátrica. Otros autores señalan que las especies de *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis* se encuentran con mayor frecuencia en la unidad de cuidados intensivos, cirugía y medicina interna. Boo y colaboradores concluyeron que *Candida albicans* es la especie más frecuente, seguida de *Candida parapsilosis* y *Candida glabrata* en un hospital de tercer nivel. ⁽²²⁾

C. dubliniensis es una especie de *Candida* recientemente descrita. Ha sido aislada principalmente de candidiasis oral en pacientes con SIDA, aunque más recientemente ha sido aislada de infecciones invasivas en pacientes inmunocomprometidos. ⁽¹⁷⁾

En la Tabla 1 siguiente, podemos comprobar que la *C. albicans* conserva la primacía en todos los países participantes. Pero ya empieza a ser significativamente alta la incidencia de *C. glabrata* en USA, probablemente seleccionada por la profusa utilización como profilaxis y tratamiento empírico de fluconazol y de *C. parapsilosis* en el resto. Gabino y col. Comparando el efecto de la descontaminación digestiva, con y sin fluconazol, en la profilaxis de la candidiasis invasora, encuentra que el grupo de pacientes que recibía fluconazol mostraba menos incidencia de candidemia, sí que se incrementara el aislamiento de *Candida no albicans*. Por el contrario el trabajo de Rocco y col. el grupo de pacientes que recibida fluconazol profiláctico tenía mas infecciones por *Candida spp.*, resistentes a fluconazol, su mortalidad era superior a 40% frente a 20%, y su estancia en UCI y en el hospital, mayor. Permanece, pues controvertida la causa de esta selección. En cuanto a *C. parapsilosis* todos los autores la relacionan con la utilización de catéteres intravenosos y nutrición parenteral. (7)

ESPECIES	USA	CANADA	AMERICA LATINA	EUROPA
<i>C. albicans</i>	55	60	45	58
<i>C. glabrata</i>	21	12	6	10
<i>C. parapsilosis</i>	11	16	25	19
<i>C. tropicalis</i>	9	6	16	7
<i>C. krusei</i>	2	2	1	1
<i>Candida spp</i>	2	4	7	5

Tabla1. Distribución de especies de *Candida* por países. Rev Iberoam Micol 2006;23:12-15

Tabla 2. Especies de *Candida*, espectro de infecciones y condiciones que aumentan la susceptibilidad a la candidiasis

Agentes Etiológicos	Categorías Clínicas	Condiciones subyacentes
<i>C. albicans</i> <i>C. stellatoidea</i> <i>C. tropicalis</i>	Cutáneas: intertrigo, paroniquia, onicomicosis.	Causas variables: traumatismos, terapia antibiótica de amplio espectro.
<i>C. parapsilosis</i> <i>C. kefyr</i>	Mucocutáneas: boqueras, Huguet, perianal.	SIDA, avitaminosis, embarazo, defectos de los Linfocitos T.
<i>C. guilliermondii</i> <i>C. krusei</i> <i>C. glabrata</i>	Crónicas: candidiasis mucocutáneas, enfermedad granulomatosa.	Varias condiciones que conducen a inmunosupresión (endocrinopatías, diabetes mellitus, quemadura) catéteres intravasculares, abuso de drogas IV.
<i>C. viswanathii</i> <i>C. lusitanae</i>	Sistémicas: fungemia, endocarditis, infección pulmonar, meningitis, endoftalmitis	

Morfología:

Con una excepción, las levaduras del género *Candida* comporten una característica morfológica notable: se multiplican mediante formación de blastosporas, pseudohifas e hifas tabicadas. *Candida glabrata*, una levadura implicada en infecciones del trato urinario y causante de enfermedad sistémica en pacientes debilitados, constituye la excepción, puesto que solo produce células de levadura.

Candida glabrata es una levadura haploide, así que es posible realizar estudios genéticos, los cuales han descubierto, la pérdida selectiva de varios

genes involucrados en ciertas vías metabólicas, es decir ha sufrido una “evolución reductiva”. ⁽⁵⁾

Se había creído que *C. albicans* y *C. glabrata* no tenían reproducción sexual. Recientemente se descubrió que *C. albicans* posee genes similares a los que controlan el apareamiento en *Saccharomyces cerevisiae* denominados MTL (Mating-Type Like), y que *C. albicans* es capaz de aparearse tanto en condiciones *in vitro* como *in vivo* en un modelo de candidiasis sistémica del ratón. El proceso de apareamiento en *C. albicans* está sujeto a mecanismos regulatorios únicos que incluyen un paso adicional de control en relación al apareamiento de *S. cerevisiae*, y se cree que el hecho de que *C. albicans* pueda aparearse tiene implicaciones en la virulencia y en la capacidad de colonizar diferentes sitios en el hospedero. Para *C. glabrata* también se han descubierto genes homólogos a los que controlan el apareamiento en *S. cerevisiae*. Se cree que también posea un ciclo sexual críptico ya que posee todos los genes (ortólogos) indispensables para el apareamiento. La importancia de estos genes en la patogenia de *C. glabrata* aun no se conoce. ⁽⁵⁾

Los factores de virulencia que se han identificado en *C. albicans*, es la secreción de aspartil-proteinasas extracelulares (SAPs) y fosfolipasas; también la capacidad de sufrir cambios morfogénicos que se manifiestan como colonias de diferentes formas, así como crecer de forma dimórfica, es decir, bajo ciertas condiciones se induce la formación de hifas y tubos germinales. Se ha reportado que la *C. glabrata* también forma pseudohifas en respuesta a limitación de

nitrógeno y pueden sufrir cambios morfogénéticos que se observan como colonias de diferentes colores en cajas que contienen sulfato de cobre. ⁽⁵⁾ Uno de los factores de virulencia que se ha identificado es la capacidad que presenta *C. glabrata* para adherirse con avidez a células epiteliales de mamíferos in vitro. Esta capacidad depende del gen EPA1 (Epithelial Adhesin 1) que codifica para una proteína de pared celular, las cuales están relacionadas con infecciones en riñón y vejiga, las de mayor importancia son EPA 1, EPA 6, EPA 7. Otra característica de la *C. glabrata* es que presenta una alta capacidad de formar biofilms en superficies de plástico, y la adhesina más importante para este fenómeno es EPA6. Esto tiene importancia ya que muchas de las infecciones están asociadas con catéteres implantados. ⁽⁵⁾

Síndromes Clínicos:

El espectro de las infecciones debidas a organismos del género *Candida* incluye lo siguiente: infecciones localizadas en piel y uñas, infecciones que afectan las superficies mucosas de la boca, la vagina, el esófago, y el tracto bronquial; e infecciones diseminadas con afección de múltiples sistemas orgánicos. Los procesos que afectan la piel y las unas suelen imitar a los causados por dermatofitos. El diagnóstico se debe verificar en todos los casos mediante estudio microscópico de los hongos en muestras tomadas de la lesión, y se confirmara mediante cultivo. ⁽²³⁾

Candidemia se define como el aislamiento de *Candida ssp.*, de uno a mas cultivos de sangre periférica o central. La comprensión correcta del término candidemia es fundamental para el abordaje diagnóstico y terapéutico correctos, ya que la candidemia, no representa en si una entidad específica; es el marcador principal de tres distintas formas de presentación, que deben ser diferenciadas mediante la clínica: a) candidiasis diseminada aguda; b) candidiasis diseminada crónica; c) candidiasis diseminada transitoria. ⁽²³⁾

La mayoría de las veces la infección por *Candida spp.* Es de origen endógeno, es decir, causada por levaduras integrante de la microbiota del paciente. En tales circunstancias, el tracto digestivo constituiría la principal puerta de entrada del microorganismo en la sangre. En otras ocasiones el origen de la infección es exógena, tras colonización de catéteres y dispositivos intravasculares, o debido a la transmisión cruzada (por las manos del personal), ya que *Candida spp.*, es capaz de permanecer hasta 45 min en las manos del personal sanitario ⁽⁷⁾

La candidiasis mucocutánea crónica representa a un grupo de síndromes clínicos heterogéneos caracterizados por infección superficial crónica y resistente al tratamiento de la piel, las uñas y la orofaringe. A pesar de la extensa afectación cutánea, no existe tendencia a la candidiasis visceral diseminada. En muchos casos se demuestran anomalías específicas en la inmunidad mediada por células T. Otras veces los defectos son más generales. La candidiasis mucocutánea crónica ha sido asociada con varias anomalías subyacentes, como hipoparatiroidismo, hipoadrenalismo, hipotiroidismo y presencia de anticuerpos

autoinmunes circulantes. En los adultos, la candidiasis mucocutánea crónica se asocia frecuentemente con timoma. Cuando la candidiasis cutánea indica la posibilidad de algún trastorno inmunológico o endocrino, se hará todo lo posible para descubrir y corregir el defecto subyacente, de forma que puede tratarse con efectividad la infección micótica.

La candidiasis diseminada se suele extender a través, del torrente sanguíneo y, por tanto, afecta muchos órganos. Se considera que la neutropenia grave representa el factor predisponente más significativo para las infecciones graves.⁽²³⁾ La incidencia de esta forma de candidiasis está aumentando conforme se eleva el número de pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento agresivo con fármacos inmunosupresores potentes, y según se hacen más trasplantes de medula ósea y de otros órganos. Se manifiesta por la presencia de candidemia, fiebre o hipotermia, inestabilidad hemodinámica y trombocitopenia. Esta forma clínica, tiene elevada mortalidad a pesar de la terapia antimicótica. La presencia de *Candida* en un hemocultivo, debe ser considerada en prácticamente todos los pacientes con neutropenia como evidencia de candidiasis invasiva.⁽²³⁾

Mientras la candidiasis diseminada sigue siendo un problema importante en la mayoría de los huéspedes inmunocomprometidos, no sucede lo mismo en los pacientes con SIDA. Estos enfermos desarrollan infecciones serias de orofaringe y el tracto gastrointestinal alto, pero rara vez experimentan infección sistémica. La aparición de candidiasis oral en un adulto previamente sano que no recibe

corticoides ni antibióticos de amplio espectro, debe alertar debe de alertar al clínico sobre la posibilidad de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Los catéteres vasculares constituyen factores de riesgo para la candidemia, por una colonización intra o extraluminal, que permite a microorganismos de los pies o el líquido de perfusión migrar al torrente circulatorio. A pesar del bajo número de catéteres estudiados, las especies implicadas en infecciones asociados a los mismos fueron *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*. Estas levaduras podrían adherirse a materiales protésicos y formar biofilms que hace a estos nichos de microorganismos más resistentes a los mecanismos defensivos del huésped y a los antifúngicos ampliamente usados. ^(6,7)

La candidiasis crónica diseminada, también conocida como candidiasis hepatoesplénica, es un proceso indolente de candidiasis diseminada, a menudo sin presencia de fungemia en un paciente hemodinámicamente estable. Tiene una sobrevida elevada, si se da tratamiento antimicótico de manera temprana. ^(23, 35)

Los casos de candidiasis hepatoesplénica en niños descritos en la literatura son escasos; la mayoría son pacientes adultos. Es una entidad de difícil diagnóstico, sobre todo cuando no se tiene experiencia con las diferentes formas clínicas de candidiasis diseminada. El cuadro clínico encontramos fiebre (100%), dolor abdominal en el cuadrante superior derecho (65%) y síntomas gastrointestinales (34%). El diagnóstico se sustenta en parámetros clínicos, inmunológicos, microbiológicos e imagenológicos. ⁽³⁵⁾

Inmunidad y Factores del Huésped

La inmunidad innata frente a estos microorganismos parece ser muy buena en el adulto sano. Los mecanismos inmunes responsables de la protección contra las infecciones por *Candida* incluyen procesos tanto humorales como mediados por células. Se considera que la inmunidad celular es más importante a este respecto, de acuerdo con las observaciones realizadas en la candidiasis mucocutánea crónica, en la que un trastorno de la inmunidad mediada por células conduce a candidiasis superficial extensa, a pesar de las defensas humorales normales o incluso exageradas.

La producción de anticuerpos séricos contra los antígenos glucoproteicos principales de la pared de *Candida*, ocurre a títulos bajos en los individuos sanos. Sin embargo, se debate el papel protector de tales anticuerpos, y es posible que su presencia refleje solo una respuesta inmunológica frente a la colonización del tracto gastrointestinal durante las fases precoces de la vida. Por esa razón no suelen emplearse pruebas serológicas para el diagnóstico de la candidiasis. Sin embargo en el contexto clínico está claro que los pacientes con deficiencias primarias de células B no experimentan riesgo alto de infecciones por *Candida*. Los indicios sobre el papel de la IgA secretora para limitar las infecciones mucosas son confusos. Se considera probable que varios factores no inmunes del huésped en conjunción con la inmunidad mediada por células y la activación del complemento, contribuyan a la defensa contra la *Candida* más que la inmunidad humoral.

Diagnóstico

Entre las especies responsables con más frecuencia de estas infecciones se incluyen *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*. En los cortes histopatológicos y los esputos, esos microorganismos pueden producir células de levadura con yema, pseudohifas e hifas tabicadas. En medios sólidos producen levaduras y pseudohifas, y la colonia muestra un aspecto opaco, de color crema y consistencia pastosa. Es necesario identificar la especie de todas las levaduras cultivadas en sangre, líquido cefalorraquídeo y muestras quirúrgicas. La identificación en el laboratorio de las levaduras en esputo, orina y otras muestras no estériles, deben ser constatadas puesto que estos microorganismos pueden formar parte de la flora normal o actuar como colonizadores transitorios. El diagnóstico requiere el aislamiento del hongo en hemocultivo o en biopsia de tejidos. ⁽²³⁾

Se dispone de varios procedimientos para identificación de la especie, la mayoría de los cuales combinan pruebas morfológicas, fisiológicas y bioquímicas. La prueba de tubos germinales proporciona un método rápido y fiable para la identificación de *C. albicans*. Las blastosporas de *C. albicans* producen brotes hifales. (Tubos germinales) cuando son suspendidas en suero e incubadas a 37 C. Para que la prueba tenga validez es necesario examinar la suspensión tras 2-3 horas de incubación, puesto que otras especies pueden formar estructuras similares si se prolonga la incubación. Por tanto, se emplean otras pruebas basadas en propiedades bioquímicas y fisiológicas del microorganismo, como la

capacidad de asimilar varios azúcares o producir estructuras morfológicas en determinadas condiciones de crecimiento.

Resumiendo lo anterior, el papel del laboratorio de microbiología es de gran importancia, siendo la identificación de especie algo fundamental para la elección de un tratamiento adecuado. Los métodos de diagnóstico microbiológico los podemos clasificar de la siguiente manera: 1) observación microscópica; 2) métodos basados en cultivo; y 3) métodos independientes del cultivo, y de estos la: a) detección de antígeno o anticuerpos, b) detección de metabolitos, y c) detección de otros componentes estructurales. ⁽²⁴⁾

Observación microscópica directa:

Es una técnica sencilla y recomendable, permitir el diagnóstico presuntivo. La observación se realiza en seco con la ayuda de reactivos, como: 1) Examen en fresco con KOH, presenta efecto clarificador, pertenece intacta la pared celular fúngica. 2) Blanco de calcofluor, se une a quitina de las células fúngicas y emite una fluorescencia que delimita elementos fúngicos. 3) Tinciones histológicas específicas como plata-metamina y ácido periódico de Schiff (PAS). Inconveniente que se encuentra, es la existencia de falsos positivos negativos, la sensibilidad variable, dependiendo del microscopista y del tipo de muestra, y el hecho de tener que partir de muestras invasoras en muchas situaciones clínicas, lo que puede estar contraindicado en el paciente inmunodeprimido. ⁽²⁴⁾

Cultivos -Tubo germinativo:

La identificación de *C. albicans* tradicionalmente se realiza mediante técnica de tubo germinativo, una prueba simple, rápida y económica que permite la identificación en 2 a 3 horas. El problema que surge con esta prueba es que un 5% y 10% de los aislamientos de *C. albicans* no producen tubo germinativo, además de darse falsos positivos en otras especies del género como *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* que producen estructuras semejantes a un tubo germinativo. Así, para identificar los aislados falsos positivos y falsos negativos, se deben utilizar además pruebas complementarias como la producción de clamidosporas. El uso de medios cromogénicos, la asimilación de azúcares en aislados dudosos se hace necesario utilizar la genotipificación. ^(17,20)

El cultivo es fundamental para establecer etiología y realizar pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, así como realizar estudios de tipificación molecular. La mayoría de los organismos levaduriformes crecen en el laboratorio con gran facilidad en un gran número de medios convencionales, El medio glucosado de Sabouraud (SDA) con o sin antibiótico añadido (mycobiotic), es el más indicado para realizar el aislamiento ⁽¹⁷⁾ y para una posterior identificación. El aspecto de la colonia tiene gran interés, ya que es característica de cada especie en los distintos medios y a partir de color, olor y consistencia nos facilita su posterior identificación. ⁽²⁴⁾

Hemocultivo:

Se utiliza técnica de lisis –centrifugación y las de lisis- filtración son más sensibles que otras. Las técnicas de lisis-centrifugación tienen el mismo valor diagnóstico.

Los métodos de lisis centrifugación tienen la ventaja de que permiten estimar el número de unidades formadoras de colonias de un organismo por milímetro de sangre. La positividad de un hemocultivo depende de varios factores, como el número de levadura por mililitro en sangre durante la fungemia; la viabilidad de las levaduras en pacientes que ya han iniciado terapia antimicótica; la fungemia persistente; la frecuencia con que se cultivan las muestras; el número de muestras cultivadas y la forma clínica de la candidiasis. ⁽²³⁾

En estudios se tiene buena experiencia con hemocultivo por el método Bact/Alert. Este método utiliza un sensor colorimétrico y de luz reflejada para detectar la presencia y producción de CO₂ disuelto en el medio de cultivo. Si la muestra examinada contiene microorganismo, se produce CO₂ procedente del metabolismo de los sustratos del medio de cultivo. La detección de *Candida*, por este método se realiza cuando hay <10 unidades formadoras de colonias por mL entre 19.7 a 32.5 horas. Cuando hay <100 unidades formadoras de colonias por mL, la detección se realiza en el hemocultivo en un promedio de 17.7 a 28.2 horas después de inoculada la muestra. Una ventaja de este método, es que la lectura de los hemocultivos se realiza de manera automatizada cada 20-30 minutos. Al parecer, este método es más sensible que las pruebas de lisis –centrifugación. ⁽²³⁾

De manera alterna y para incrementar el aislamiento de *Candida* y otros hongos levaduriformes o filamentosos en cultivo, hemos tenido buenos resultados al sembrar de manera simultánea al hemocultivo Bact/Alert. Las muestras de sangre cultivadas en Sabouraud inclinado se deben realizar en serie de tres muestras, ya que una sola muestra tiene baja sensibilidad diagnóstica; esto se debe probablemente a la presencia de candidemia transitoria en el transcurso de la infección.

CHROMagar

Muchas de las técnicas convencionales de identificación de levaduras se basan en pruebas bioquímicas que se requieren al menos 48 horas para su correcta interpretación. En los últimos años se ha desarrollado medios de cultivo adicionados de sustratos cromogénicos que, a partir de actividades enzimáticas y en presencia de un indicador de la enzima, permiten la identificación presuntiva de distintas especies en función de la coloración, textura y morfología de las colonias, en 24-48 horas. Estos medios tuvieron sus precursores en los medios Nickerson y Pagano-Levin. Una de las principales ventajas de estos medios es permitir diferenciar los cultivos mixtos. Están disponibles para el aislamiento primario e identificación de *Candida albicans* sobre todo. (*albicans* ID, Cromogen *albicans*, Candida ID y Candiselect). El medio CHROMagar *Candida* fue descrito por Odds y Bernaerts en 1994 para diferenciar las especies del género *Candida* de interés clínico, y permite identificar bien a *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*. El medio CHROMagar *Candida* original (Becton-Dickinson, Francia) (CHROM-R)

ha sido reformulado recientemente buscando un mayor nivel de diferenciación, especialmente para *Candida dubliniensis*. Este medio (CHROM-R) ha sustituido al original (CHROM-O). (19,17)

Es importante diferenciar la colonias de *C. albicans* y *C. dubliniensis*, ambos forman colonias verde esmeralda, la separación definitiva de ambas especies solo puede efectuarse por el estudio de la actividad enzimática beta-galactosidasa, o por su patrón de DNA. Encontramos una limitación del agar cromogénico para la diferenciación de ambas especies. (Tabla 3) (17)

<i>Candidas</i>	Característica	Color
<i>C. albicans</i>	Lisa, crece a 45 °C	Verde esmeralda
<i>C. dubliniensis</i>	Lisa, no crece a 45 °C	Verde esmeralda
<i>C. tropicalis</i>	Lisa	Azul oscuro con halo marrón
<i>C. Krusei</i>	Rugosa	Rosa con halo blanco
<i>C. glabrata</i>	Brillante y cremosa	Violeta

Tabla 3. Diferencias de las colonias de *Candida* en CHROMagar (17)

Los medios cromogénicos diferenciales ofrecen la gran ventaja de poder aislar e identificar presuntivamente las levaduras una muestra con flora polifúngica, siempre que cada una de las distintas especies posea una actividad enzimática característica que ofrezca distintas tonalidades de color al actuar sobre los sustratos cromogénicos del medio. Según algunas publicaciones los medios cromogénicos, y especialmente el medio CHROMagar *Candida* son útiles para la identificación de las especies de *Candida* mas habituales en muestras clínicas: *C.*

albicans, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*, no ofreciendo resultados definitivos para *C. parapsilosis*.^(19,17)

En un estudio realizado por Ruiz y Cols (2003), encuentran en el nuevo medio CHROMagar *Candida* no muestra la misma eficacia que los otros medios para la identificación de especies de levaduras, al presentar menor sensibilidad, requerir un mayor tiempo de incubación para que las colonias se desarrollen y dificultar la diferenciación de algunas especies de interés clínico como *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*. Y *C. parapsilosis*.⁽¹⁹⁾

Los medios fluorogénicos facilitan la identificación de *C. albicans* en los cultivos primarios. Como son: 1) Fluroplate *Candida*, hidroliza un sustrato mediante la enzima N-aceil-galactosaminidasa (NAGasa), genera metabolito fluorescente. 2) Agar SDCA- MUAG, utiliza un sustrato la 4 metilumberiferil-2-acetamida-2-desoxi-Beta-D galactosamina.

Los sistemas enzimáticos, detectan dos enzimas que solo están presentes en *C. albicans*: beta-galactosaminidasa (MUGAL) y L-prolina aminopeptidasa (PRO).

Los sistemas inmunológicos con partículas de látex de identificación para *C. albicans* son Bichro látex Albicans.

Entre los métodos manuales se encuentra Auxacolor (BioRad)) se identifica el crecimiento de la levadura según la asimilación de distintos azúcares. Sistema Uni-Yeast-Tek (Remel), se basa en la asimilación de siete hidratos de carbono.

API 20c AUX, se inoculan, con un medio semisólido, 20 cúpulas con sustratos de carbonatados deshidratados. Así como RapID Yeast Plus y Fungiscreen 4 H.

Los métodos semiautomáticos son Galería ID 32C y Sistema Vitek el cual constituye de una tarjeta con 30 celdillas con un total de 26 pruebas convencionales (utilización de hidratos de carbono, nitrógeno y actividades enzimáticas) y los controles correspondientes. La lectura se realiza por medio de densidad óptica, identificándose 16 especies distintas del género *Candida*.

Los métodos automáticos son: 1) Vitek 2, incluye 63 pocillos con pruebas bioquímicas (utilización de carbohidratos y de compuestos nitrogenados) que permiten la identificación de 51 especies del género *Candida* en 15 horas aproximadamente. La lectura se realiza por emisión de fluorescencia. 2) Sistema Biolog YT Microplate: se realiza un total de 94 pruebas bioquímicas identificando 286 especies de 53 géneros diferentes. 3) Rapid Yeast Identification Panel MicroScan con 96 pocillos. Estos estudios presentan inconvenientes, entre los que se puede destacar la necesidad de obtener muestras invasivas, las cuales no están indicadas en muchos de los pacientes que estudiamos debido a la inmunosupresión o enfermedad debilitante que presentan, la contaminación de la muestra, no diferenciar entre infección y colonización, presentar baja sensibilidad y tratarse de un método lento para realizar diagnóstico.

Antígenos

Detección de antígeno en suero mediante anticuerpos monoclonales: la detección de una infección sistémica por *Candida* mediante este método, requiere concentraciones de antígeno manan (antígeno de *Candida*) circulante por lo menos 2.5 nanogramos (umbral de la prueba) por milímetro en suero. Las cifras más bajas de antigenemia no son detectadas por el umbral de la prueba. Lo anterior significa que esta prueba a pesar de tener alta especificidad tiene baja sensibilidad. La sensibilidad de la prueba obedece a varios factores tales como niveles bajos de antigenemia en el caso de infecciones en fase temprana u presencia de especies de *Candida* que no sean detectables por el anticuerpo monoclonal. ⁽²³⁾

Debido a que la prueba de detección de antígeno manan mediante anticuerpos monoclonales no detecta todas las especies de *Candida*, es necesario realizar de manera simultánea hemocultivos en serie para hongos con el fin de no pasar por alto otras especies de *Candida*. ⁽²³⁾

La detección de metabolitos es una posibilidad diagnóstica que aparece como alternativa a las técnicas convencionales para el diagnóstico de la infección fúngica, como la detección de D-arabinitol, es un metabolito liberado por la orina del paciente. Actualmente no se utiliza.

Por último la detección de componentes fúngicos como: beta-D-glucano, componente de la pared celular; o detección de ácidos nucleicos, con métodos de hidratación y amplificación, otra técnica es la PCR cuantitativa en tiempo real

(LihtCycler). La aparición de estas técnicas moleculares abre un nuevo camino en el diagnóstico de la infección fúngica, pero no debe olvidarse los inconvenientes que aun encontramos, como el elevado costo, la necesidad de personal especializado, y sobre todo, la ausencia actual de estudios que demuestren que tipo de muestra y que procedimiento es el más indicado. ⁽²⁴⁾

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad sistémica dependerá de los órganos afectados y de la situación inmunológica del paciente. Puede estar indicada la anfotericina B, solo o en combinación.

Existen 4 clases de antifúngicos utilizados actualmente para tratar infecciones fúngicas sistémicas. ⁽¹¹⁾

Clase I: Polienos (Anfotericina B y Anfotericina B liposomal): El mecanismo de acción se une al ergosterol de la membrana celular, originando poros que permean componentes intracelulares esenciales (p.e, iones potasio, aminoácidos). La base de su toxicidad selectiva radica en la mayor afinidad del antibiótico por el ergosterol (el principal esteroide de la membrana fúngica) frente al colesterol (el principal esteroide de las células eucariotas de los mamíferos). La resistencia a la anfotericina B se produce cuando el hongo es capaz de alterar el ergosterol de su membrana. La ventaja de la nueva formulación de anfotericina B,

es el incremento de la difusión tisular y de la eficacia del antibiótico, disminución de la toxicidad.

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

Ketoconazol, se administra vía oral, se absorbe mejor en medio ácido. Se distribuye bien, excepto en SNC y se elimina por vía hepática con vida media de 8 horas. A dosis elevadas inhibe las síntesis de testosterona y esteroides corticales. Efecto adverso más grave es la hepatotoxicidad que puede ser fatal. Interaccionan

con un gran número de fármacos que utilizan el sistema citocromo P-450 para su metabolismo.

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

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

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

Clase III: Pirimidinas (flucitosina): derivado fluorado de la citosina, se transforma en el organismo en 5-fluorouracilo (5-FU), un inhibidor no competitivo de la timidilato sintetasa y de la síntesis de DNA. No debe utilizarse en monoterapia, pues los hongos pueden mutar y hacerse resistentes de forma rápida. Se absorbe bien por vía oral, distribuyéndose de forma amplia y alcanzando concentraciones eficaces en LCR. El 85% del fármaco se elimina sin

metabolizar por vía renal. La vida media es de 3-5 horas. Suele utilizarse en combinación con anfotericina B, para tratar candidiasis sistémica y criptococosis.

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

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

Caspofungina: presenta un amplio espectro antifúngico en el que se incluye *Candida* y *Aspegillus*. La caspofungina con la anfotericina B ha demostrado actividad sinérgica o aditiva frente a *Aspergillus* y *Fusarium*. El mecanismo de

resistencia intrínseca a la caspofungina se ha estudiado en hongos en los que este fármaco es inactivo, como *Saccharomyces cerevisiae*, y parecer estar ligado a la sobreexpresión de la proteína *Sbep* del aparato de Golgi, controlada por el gen GAL 1, que regula los mecanismo de transporte de componentes celulares hacia la pared fúngica. (9, 11, 14)

Se ha estudiado la eficacia terapéutica de la caspofungina en infecciones por *Candida*. Se han publicado dos estudios aleatorizados comparativos con anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica, mayoritariamente en pacientes VIH. Uno de ellos ha demostrado que la proporción de pacientes con mejoría endoscópica y la erradicación microbiológica fue superior en el grupo tratado con caspofungina que en el de la anfotericina B aunque estas diferencias solo fueron significativas a dosis diarias altas de caspofungina, el otro pone de manifiesto la eficacia de la caspofungina, sin que se observaran diferencias significativas entre aquellos pacientes que recibieron 35mg/kg/día a 70mg/kg/día de caspofungina y el grupo tratado con anfotericina B con dosis de 0.5mg/kg/día. (9, 11, 14)

Recientemente un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego de pacientes neutropénicos y no neutropénicos con candidiasis invasora ha demostrado que la caspofungina resultaba mejor tolerada y presentaba una eficacia equivalente o superior a la anfotericina B , lo que ha contribuido la aprobación para su segunda indicación terapéutica en los pacientes no

neutropénicos. Hasta el momento no existen datos clínicos suficientes sobre su eficacia en el tratamiento empírico del neutropénico febril, o en la profilaxis en pacientes de riesgo de afección fúngica, aunque existen estudios en marcha con esta finalidad. ^(9,11,14)

Aun con los estudios clínicos realizados con equinocandinas, no existe absoluta justificación para abandonar el tratamiento con fluconazol, debido a su seguridad, eficacia y bajo costo. Existen situaciones clínicas donde es más efectivo un azol que una equinocandina, como en el caso de meningitis, endoftalmitis y candiduria. Aun así, en pacientes críticamente enfermos con inestabilidad hemodinámica, cursando con candidemia, especialmente cuando la infección es asociada a tratamiento previo con azoles, las equinocandinas suelen ser el fármaco de primera elección. ⁽¹³⁾

Las infecciones micóticas de los pacientes inmunodeprimidos plantean un problema difícil, dada la necesidad de corregir las anomalías subyacentes para obtener una respuesta máxima al tratamiento antimicótico. Los enfermos intubados o con catéteres exigen vigilancia estrecha, los catéteres se cambian con frecuencia para evitar que se contaminen y actúen como focos de colonización por hongos.

La introducción de la profilaxis con fluconazol en pacientes oncohematológicos, a partir de 1990, redujo en forma significativa las infecciones por *C. albicans* y *C. tropicalis* ⁽⁶⁾

La candidemia no tratada en pacientes sin granulocitopenia, que no recibe tratamiento puede causar complicaciones en el 10 al 20% de los casos, tales como endoftalmitis, meningitis, osteomielitis, artritis, pericarditis, endocarditis, candidiasis renal, flebitis supuradas y abscesos. La candidiasis diseminada en neonatos y en pacientes granulocitopénicos a menudo se refleja como candidemia, con elevada mortalidad de más del 90% si se retrasa el tratamiento.

(23)

En caso de hemocultivos positivos para especies de *Candida* debe tipificarse la especie, ya que puede tratarse de especies resistentes a la mayoría de los antimicóticos convencionales tales como *Candida lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*. También puede tratarse de cepas resistentes a fluconazol como *Candida krusei* o *Torulopsis glabrata* que inicialmente pueden ser sensibles a fluconazol pero rápidamente se tornan resistentes durante el tratamiento. Otra posibilidad es que se trate de especies refractarias a las dosis habituales de anfotericina B. (23)

Candida glabrata además presenta una alta resistencia innata al agente fungistático fluconazol, que se utiliza como agente profiláctico en pacientes inmunocomprometidos. (5)

Sin embargo, los pacientes no neutropénicos con candidiasis no complicada, causada por *Candida albicans*, que se encuentre en buen estado general, pueden responder bien a la anfotericina B, a dosis de 0.5mg/kg/ día IV durante dos semanas, al mismo tiempo que se retira el catéter intravascular. (23)

Cuando la candidemia es producida por *C. tropicalis* o *C. parapsilosis* se requieren dosis más elevadas de anfotericina B, y por tiempo más prolongado; (0.75 a 1 mg/kg/día) en cursos de tres a cuatro semanas. ⁽²³⁾

Los organismos causantes de candidemia, en más de la mitad de los casos son *especies no-albicans*; debido a esto los pacientes con candidemia y fiebre, pueden ser tratados de manera temprana y consistente con: a) anfotericina B, a dosis de 0.5mg- 1 mg/kg/día IV; b) retiro del catéter intravascular dentro de los primeros días de iniciación del antimicótico. Esta estrategia logra un 95% de supervivencia sin secuelas infecciosas posterapéuticas. ⁽²³⁾

Como tratamiento alternativo en pacientes con candidemia no complicada, no neutropénicos, se puede emplear el fluconazol por vía oral o IV.

El tratamiento en candidiasis hepatoesplénica puede realizarse con anfotericina B, anfotericina coloidal, anfotericina liposomal o con fluconazol. Se prefiere el uso de anfotericina B, ya que se ha encontrado resistencia al fluconazol. Las dosis de anfotericina B 1mg/kg/día IV y anfotericina coloidal a 4-6mg/kg/día IV. En estudios retrospectivos se ha observado que la duración promedio ha sido de 112 días (42-175 días). ^(23,35)

Candida spp., coloniza hasta un 60% de los neonatos con muy bajo peso (menor 1500 gramos) en el primer mes de vida, durante su estancia en cuidados intensivos neonatales. De estos, hasta un 20% progresa a candidemia; por no contar con signos clínicos específicos de invasión, poca sensibilidad en las pruebas diagnósticas y un retardo en el diagnóstico. Por lo tanto existe un

aumento en la mortalidad hasta del 28% en estos pacientes, y debido a candidemia hasta en un 44%. Así que se han realizado estudios donde la utilización de profilaxis con fluconazol, ha demostrado la disminución de incidencia de colonización y candidemia en neonatos con peso menor de 1500 gramos al nacimiento. ⁽¹⁶⁾

El tratamiento para la candidiasis diseminada neonatal, se recomienda anfotericina B. Si no hay compromiso del tracto urinario, puede emplearse anfotericina B liposomal. El fluconazol es una alternativa. Tratar durante 3 semanas. Las equinocandinas se deben utilizar con precaución, y se les debe limitar a aquellas cosas en las cuales la resistencia o la toxicidad impiden el uso de fluconazol o anfotericina B. ⁽²¹⁾

Se reportó un caso clínico, un lactante menor con sepsis, candidemia y endocarditis invasiva por *Candida* después de una cirugía del tubo digestivo. Después de fallar el tratamiento inicial con anfotericina B de dispersión coloidal por la presencia de *Candida* en cultivos de sangre, es tratado con caspofungina diariamente, con una buena respuesta clínica microbiológica en remisión de la infección. ⁽³⁾

Los estudios de sensibilidad antifúngica mediante el método de difusión con discos permiten concluir que la resistencia al fluconazol es baja con un 93.5% de las cepas de *Candida* spp o S-DD y reafirmar a *C. albicans*, como una especie sensible frente al fluconazol. Los mayores porcentajes de resistencia se encontraron en *C. krusei* y *C. glabrata*, la primera de las cuales se considera

intrínsecamente resistente al fluconazol, ⁽²⁴⁾ en tanto que la segunda puede mostrar resistencia a este azol sin previa exposición, o con mayor frecuencia, luego de su exposición. ⁽⁶⁾

La distribución de las cepas resistentes en relación con los materiales clínicos es dependiente de la especie de *Candida* aislada, por lo que resulta importante su correcta identificación, para evitar la práctica habitual del tratamiento empírico, en especial aquellas que no responden a terapia convencional o en las formas recidivantes por la posibilidad de selección de cepas con sensibilidad disminuida o resistentes. ⁽⁶⁾

En un estudio realizado con Manzano y cols., se encontró que de 40 aislamientos obtenidos de pacientes con *Candida*, en 11 (27.5%) se demostró resistencia a uno o varios compuestos azólicos. Los tres aislamientos de *C. glabrata* mostraron resistencia a ketoconazol e itroconazol; además, uno fue también resistente a voriconazol y fluconazol. Esta resistencia mostrada por *C. glabrata* contrasta con la observada en *C. albicans*, donde solo tres de las 16 cepas aisladas mostraron resistencia a ketoconazol e itroconazol. Una de las dos cepas de *C. famata* aislada de un líquido de lavado bronquial fue resistente a ketoconazol e itroconazol; esta cepa correspondió a un paciente con sida que había recibido itroconazol por más de seis meses como profilaxis. ⁽²⁵⁾

Ninguno de los 12 aislamientos obtenidos de hemocultivos mostro resistencia a los antimicóticos probados. Los 40 aislamientos de levadura estudiados fueron sensibles in vitro a anfotericina B. ⁽²⁵⁾

Mortalidad

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

Los factores que se relacionan con la mortalidad son: edad elevada, estar ingresado en Unidad de Cuidados Intensivos cuando se desarrolla candidemia, un APACHE II al ingreso elevado, candidemia persistente, fracaso renal agudo y que la enfermedad de base sea rápidamente fatal. ⁽⁷⁾

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

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

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

En un estudio realizado por Resendiz y cols, (2007); se observó incremento en las tasas de infección por 1000 egresos de 1999 a 2004. Se encontraron 45 eventos infecciosos causados por *Candida spp.*, con una mortalidad de 35.5%. No se identificó la especie en 18 pacientes, siendo *C. albicans* en 16 eventos, y otras *Candidas no albicans* en 24%. El diagnóstico de base fue: neoplasias en 12 pacientes, malformaciones del tubo digestivo y sepsis en 6, cardiopatías congénitas e insuficiencia renal en 3, enfermedades hepáticas 4, y otras en 10 pacientes. Siendo de tipo nosocomial en 88.8%. El grupo de edad con mayor mortalidad fue neonatología. Los principales factores asociados a esta fueron el antecedente de trombocitopenia y neutropenia, así como el estar intubados al momento de la infección. ⁽¹⁾

Otro punto importante que se abordó en este estudio por Resendiz y cols., son los hallazgos en la biometría hemática, ya que se ha mostrado que la neutropenia es un factor de riesgo para mortalidad por infecciones por *Candida*, en este estudio no se encontró una diferencia significativa al momento del evento infeccioso; sin embargo, sí hubo diferencia entre ambos grupos cuando se consideró el antecedente de neutropenia en los últimos 30 días. Igualmente resultó significativo el hallazgo de trombocitopenia al momento de la infección por hongos, así como el antecedente de esta. ⁽¹⁾

Objetivos

Objetivo General

Conocer la prevalencia de *Candida spp.*, dadas por los diversos hemocultivos positivos para la misma, así como los servicios en que se encontraron y las características clínicas de los pacientes afectados.

Objetivos

Objetivo Particular

1. Definir la prevalencia de las diferentes especies de *Candida* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.
2. Describir los hallazgos epidemiológicos más relevantes de la candidemia en nuestro medio: servicios afectados y cepas demostradas.
3. Realizar una correlación clínica diferencial entre las diferentes especies de *Candida* aisladas.
4. Evaluar los factores de riesgo de la aparición de candidemia por las diferentes especies de *Candida* en los pacientes afectados.

Hipótesis

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, *Candida albicans* y sobre todo otras especies de *Candida* han incrementado su prevalencia.

Justificación

La prevalencia de las diferentes cepas de *Candida* no ha sido estudiada en nuestro medio.

El conocimiento de la presentación de las diferentes especies de *Candida* en los diferentes servicios y el tipo de paciente que las adquiere es de suma importancia, para adecuar el tratamiento y mejorar el pronóstico.

Material y Métodos

Se solicitaron los registros de laboratorio de Microbiología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, de pacientes hospitalizados y en quienes se realizo un hemocultivo periférico o central en el período de septiembre 2008 a marzo 2010.

Se realizo revisión de 76 hemocultivos positivos para *Candida especies*. De estos hemocultivos, 71 fueron incluidos para este estudio. 5 hemocultivos fueron excluidos por no existir registro del mismo en el expediente; 3 de ello no fueron encontrados en el archivo clínico y 2 de ellos se encontraban incompletos. El total de expedientes revisados fue de 45 pacientes.

Se trata de una investigación observacional y transversal.

Las muestras se depositaron en frascos de hemocultivo Becton Dickinson; Bactec ® .

Se definió como caso de candidemia a todo paciente que presento durante su estancia hospitalaria uno o más hemocultivos positivos para *Candida spp*.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes que cuenten con un aislamiento positivo para alguna especie de *Candida*, y con el reporte del mismo en el expediente.

Los criterios de exclusión fueron hemocultivo con más de un germen aislado, no contar con el reporte del hemocultivo en el expediente y no contar con expediente.

La base de datos electrónica en la que se almaceno la información será una hoja software EXCEL ®, Windows 7; realizando Estadística Descriptiva; donde se analizaron las siguientes variables: fecha de registro del hemocultivo, expediente, nombre de paciente, edad, género, servicio de hospitalización en las primeras 72 horas, servicio de hospitalización después de 72 horas. Tipo de hemocultivo: central o periférico, días de estancia intrahospitalaria con hemocultivo positivo registrado, especies de Candida aislado. Bacterias agregadas y registro de las cepas aisladas. Enfermedad de base del paciente. Tratamiento antibiótico previo. Tratamiento antimicótico y en qué día de estancia intrahospitalaria se inicio. Segundo esquema de tratamiento antimicótico. Factores de Riesgo asociados como: Uso de aminos, de esteroides, colocación de catéter venoso central, venopunción, procedimientos quirúrgicos, diagnostico de neoplasia y uso de múltiple esquema de antibiótico. Fecha de Ingreso, Fecha de egreso, Días de estancia intrahospitalaria total, curación y defunción.

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

Resultados

En el periodo de septiembre del 2008 a marzo de 2010, se reporto por el laboratorio de microbiología del Hospital Infantil de Sonora, 76 hemocultivos periféricos y centrales, positivo para *Candida especies*.

De estos hemocultivos, 71 fueron incluidos para este estudio. 5 hemocultivos fueron excluidos por no existir registro del mismo en el expediente. El total de expedientes revisados fue de 45 pacientes.

Fueron excluidos 5 expedientes, 3 no fueron encontrados en el archivo clínico, 2 de ellos se encontraban incompletos.

De los 71 hemocultivos estudiados positivos para *Candida spp.*, 48 (67.6%) fueron hemocultivos periféricos (obtenido del miembro torácico); y 23(32.3%) hemocultivos centrales (obtenido de un acceso venoso central) (Figura 1).

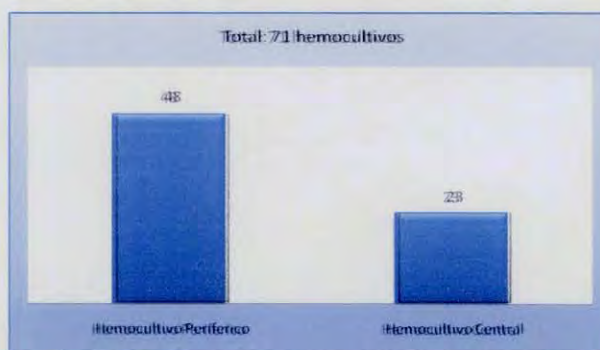


Figura 1. Distribución de hemocultivos periférico y central.

La distribución de levaduras aisladas por edad: se encontraron 8 (17.7%) hemocultivos positivos en la etapa neonatal que comprende de 0 a 28 días de vida; 19 (42.2%) en la etapa de lactante que comprende de 30 días a 2 años; 4 (8.8%) en la etapa preescolar que comprende de 3 a 5 años; 6 (13.3%) en la etapa escolar que comprende de 6 a 10 años; 5 (11.1%) en la adolescencia temprana que comprende de los 10 a 14 años; y 3 (6.6%) en la adolescencia tardía que comprende de 15 a 18 años (Figura 2).



Figura 2. Distribución de levaduras aisladas por edad.

La distribución por género fue de 19 (42.2%) mujeres y 26 (57.7%) de hombres. De un total de 45 pacientes (Figura 3).

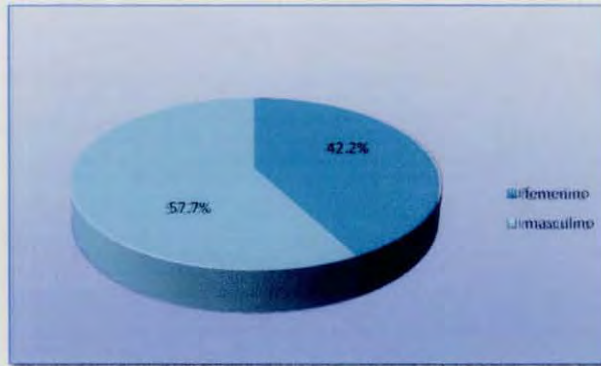


Figura 3. Distribución por género.

Los servicios médicos con mayor prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida spp* fueron Unidad de Cuidados Intensivos con 25.3% (n:18); Infectología con 22.5% (n:16); Neonatología con 16.9% (n:12); Medicina Interna con 15.4% (n: 11); Oncología con 8.4% (n:6); Cirugía con 8.4% (n:6) y Urgencias con un 2.8% (n:2) (Figura 4).

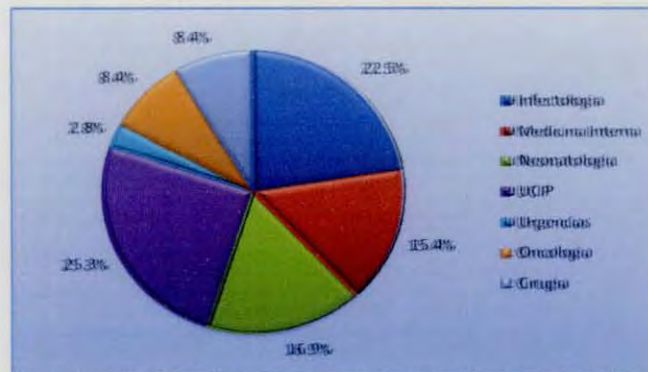


Figura 4. Distribución por servicios de hemocultivos positivos a levaduras

Las especies con mayor prevalencia fueron: *Candida albicans* en un 39.4% (n:28), *Candida parapsilosis* un 29.5% (n:21); *Candida tropicalis* en un 25.3% (n:

18); *Candida famata* un 4.2% (n:4) y solo un hemocultivo se reporto con *Candida especie* que corresponde al 1.4% (n:1) (Figura 5).

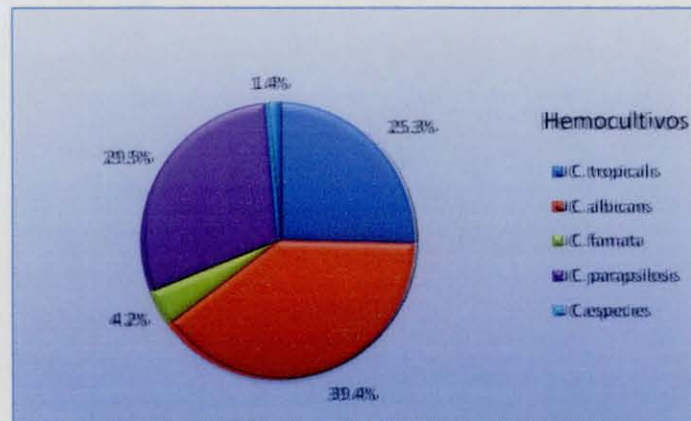


Figura 5. Distribución de las especies de *Candida* aisladas.

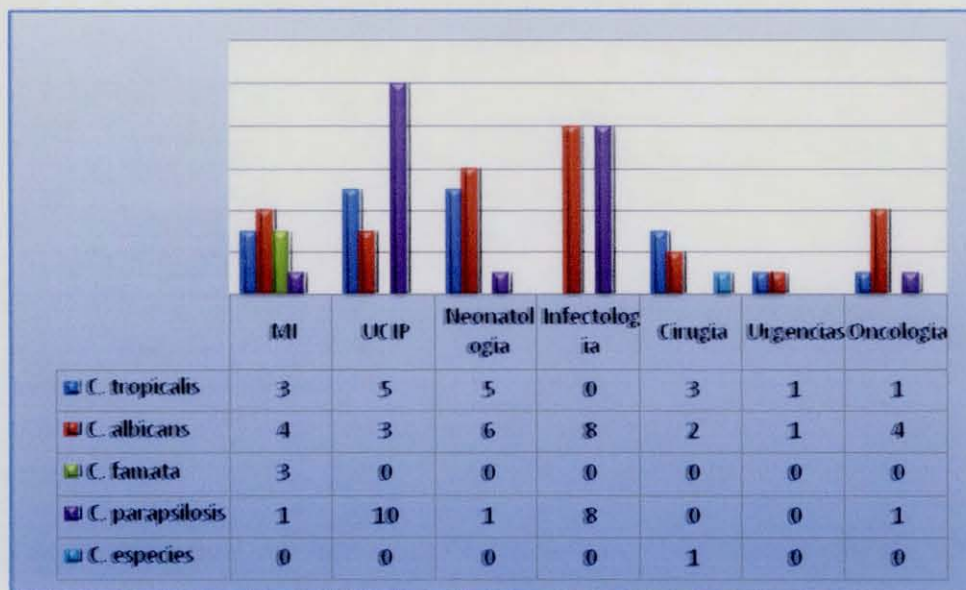


Figura 6. Distribución de levaduras aisladas por servicio médico.

En la Figura 6, se observa la distribución de las diferentes *Candidas* aisladas por servicio médico; podemos observar que en el servicio de Medicina Interna, la *Candida* de mayor prevalencia es *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis* y *C. famata*. En la Unidad de Cuidados Intensivos la levadura que se aisló mas fue *C. parapsilosis*, seguida de *C. tropicalis*. Se reportaron en el servicio de Neonatología mas hemocultivos positivos para *C. albicans*, seguido de *C. tropicalis*. En el Servicio de Infectología los dos especies de *Candida* aisladas fueron *C. albicans* y *C. parapsilosis* en mismo número. En el servicio de Cirugía se aisló *C. tropicalis* en primer lugar. En el servicio de Urgencias solo se reportaron dos hemocultivos positivos, uno para *C. tropicalis* y otro para *C. albicans*. En el servicio de Oncología presento mayor prevalencia la *C. albicans*.

Del total de pacientes estudiados, 18 (40%) de ellos fueron trasladados a otro servicio después de 72 horas de estancia intrahospitalaria (Figura 7).

El 50% (n:9) de ellos fueron trasladados a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, por presentar deterioro hemodinámica, contando con el diagnostico de sepsis o choque séptico; el 22.2% (n:4) a Medicina Interna, 2 pacientes con diagnostico de Desnutrición Moderada-Severa, 1 paciente con Cardiopatía Congénita Cianógeno y 1 con Traumatismo Craneoencefálico severo. El 16.6% (n:3) se traslado a Cirugía Pediátrica, 1 contando con diagnostico de post-operado de reparación de Gastrosquisis; 2 post-operado de reparación de Atresia

Intestinal. Los tres pacientes contando con el diagnóstico de desnutrición moderada. El 5.5% (n:1) se traslado a Infectología con diagnóstico de Rickettsiosis. Y un 5.5% (n:1) a Oncología con el diagnóstico de Leucemia Mielocítica Aguda (Figura 8).

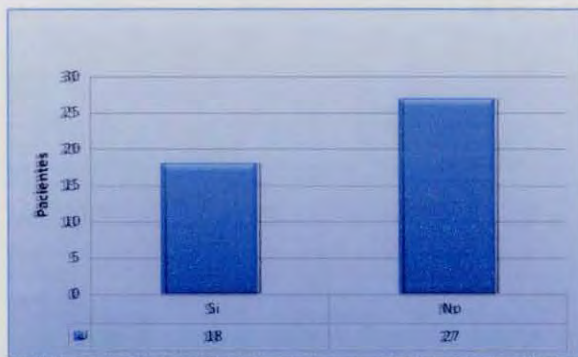


Figura 7. Pacientes trasladados a otro servicio después de 72 horas de EIH.

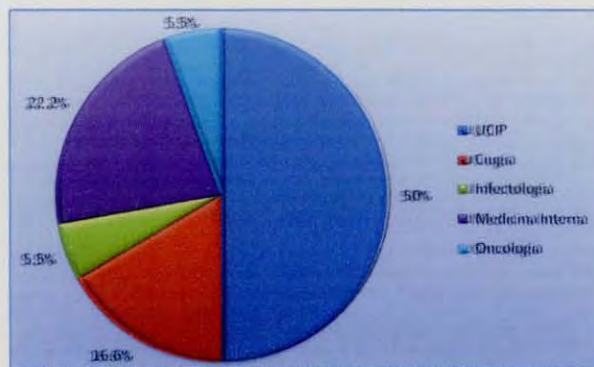


Figura 8. Servicios a los que fueron trasladados 18 pacientes.

Se realizó la relación según el día de estancia intrahospitalaria en el que el hemocultivo resultara positivo para *Candida spp.*, los resultados fueron: el 29.5%

(n:21) de los hemocultivos positivos resultaron durante el periodo de 16 a 30 días de EIH; el 28.5% (n:20) de los hemocultivos positivos resultaron durante el periodo de 6-15 días de EIH; un 14% (n:10) durante los días 31 a 45 de EIH; un 9.8% (n:7) durante los días 46 a 60 de EIH; un 8.4% (n:6) entre los días 61 a 75 de EIH; el 7% (n:5) se reporto en pacientes con EIH menor a 5 días; y un 2.8% (n:2) en más de 75 días de EIH. Con rango de reporte de hemocultivo positivo para *Candida spp.*, desde 1 día a 114 días de estancia intrahospitalaria (Figura 9).



Figura 9. Distribución de los días de EIH con hemocultivo positivo a *Candida especies*

De los 45 expedientes que fueron revisados, 29 (64.4%) de estos pacientes presentaban otros hemocultivos positivos a diversas bacterias, solo 16 (35.5%) pacientes no contaban con bacterias agregadas, solo se había reportado hemocultivos positivos para levaduras exclusivamente (Figura 10).

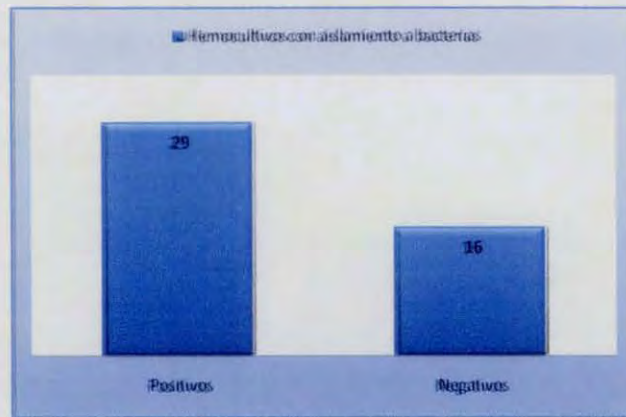


Figura 10. Hemocultivos con aislamiento de bacterias (45 expedientes revisados)

De las bacterias agregadas, 16 hemocultivos fueron aislados con *Pseudomonas aeruginosa*; 12 hemocultivos con *Klebsiella pneumonie*; 12 hemocultivos con *Staphylococcus epidermidis*; y 2 hemocultivos positivos para *Stenotrophomonas maltophilia*. En la mayoría de los casos el paciente había cursado con más de una infección por bacteria, confirmado con hemocultivo (Figura 11).



Figura 11. Cepas aisladas.

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

De la antibioticoterapia otorgada a estos pacientes se registraron en el expediente lo siguiente: se administró cefalosporina de 3era generación a un 84.4% (n:38) del total de los pacientes; Vancomicina al 77.7% (n:35); Cefalosporina de 4ta generación al 73.3% (n:33); Aminoglucósido al 64.4% (n:29); Meropenem al 48.8% (n:22); Penicilina al 42.2% (n:19); Clindamicina al 17.7% (n:8); Macrólidos al 13.3% (n:6); Ticarcilina/Ácido clavulánico a un 11.1% (n:5); Teicoplanina un 8.8% (n:4); Piperacilina/Tazobactam y Linezolid en un 6.6% (n:3)(Figura 12).

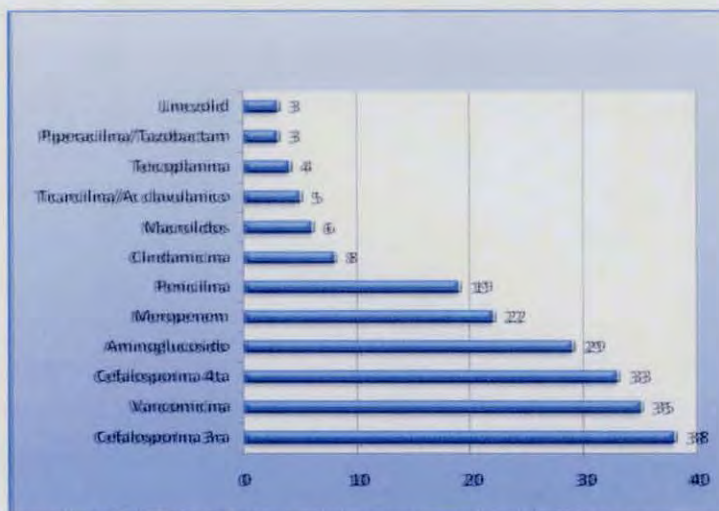


Figura 12. Antibióticos administrados a los 45 pacientes.

El 73.3% (n:33) del total de los pacientes recibieron tratamiento antimicótico; y un 26.6% no recibió tratamiento antimicótico (n:12) (Figura 13).

El tratamiento antimicótico de inicio fue: Fluconazol en el 60.6% (n:20) de los pacientes; y Anfotericina B en el 39.3% (n:13)(Figura 14).

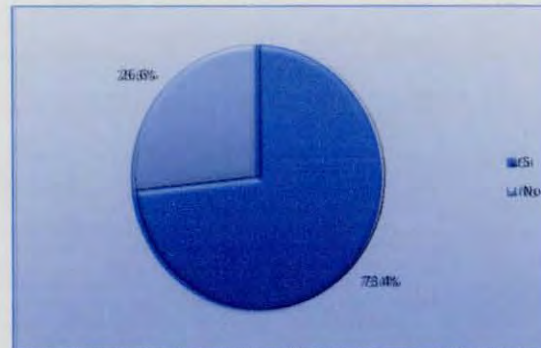


Figura 13. Pacientes que recibieron tratamiento antimicótico.

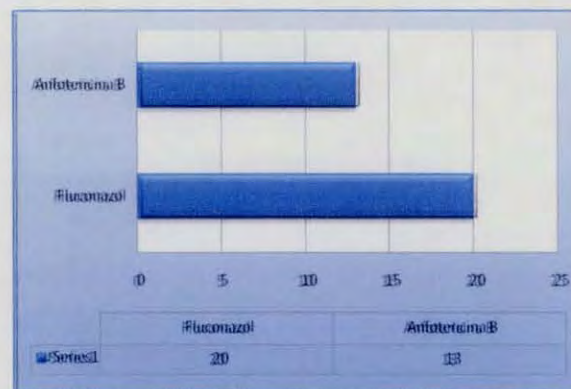


Figura 14. Tratamiento antimicótico administrado.

El primer esquema de tratamiento antimicótico, se inicio: durante los primeros 5 días de estancia intrahospitalaria en un 21,2% (n:7) de los pacientes; durante los días 6 a 15 de estancia intrahospitalaria en un 42,4% (n:14); y durante los días 16 a 30 de estancia intrahospitalaria al 36.3% (n:12).

A 12(36.3%) pacientes se le administro un segundo esquema de antimicótico. Los antimicóticos administrados fueron: Anfotericina B al 41.6% (n:5); Caspofungina al 33.3% (n:4); y Fluconazol al 25% (n:3).

Los factores de riesgo asociados que fueron analizados en este trabajo son: la administración de esteroides sistémicos encontrando, que ha un 60% (n:27) de estos pacientes se les administro; y el uso de aminas en el 64.4% (n:29). Un 93.2% (n:42) de los pacientes tenían un catéter central venoso; y el 100% (n:45) presentaba venopunción; a un 55.5% (n:25) se le había realiza algún procedimiento quirúrgico; y un 17.7% (n:8) presentaba dentro de los diagnósticos alguna Neoplasia (Figura 15).

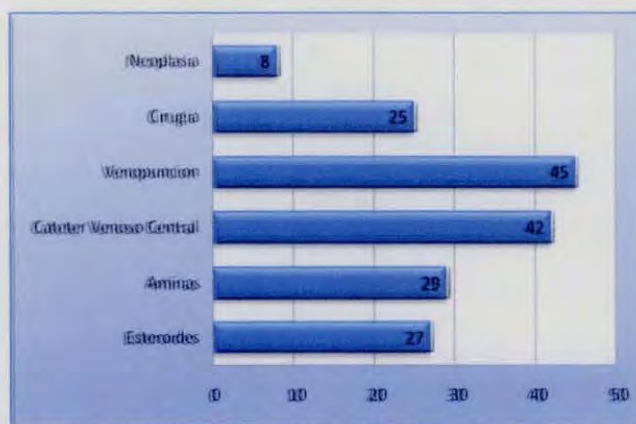


Figura 15. Factores de riesgo asociados.

De los 45 expedientes revisados, se encontró que un 55.5% (n:25) presentaron alguna infección nosocomial secundario a bacterias. Las patologías asociadas fueron: Bacteremia en 51.5% (n:17); Urosepsis en 27.2% (n:9); y

Neumonía Nosocomial en 21.2% (n:7). En algunos pacientes presentaban más de dos formas de infección nosocomial.

La relación total de días de estancia intrahospitalaria que se encontró fue: con menos de 15 días de estancia intrahospitalaria fue el 25% (n:12); entre 16 a 30 días un 31.2% (n:15); mas de 31 dias de estancia hospitalaria un 43.7% (n:21). Con rango desde 6 a 194 días de estancia intrahospitalaria total. Algunos pacientes fueron internados en el hospital en más de 1 ocasión por presentar hemocultivo positivo para *Candida spp*.

De los 45 pacientes estudiados en este trabajo, su evolución clínica se reporto: curación en el 68.8% (n:31) ; y el 31.1% (n:14) fueron defunciones (Figura 16).

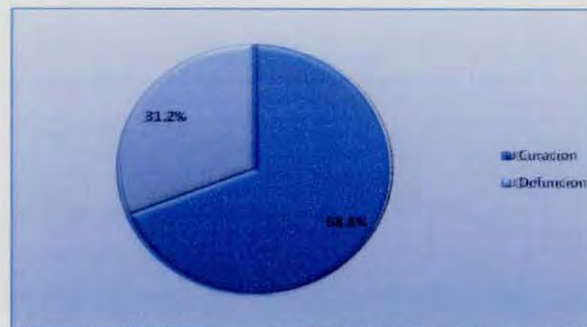


Figura 16. Evolución clínica.

Discusión

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

Datos del Sistema Nacional de Control de Infecciones Nosocomiales del CDC Estados Unidos de Norteamérica muestran que durante la última década los hongos causaron 7.9% del total de infecciones nosocomiales en hospitales grandes y pequeños, y ascendieron a un 9% entre 1990-1996, emergiendo como el quinto patógeno nosocomial. ⁽³³⁾

Las infecciones del genero *Candida* han incrementado su incidencia en las tres últimas décadas debido a múltiple factores del huésped y tratamientos o practicas medicas. ⁽⁶⁾ Como alteraciones inmunológicas graves, uso de antibióticos, presencia de catéteres venosos central, nutrición parenteral, sistemas de monitorización intravascular, prótesis intravasculares, cirugía abdominal, trasplante de órgano, administración de esteroides. ⁽⁷⁾

En las áreas de Medicina Intensiva las infecciones nosocomiales por *Candida spp.*, oscilan entre 25% a 50%. Circunstancia debida a que en dichas áreas se concentra la población de enfermos más susceptible. ⁽⁷⁾ Mismas cifras que se encontraron en este estudio, se reporto en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos una prevalencia del 25.3%, seguido de Infectología con 21.6%, Neonatología con un 16.9%, Medicina Interna con 15,4%, siendo

Oncología y Cirugía Pediátrica un 8.4%, y con la menor prevalencia el servicio de Urgencias con 2.8%.

En nuestro trabajo se realizó revisión de 45 expedientes, de los cuales se reportaron 71 hemocultivos positivos para *Candida especies*. Los hemocultivos fueron recolectados de muestra de sangre periférica y central, en más de una ocasión en algunos pacientes. En algunos pacientes se reportaron más de una especies de *Candida*.

En los hemocultivos se recuperó *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. famata*, y *C. especies*. Donde *Candida albicans* la encontramos en un 39.4%, cifras similares encontradas en otros estudios. En segundo lugar, encontramos a *Candida parapsilosis* en un 29.5%, seguida de *C. tropicalis* con un 25.3%. Y con baja prevalencia de *C. famata* en un 4.2%.

En este estudio se encontró que *Candida albicans* presentó mayor prevalencia. El servicio donde reportó mayor hemocultivos positivos fue Infectología y en segundo lugar Neonatología. El cual difiere de otros trabajos, donde el servicio más afectado es Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía y Neonatología. ⁽²²⁾

La preponderancia de *Candida albicans* como comensal en las mucosas digestivas, genital y respiratoria resulta un hecho indiscutible de observación. Es habitual que este microorganismo, en huéspedes no competentes sufra transformaciones morfológicas y bioquímicas tales como su adherencia a las células epiteliales, síntesis de enzimas hidrolíticas, formación de hifas o

seudohifas, modulación antigénica que lleva a la invasión tisular y en definitiva preponderancia en las mismas. ^(6,7)

Se ha reportado en estudios recientes, el aumento de la prevalencia de *Candida no albicans*. Entre la que sobresale *Candida parapsilosis* (29.5%), en este trabajo se reporto en primer lugar de los hemocultivos aislados positivos, para *Candida no albicans*. El servicio con mayor aislamiento fue la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, que al igual que otros estudios es el servicio de mayor prevalencia de *Candida parapsilosis*. Esto debido a que se relaciona con la utilización de catéter venoso central, el mal manejo de estos, así como contaminación de soluciones de perfusión y mal manejo de la nutrición parenteral. Todo esto por la afinidad que tiene esta levadura por los materiales sintéticos. ^(1, 6,13) Esto indicaría fallas en las medidas de control de la infección nosocomial. ⁽³³⁾ Otro servicio afectado por *Candida parapsilosis* fue infectología, encontrándose en segundo lugar; en el resto de los servicios la prevalencia fue baja.

En la literatura se refiere que *Candida parapsilosis* se presenta con mayor prevalencia en el servicio de Oncología Pediátrica, ⁽¹⁾ en este trabajo no se presento con mayor prevalencia. El servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora, reporta más aislamientos para *Candida albicans*.

Candida tropicalis en nuestro estudio se presento en un 25.3%, en segundo lugar de frecuencias entre las *Candidas no albicans*, el cual coincide con otros estudios realizados en el país y América Latina. ^(6, 33) Los servicios afectados de mayor frecuencia fueron Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y

Neonatología. Hay reportes donde se ha observado mayor frecuencia en muestras que provienen de pacientes oncohematológicos, secundario a que el pasaje de esta especie al torrente circulatorio se encuentra favorecido por la colonización de la mucosa del tracto gastrointestinal, por la mucositis resultante de una quimioterapia antineoplásica intensa y por la supresión de la flora bacteriana ocasionada por antibioticoterapia. ⁽²⁵⁾

Candida famata, se reporta en la literatura de América Latina como una especie emergente de importancia, donde es más frecuente que *Candida krusei* y *Candida guilliermondii*; a diferencia de lo que ocurre en América del Norte. En nuestro estudio, la prevalencia fue de 4.2% (n:3), estas levaduras fueron aisladas en el servicio de Medicina Interna. ⁽³³⁾

Al contrario de estudio realizados en América del Norte, donde *Candida glabrata* es la segunda especie asociada a candidemias, en nuestro estudio no hubo aislamiento de esta levadura. Estudios en América Latina muestran una prevalencia baja, en uno de ellos solo causó el 2.64% de las candidemias. ⁽³³⁾

Los enfermos críticos ingresados en las áreas de Medicina Intensiva sufren, tras una excesiva y mantenida respuesta inflamatoria, una inmunodepresión secundaria a la disfunción de la inmunidad celular, con deterioro de la respuesta de los monocitos y neutrófilos, lo que les convierte en especialmente vulnerables a las infecciones oportunistas, como candidemia, a partir de los 14 días de estancia. En un estudio suizo la incidencia de candidemia en Unidad de Cuidados Intensivos fue de 7 veces mayor que el resto del hospital. ⁽⁷⁾ En nuestro estudio, se

realizo la relación según los días de estancia intrahospitalaria y el reporte positivo para *Candida spp.*, donde encontramos que entre los días 16 a 30 de estancia hospitalaria, se presentaron más reportes de cultivos positivos. Similar a lo que reporta la literatura.

En este estudio, la distribución de levaduras aisladas por edad, (clasificación de las etapas de la niñez, según la OMS) el mayor porcentaje se encontró en lactantes (comprende de 30 días a 2 años) fue del 42.2%, y en segundo lugar la etapa neonatal (0-28 días) con un 17.7%. No se encuentra literatura donde refiere que el lactante tenga mayor susceptibilidad para infección por levaduras; sin embargo en la etapa neonatal existen factores de riesgo descritos y estudiados, estos fueron: peso al ingreso menor a 1500 gr, cirugía, Asistencia Respiratorio Mecánica y Nutrición Parenteral. La especie aislada con más frecuencia en Neonatología fue *C. albicans*, el cual es similar a nuestro estudio ^(16,30) y se reporta una mortalidad del 27.4 %.

En neonatos con peso mayor de 2500 gramos se ha encontrado como factor de riesgo asociado la presencia de malformaciones congénitas, especialmente gastrointestinales y el antecedente de hospitalización prolongada. ⁽³⁰⁾ En este estudio se encontró dentro de los diagnósticos de base, 2 pacientes con atresia intestinal, 2 pacientes con Gastrosquisis y 2 pacientes con malformación anorectal, todos con un diagnóstico agregado de desnutrición de moderado-severo. Contando con la limitante, que no se considero el peso del paciente

dentro de las variables, de esta forma no podemos realizar un análisis comparativo de los resultados.

De los 45 expedientes revisados, se reporta que 18 de ellos fueron trasladados a otro servicio después 72 horas de estancia intrahospitalaria, secundario a deterioro clínico. Se reporto 9 pacientes que fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, con el diagnostico de Sepsis o Choque Séptico. A Medicina Interna se enviaron 4, contando con el diagnostico; 2 pacientes con desnutrición moderada-severa; 1 paciente con Cardiopatía Congénita Cianógeno; y 1 con Traumatismo Craneoencefálico Severo. A Cirugía Pediátrica se enviaron 3. De ellos 1 con diagnostico de postoperado de reparación de Gastrosquisis; y 2 de reparación de atresia intestinal. A infectología se envió 1 paciente, con el diagnostico de Rickettsiosis. A Oncología 1 pacientes con el diagnostico de Leucemia Mielocitica Aguda.

Un 73.3% (n:33) recibió tratamiento antimicótico. De ellos el tratamiento antimicótico de inicio fue el fluconazol en el 60% de los casos; y anfotericina B en el 39% de los casos. Este tratamiento se inicio durante los días 6 a 15 de estancia intrahospitalaria en el 42.4% de los casos; y en un 36.3 % (n:12) durante los días 16 a 30 de estancia intrahospitalaria. El cual se correlaciona con los días en el que se realizo el reporte del hemocultivo. Concluyendo que el tratamiento se inicio inmediatamente posterior a recibir el reporte del hemocultivo positivo. A 12 de estos pacientes se les administro un segundo esquema de antimicótico. Los

antimicóticos administrados fueron: anfotericina B a 5 pacientes; caspofungina a 4 pacientes; y fluconazol a 3 pacientes.

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

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

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

El tratamiento para la candidiasis neonatal, con candidiasis diseminada es anfotericina B. ⁽²¹⁾

Los tratamientos otorgados de primera elección en nuestro estudio difieren de los propuestos por las guías internacionales de IDSA para Candidiasis de 2009.

Existen factores de riesgo común a todas las candidemias: en este trabajo se encontró que más del 50% de los pacientes presentaban algunas de las siguientes variables. La administración de esteroides sistémicos en un 60%, el uso de aminas en un 64.4%; la presencia de catéter venoso central en un 93.2%; en 100% con venopunción periférica; y 55.5% se les había realizado algún procedimiento quirúrgico. Solo 8 pacientes contaban con un diagnóstico de Neoplasia, esto represento el 17.7% de total de los pacientes. El 100% de los pacientes recibió tratamiento antimicrobiano previo al diagnóstico de Candidemia. La terapéutica otorgada de mayor frecuencia fue Cefalosporina de 3ra generación en un 84.4%; Vancomicina en el 77.7%. Aminoglucósido en 64.4%; y Meropenem al 48.4% de los pacientes. . Estos resultados son semejantes a otros estudios realizados en México. La utilización de antibiótico de amplio espectro se ha documentado como factor de riesgo importante en el desarrollo de candidemia. ^(1,6, 7, 12,30)

Las candidemia se asocian con mayor frecuencia a Asistencia Respiratoria Mecánica y Nutrición Parenteral. ⁽³⁰⁾ Variables que no fueron consideradas en este estudio, limitante importante para el análisis de los factores de riesgo.

Y otro factor de riesgo que se menciona en la literatura es la estancia intrahospitalaria prolongada (más de 14 días). ⁽⁷⁾ En este trabajo se reporta una estancia hospitalaria máxima de 194 días y mínima de 6 días. Donde la mayor frecuencia se encontraba entre los días 16 a 30, con un 31.2%.

Nuestro estudio tiene potenciales limitaciones.

La realización del presente estudio puede contribuir a implementar en los servicios las medidas tendientes a un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

Conclusiones

Candida spp., es otro ejemplo claro de organismos cuya frecuencia ha aumentado de manera importante en muchos hospitales de tercer nivel durante la última década, sobre todo en aquellos pacientes con padecimientos de alto riesgo. En este estudio, observamos frecuencia elevada y suponemos que tendiente a incrementarse, un hallazgo semejante ha sido informado recientemente por otros investigadores mexicanos. ⁽⁸⁾

El género *Candida* es el predominante en muestras clínicas, y dentro de este, *Cándida albicans* la especie más aislada. Sin embargo cada vez hay más infecciones por otras especies de *Candida*, que presentan habitualmente mayor resistencia a los azoles, lo que justifica la necesidad de la utilización de medios diferenciales para la rápida identificación a nivel de especie, que puede acelerar el diagnóstico y favorecer un tratamiento precoz y apropiado. ⁽¹⁹⁾ La especie de *cándida no álbicans* más frecuente es *Cándida parapsilosis* reportada en la literatura.

En nuestro estudio la *Candida* más frecuente en concordancia con la literatura es *albicans*, pero el segundo lugar lo ocupa *C. parapsilosis*, tercero *C. tropicalis*, siendo en orden descendiente las siguientes especies *C. famata* y *C. especies*.

El servicio con mas aislamientos para *Candida especies* fue Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; siguiendo en orden de frecuencia Infectología, Neonatología, Medicina Interna, Oncología, Cirugía y Urgencias.

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

La emergencia de estas infecciones fúngicas sistémicas en el ámbito hospitalario, como una complicación importante de los procesos mencionados previamente graves, de larga estancia hospitalaria con la consecuente multiinvasión, lo que de por si aumenta la morbimortalidad, han generado un grave problema sanitario debido a su alto coste social y económico. ⁽³³⁾

El incremento de la incidencia de aislamientos de *Candida no albicans* deberá invitarnos a la reflexión en el momento de instaurar un tratamiento antifúngico empírico, hacernos pensar en el riesgo que corren ciertos pacientes, por ejemplo los tratados previamente con azoles, de ser portadores de alguna de las cepas de las especies en cuestión, que pudieran ser genéticamente resistentes a este grupo de antimicóticos y esto debe impulsarnos a controlar estrictamente los catéteres intravasculares, sobre todo en enfermos que reciben nutrición parenteral ⁽⁷⁾ ya que esto representa uno de los principales factores de riesgo para la colonización y desarrollo de infección por hongos.

La aparición de candidemia puede ser consecuencia de una inadecuada utilización de determinadas técnicas diagnósticas y/o terapéuticas que si fuera el caso podrían evitarse. No es raro esta iatrogenia que debería resultar inaceptable, y adoptar medidas tan sencillas como limitar la prescripción indiscriminada de antibiótico de amplio espectro o la duración de ciertos accesos vasculares, tratando así de prevenir la proliferación de gérmenes oportunistas multirresistentes que ensombrecen aun más el pronóstico de estos pacientes de por si graves. ⁽¹²⁾

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

A pesar de que el avance en este campo es incesante, su peculiar dinamismo exige una continua actualización de las tasas de infección, así como la identificación de la población susceptible y de los potenciales patógenos. En torno a que la mitad de las infecciones nosocomiales tienen lugar en unidades de

cuidados intensivos, y una gran proporción están causadas por hongos y sumados a *Pseudomona* y *Staphilococcus* son las principales etiologías involucradas. Las infecciones fúngicas suelen ser secundarias y aparecen en presencia de uno o más factores de riesgo, en especial, los accesos vasculares. ⁽¹²⁾

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

Bibliografía

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

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

- Candida spp* aisladas de muestras vaginales. Rev Chil Obstet Ginecol 2002;67(4):300-304.
18. Martin E, Canton E, Espinel A. Otros métodos para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos. Revista Iberoamericana de Micología 2001. En línea, disponible en: www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo16.pdf
19. Ruiz A, García P, Puerto JL, Marin P, Saldarreaga A, Moya P. Evaluación de un nuevo medio CROMagar Candida para la identificación presuntiva de levaduras. Rev Diagn Biol 2003;52(1):1-5. En línea, disponible en: scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext
20. De la Parte MA, Mendoza M, Brito A. Identificación de especies de levadura del genero *Candida* provenientes de pacientes con vulvovaginitis. VITAE (Academia Biomédica Digital) 2006;27:1-6. En línea, disponible en: www.bioline.org.br/request?va06014
21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky L, Reboli A, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Candidiasis 2009 Guidelines IDSA.
22. Jaramillo AE, Martínez E, Tenorio I, Arroyo S, Moncada D, Arenas R. Prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida sp* distribución de levadura aisladas de pacientes internados en el hospital de segundo nivel de la ciudad de México. Dermatología Rev Mex 2009;53(1):3-6.
23. Vázquez O, Campos T. Candidemia. Acta Pediatr Mex 2006;27(1):30-35.

24. Castro C, Martín E. Diagnóstico de la infección fúngica por levaduras del género: *Candida dubliniensis*. Control Calidad SEIMC 2004:1-10, En línea, disponible en: www.seimc.org/control/revi_mico/pdf/Cdublinien.pdf
25. Manzano P, Méndez LJ, Hernández F, López R. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. Gac Med Mex 2008;144(1):23-26.
26. Sanabria R, Samudio M, Laspina F, Ortellado de Canese J, Arbizu G, Lanconi M, Rodríguez H. Identificación de *especies de Candida* aisladas de pacientes ambulatorios, hospitalizados, e inmunocomprometidos en Paraguay. Mem. Investig. Cienc. Salud 2006;4(2):45-49.
27. Fica AC. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. III parte: Anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas. Rev Chil Infect 2004;21(4):317-326.
28. Aguilar EM, García LB, Hernández TI, Rosas RMT. Las infecciones nosocomiales: registrar para prevenir. Rev Enferm IMSS 2004;12(2):89-92.
29. Bustos OR, Acuna ME. Infecciones por *Candida* en neonatología. Rev Chil Pediatr 2006 [online]; 77(3):1-6.
30. Pooli L, Nocetti FM, Pereda R, Rial MJ, Califano G. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: Identificación de factores de riesgo. Arch Argent Pediatr 2006;104(5):393-398.
31. Duarte A, Márquez A, Araujo C, Pérez C. Modalidades de la prueba de tubo germinativo. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología 2009;29:66-68.

32. Roig AT. Infección por especies de *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales. [online], En línea. Disponible en: www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol80_3_08/ped11308.pdf
33. Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Cordoba S, Canteros CE, Saporiti A. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la Republica Argentina. *Revista Argentina de Microbiología* 2005; 37:189-195.
34. Rodea RH, López RS, Aristi UG, Athie GC, Pérez TE. Sepsis abdominal por necrosis y perforación gástrica por *Candida spp.*; a propósito de un caso. *Cirujano General* 2009; 31(1):56-61.
35. Larregina A, Bartoletti B, Romano H, Paniccia L, Polin N. Candidiasis hepatoesplénica en un paciente con leucemia mieloide aguda. *Revista Argentina de Microbiología* 2004; 36:28-30.