

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Rodolfo Pastelin Palacios

VOCAL: Profesor: Abel Gutiérrez Ramos

SECRETARIO: Profesor: Mónica Mirabal García

1er. SUPLENTE: Profesor: José Alejandro Bonifaz Trujillo

2° SUPLENTE: Profesor: Beatriz Ruiz Villafán

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

EN EL DEPARTAMENTO DE: PARASITOLOGÍA Y MICOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ASESOR DEL TEMA:

E.B.C. Mónica Mirabal García

SUSTENTANTE (S):

Alejandro David Alarcón Castillo

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

“Have patience awhile; slanders are not long-lived. Truth is the child of time; ere long she shall appear to vindicate thee.”

– Immanuel Kant

AGRADECIMIENTOS

A Dios Por haberme dado vida y fuerza para poder concluir este trabajo, quien vive la fe sin amor no está preparado para vivirla

Agradezco de antemano a la U.N.A.M. en especial a la Facultad de Química a la cual nunca terminare de agradecer todo lo que me ha dado.

A la E.B.C. Mónica Mirabal García, de quien es parte esta tesis, que con sus consejos y experiencia me supo guiar en el mejor camino para terminar este trabajo, gracias Moni.

Al M. en Admon Gerardo García Camacho, gracias por permitirme desarrollar lo mejor de mí en el I.N.P. y permitirme trabajar al lado de muy buenos Q.F.B's aprendí y sigo aprendido mucho de ellos.

A mi mamá que aunque de repente me desespero, me impulso a terminar esta tesis, gracias melu ya está por fin y vamos por lo que sigue mama te amo por el simple hecho de ser mi madre y por todo lo que me has dado.

A mi papa que aunque indirectamente gracias a él estudie Q.F.B. y a su modo me impulsa a buscar más que un solo grado académico, gracias por hacerme entender la razón de estar en este mundo.

A mis Abuelos que gracias a sus consejos y regaños me impulsan a ser una mejor persona cada día, gracias Chini en verdad tú fuiste gran apoyo durante mi época de estudiante.

A mis tíos, primos y hermano que gracias a su compañía me han hecho reflexionar y pasar momentos muy agradables en conjunto de toda mi familia.

Gracias Familia por Confiar en mí

A mi Cora que aunque también me desesperaba un poco me impulso a terminar esta tesis, que siempre fue, es, y será parte muy importante de mi Corazón, gracias Ayleen te amo mucho, gracias por tu confianza, y apoyo incondicional, por estar en esos momentos malos y buenos, por persistir conmigo, por volar conmigo.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

A mis amigos que en su momento estuvieron desde que entre a la U.N.A.M. a través de la Prepa 7: Eri, Moi , Arturo, Cirilo ,Prof, Jazz, que aunque ya no los vea permanecen en mi mente con los mejores recuerdos de mi adolescencia.

A todos aquellos que estuvieron al inicio de este largo trayecto en la Facultad, Gabo, Yaya, Omar, Sergio, George, Margarita, Leslie, Yaz ,Ana, Eva y espero no olvidar a nadie de mis compañeros ahora todos unos Q.F.B's, mis amigos con los cuales termine las ultimas materias de la carrera: Edgar, Mami Brenda, Mami Xanic, Ana , Mamer, gracias por esos momentos inolvidables a lado de ustedes.

Gracias a mis compañeros y amigos del trabajo que con sus bromas y chismes hacen más grata mi estancia en Biograft, Noé, Fahela, Consen, Tia sapos, y a todas las becarias a las cuales me permitieron compartir lo que la Facultad me ha dado, y que se volvieron muy buenas amigas mias gracias Choby , Maniguís y China.

A mi jefe el Q.F.B. Agustín Carrillo por permitirme salir temprano para poder completar esta tesis, y todo lo que me ha enseñado de su experiencia laboral.

Gracias a todos aquellos que estuvieron alrededor de mi durante mi vida en la facultad, siempre quedara una pequeña chispa de cada uno de ustedes cada vez que me acuerde de mi querida U.N.A.M.

Gracias...

Alejandro David Alarcón Castillo

CANDIDURIA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE 3ER NIVEL

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	<u>1</u>
II.DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	<u>3</u>
III.JUSTIFICACIÓN.....	<u>4</u>
IV.OBJETIVO.....	<u>6</u>
4.1. Objetivo General.....	<u>6</u>
4.2. Objetivo Especifico.....	<u>6</u>
V. ANTECEDENTES.....	<u>7</u>
5.1. Candidosis.....	<u>7</u>
5.1.1. Definición.....	<u>7</u>
5.1.2. Etiología.....	<u>7</u>
5.1.2.1. Candida albicans.....	<u>8</u>
5.1.2.1.1. Aislamiento e Identificación.....	<u>8</u>
5.1.2.1.2. Morfología Colonial.....	<u>9</u>
5.1.2.1.3. Morfología Microscópica.....	<u>9</u>
5.1.2.1.4. Significancia Clínica.....	<u>10</u>
5.1.2.2. Candida parapsilosis.....	<u>11</u>
5.1.2.2.1. Aislamiento e Identificación.....	<u>11</u>
5.1.2.2.2. Morfología Colonial.....	<u>12</u>
5.1.2.2.3. Morfología Microscópica.....	<u>12</u>
5.1.2.2.4. Significancia Clínica.....	<u>12</u>
5.1.2.3. Candida tropicalis.....	<u>13</u>
5.1.2.3.1. Aislamiento e Identificación.....	<u>13</u>
5.1.2.3.2. Morfología Colonial.....	<u>13</u>
5.1.2.3.3. Morfología Microscópica.....	<u>13</u>
5.1.2.3.4. Significancia Clínica.....	<u>13</u>
5.1.2.4. Candida glabrata.....	<u>15</u>

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

5.1.2.4.1. Aislamiento e Identificación.....	<u>15</u>
5.1.2.4.2. Morfología Colonial.....	<u>15</u>
5.1.2.4.3. Morfología Microscópica.....	<u>15</u>
5.1.2.4.4. Significancia Clínica.....	<u>16</u>
5.1.2.5. Candida krusei.....	<u>17</u>
5.1.2.5.1. Aislamiento e Identificación.....	<u>17</u>
5.1.2.5.2. Morfología Colonial.....	<u>17</u>
5.1.2.5.3. Morfología Microscópica.....	<u>17</u>
5.1.2.5.4. Significancia Clínica.....	<u>17</u>
5.1.2.6. Candida lusitanae.....	<u>18</u>
5.1.2.6.1. Aislamiento e Identificación.....	<u>18</u>
5.1.2.6.2. Morfología Colonial.....	<u>19</u>
5.1.2.6.3. Morfología Microscópica.....	<u>19</u>
5.1.2.6.4. Significancia Clínica.....	<u>19</u>
5.1.2.7. Candida guilliermondii.....	<u>21</u>
5.1.2.7.1. Aislamiento e Identificación.....	<u>21</u>
5.1.2.7.2. Morfología Colonial.....	<u>21</u>
5.1.2.7.3. Morfología Microscópica.....	<u>21</u>
5.1.2.7.4. Significancia Clínica.....	<u>21</u>
5.1.2.8. Candida dubliniensis.....	<u>22</u>
5.1.2.8.1. Aislamiento e Identificación.....	<u>22</u>
5.1.2.8.2. Morfología Colonial.....	<u>22</u>
5.1.2.8.3. Morfología Microscópica.....	<u>22</u>
5.1.2.8.4. Significancia Clínica.....	<u>23</u>
5.1.3. Epidemiología.....	<u>24</u>
5.1.4. Hábitat y fuente de Infección.....	<u>28</u>
5.1.5. Vía de entrada.....	<u>30</u>
5.1.6. Edad y Sexo.....	<u>30</u>
5.1.7. Ocupación.....	<u>31</u>
5.1.8. Periodo de Incubación.....	<u>31</u>
5.1.9. Factores Predisponentes.....	<u>31</u>
5.1.9.1. Factores fisiológicos.....	<u>31</u>

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

5.1.9.2.	Enfermedades o procesos debilitantes.....	<u>31</u>
5.1.9.3.	Inmunodeficiencias primarias o adquiridas.....	<u>31</u>
5.1.9.4.	Yatrogenicos.....	<u>32</u>
5.1.9.5.	Misceláneos.....	<u>32</u>
5.1.9.6.	Patogenia.....	<u>32</u>
5.2.	Candiduria.....	<u>35</u>
5.2.1.	Definición.....	<u>35</u>
5.2.2.	Epidemiología.....	<u>35</u>
5.2.2.1.	Candiduria en adultos.....	<u>35</u>
5.2.2.2.	Candiduria en niños.....	<u>37</u>
5.2.3.	Patogenia.....	<u>39</u>
5.2.4.	Vías de infección.....	<u>41</u>
5.2.4.1.	Vía hematógica.....	<u>41</u>
5.2.4.2.	Vía linfática.....	<u>41</u>
5.2.5.	Factores de riesgo.	<u>42</u>
5.2.6.	Etiología.....	<u>44</u>
5.3.	Clasificación de las infecciones de vías urinarias.....	<u>45</u>
5.3.1.	Por el estado anatómico y funcional del tracto urinario y del huésped.....	<u>45</u>
5.3.1.1	Infección urinaria no complicada.....	<u>45</u>
5.3.1.2	Infección urinaria complicada.....	<u>45</u>
5.3.2.	Por la relación con otras infecciones del tracto urinario.....	<u>46</u>
5.3.2.1.	Infección primaria o aislada.....	<u>46</u>
5.3.2.2.	Infección no resuelta.....	<u>46</u>
5.3.2.3.	Infección recurrente.....	<u>46</u>
5.3.2.3.1.	Reinfección.....	<u>46</u>
5.3.2.3.2.	Persistencia.....	<u>46</u>
5.3.3.	Por la fuente de origen del microorganismo que causa la infección...	<u>46</u>
5.3.3.1.	Infección domiciliaria o adquirida en la comunidad.....	<u>46</u>
5.3.3.2.	Infección nosocomial	<u>46</u>
5.3.4.	Por su lugar de origen.....	<u>47</u>
5.3.4.1.	Sintomáticas.....	<u>47</u>

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

5.3.4.2. Asintomáticas.....	<u>47</u>
5.3.4.3. Entidades Clínicas.....	<u>47</u>
5.3.4.4. ITU baja.....	<u>47</u>
5.3.4.5. ITU alta.....	<u>47</u>
5.3.4.6. ITU asintomática.....	<u>48</u>
5.3.4.7. ITU recurrente.....	<u>48</u>
5.3.8. ITU nosocomial.....	<u>48</u>
5.3.9. Cistitis aguda.....	<u>48</u>
5.3.10. Pielonefritis.....	<u>49</u>
5.3.11. Prostatitis aguda.....	<u>49</u>
5.3.12. Orquiepididimitis.....	<u>49</u>
5.3.13. Uretritis.....	<u>49</u>
5.4. Diagnóstico de laboratorio.....	<u>49</u>
5.5. Toma de muestra.....	<u>50</u>
5.5.1. Micción directa o espontánea.....	<u>51</u>
5.5.2.. Cateterismo o sondaje vesical.....	<u>51</u>
5.5.3. Bolsa colectora.....	<u>52</u>
5.5.4. Punción o aspiración suprapúbica.....	<u>53</u>
5.6. Examen directo.....	<u>53</u>
5.7. Cultivo de orina en busca de levaduras.....	<u>56</u>
5.8. Conteo de colonias.....	<u>58</u>
5.8.1. Candiduria inferior a 1.000 UFC/ml.....	<u>60</u>
5.8.2. Candiduria entre 1.000 y 10.000 UFC/ml.....	<u>60</u>
5.8.3. Candiduria entre 10.000 y 50.000 UFC/ml.....	<u>60</u>
5.8.4. Candiduria superior a 50.000 UFC/ml.....	<u>61</u>
5.9. Tipificación de cepas de Candida.....	<u>62</u>
5.9.1. Medios diferenciales.....	<u>62</u>
5.9.2. Pruebas bioquímicas.....	<u>63</u>
5.9.3. Api test.....	<u>64</u>
5.9.4. Microscan.....	<u>65</u>
5.9.5. Candiselect®.....	<u>66</u>
5.9.6. Chromagar® Candida.....	<u>66</u>

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

5.9.7. Filamentación en suero.....	<u>67</u>
5.9.8. Producción de pseudomicelio y clamidoconidias.....	<u>67</u>
5.10. Tratamiento.....	<u>67</u>
VI MATERIALES Y METODOS DE DIAGNOSTICO.....	<u>69</u>
6.1. Materiales.....	<u>69</u>
6.1.1. Material Biológico.....	<u>69</u>
6.1.2. Medios de cultivo.....	<u>69</u>
6.1.3. Material de laboratorio.....	<u>69</u>
6.1.4. Equipo.....	<u>70</u>
6.1.5. Reactivos.....	<u>70</u>
6.1.6. Material de Identificación.....	<u>70</u>
6.2. Métodos.....	<u>70</u>
6.2.1. Examen directo y cultivo de muestra.....	<u>70</u>
6.2.2. Identificación de colonias.....	<u>71</u>
6.2.3. Microscan.....	<u>72</u>
6.2.4. Api test.....	<u>72</u>
6.2.5. Diagrama 1. Búsqueda de Candida spp. en orina.....	<u>74</u>
6.2.6. Diagrama 2. Utilización de medios Cromogenicos.....	<u>75</u>
6.2.7. Diagrama 3. Tipificación con Microscan.....	<u>76</u>
6.2.8. Diagrama 4. Tipificación con api 20 C.....	<u>77</u>
6.2.9. Diagrama 5. Examen Directo.....	<u>78</u>
VII RESULTADOS.....	<u>79</u>
7.1. Gráfica 1 no de orinas procesadas por pacientes en el laboratorio de parasitología y micología.....	<u>79</u>
7.1.1. Tabla 1 orinas recibidas en el laboratorio.....	<u>79</u>
7.2. Gráfica 2 distribución de pacientes con Candiduria por sexo.....	<u>80</u>
7.2.2. Tabla 2 distribución de pacientes con Candiduria por sexo.....	<u>80</u>
7.3. Gráfica 3 distribución de pacientes con Candidura por edad.....	<u>81</u>
7.3.1. Tabla 3 distribución de pacientes con Candidura por edad.....	<u>81</u>
7.4. Gráfica 4 frecuencia de Candiduria por servicios hospitalarios.....	<u>82</u>
7.4.1. Tabla 4 frecuencia de Candiduria por servicios hospitalarios.....	<u>82</u>
7.5. Gráfica 5 especies del género Candida en pacientes con Candiduria...	<u>83</u>

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

7.5.1. Tabla 5 especies del genero Candida encontradas en orina.....	<u>83</u>
7.6. Gráfica 6 frecuencia de aislamiento de 1 especie vs 2 especies del genero Candida.....	<u>84</u>
7.6.1. Tabla 6 frecuencia de aislamiento de 2 especies.....	<u>84</u>
7.6.2. Tabla 7 % de aislamiento de especies de Candida aisladas.....	<u>84</u>
7.7. Gráfica 7 tipo de frecuencia de factores de riesgo asociados a Candiduria.....	<u>85</u>
7.7.1. Tabla 8 tipo de frecuencia de factores de riesgo asociados a Candiduria.....	<u>85</u>
7.8. Gráfica 8 Síntomas presentados en pacientes con Candiduria.....	<u>86</u>
7.8.1. Tabla 9 Síntomas presentados en pacientes con Candiduria.....	<u>86</u>
7.9. Gráfica 9 no de Síntomas vs examen directo.....	<u>87</u>
7.9.1. Tabla 10 Examen Directo vs No de Síntomas.....	<u>87</u>
7.10. Gráfica 10 conteo colonial de 0-999 UFC/ml vs examen directo.....	<u>88</u>
7.10.1. Tabla 11 conteo colonial de 0-999 UFC/ml vs examen directo.....	<u>88</u>
7.11. Gráfica 11 conteo colonial de 1000-9999 UFC/ml vs examen directo...	<u>89</u>
7.11.1. Tabla 12 conteo colonial de 1000-9999 UFC/ml vs examen directo....	<u>89</u>
7.12. Gráfica 12 conteo colonial de >10000 UFC/ml vs examen directo.....	<u>90</u>
7.12.1. Tabla 13 conteo colonial de >10000 UFC/ml vs examen directo.....	<u>90</u>
7.13. Gráfica 13 conteo colonial >10 000 UFC/ml vs no de síntomas....	<u>91</u>
7.13.1. Tabla 14 >10 000 UFC/ml vs no de síntomas.....	<u>91</u>
7.14. Gráfica 14 Frecuencia de diagnósticos.....	<u>92</u>
7.14.1. Tabla 15 Frecuencia de diagnósticos.....	<u>92</u>
7.15. Gráfica 15 frecuencia Candiduria y sepsis por Candida.....	<u>93</u>
7.15.1. Tabla 16 frecuencia de Candiduria y sepsis por Candida.....	<u>93</u>
Figura 1. Crecimiento de Candida albicans aerobiosis 28°C 24 h.....	<u>9</u>
Figura 2. Crecimiento de Candida albicans aerobiosis 28°C 24 h.....	<u>9</u>
Figura 3. Presencia de Candida en orina, sangre y LCR del 2002 al 2006.....	<u>27</u>
Figura 4. Factores de riesgo más comunmentes asociandos a la presencia de Candida sp en orina.....	<u>36</u>
Figura 5. Especies de Candida más frecuentes en diferentes artículos por autores.....	<u>40</u>

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Figura 6. Micción directa o espontanea.....	<u>51</u>
Figura 7. Cateterismo o sondaje vesical.....	<u>52</u>
Figura 8. Bolsa Colectora.....	<u>52</u>
Figura 9. Punción o aspiración suprapubica.....	<u>53</u>
Figura 10. Interpretacion de la presencia de levaduras en un cultivo.....	<u>61</u>
Figura 11. Características coloniales de especies de Candida.....	<u>63</u>
Figura 12. Cultivo de C.albicans en Sabouraud c/cloranfenicol.....	<u>74</u>
Figura 13. Examen directo Pseudofilamentos y Blastoconidios.....	<u>74</u>
Figura 14. Crecimiento en CHROMAgar	<u>75</u>
Figura 15. Equipo Microscan utilizado para la identificación rápida de levaduras.....	<u>76</u>
Figura 16. Placa de Microscan utilizado despues de agregar la peptidasa.....	<u>76</u>
Figura 17. Tira API C utilizada para la identificación de especies de Candida...	<u>77</u>
Figura 18. Examen directo Azul de lactofenol pseudofilamentos y Blastoconidios.....	<u>78</u>
Figura 19. Examen directo Azul de lactofenol Pseudofilamentos y blastoconidios.....	<u>78</u>
VIII ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	<u>94</u>
IX CONCLUSIONES.....	<u>99</u>
X GLOSARIO.....	<u>102</u>
XI BIBLIOGRAFIA.....	<u>104</u>

I. INTRODUCCIÓN

La incidencia de Candiduria se ha visto incrementada con el progreso médico, ya que en la era pre-antibióticos el hallazgo de Candiduria era una curiosidad médica y solo se observaba con mayor frecuencia en pacientes diabéticos. Actualmente, del 10 al 25% de las Infecciones del Tracto Urinario (ITU) son causadas por este organismo.

El significado de la presencia de hongos pertenecientes al género *Candida* en orina representa un problema para el clínico ya que esta puede significar desde una contaminación hasta una infección por un hongo oportunista., ya que las levaduras pueden ser detectadas en orina que ha sido contaminada durante su recolección, en pacientes con colonización de la vejiga y en pacientes con una verdadera infección del tracto urinario, añadiéndose el hecho de que pacientes con infección por *Candida* también se ha reportado que pueden ser asintomáticos. Desafortunadamente no existe un diagnóstico establecido que pueda distinguir una infección de una colonización, por lo que decidir en cuanto al tratamiento también se torna una decisión difícil. La Candiduria también ha sido considerada como un marcador temprano en pacientes con factores predisponentes a desarrollar una sepsis por *Candida*.

La Candiduria es raramente encontrada como una infección adquirida en la comunidad en un tracto urinario estructuralmente normal, o en personas sanas, sin embargo en pacientes hospitalizados su incidencia es mayor, por lo que se le considera como una infección nosocomial, lo cual se ha relacionado con la presencia de factores predisponentes, sin embargo en pacientes pediátricos la frecuencia, sus características e implicaciones son hasta el momento poco conocidos.

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en pacientes de edad pediátrica (0-18 años), del Instituto Nacional de Pediatría, con al menos un aislamiento de *Candida* spp. en orina en un periodo comprendido entre los años 2006 al 2010. Las variables consideradas en este estudio fueron, sexo, edad, servicio hospitalario, especies de *Candida*, examen microscópico de sedimento urinario, conteo colonial (UFC/ml), factores de riesgo, signos y síntomas así como diagnósticos. Se seleccionaron 250 pacientes de los cuales se observó que la especie de *Candida* que se

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

aisló con mayor frecuencia fue *Candida albicans* en el 63% de los casos y *Candida glabrata* como la segunda especie más frecuentemente encontrada. A diferencia de lo esperado se encontró que la Candiduria se presenta con mayor frecuencia entre el género masculino (58%), la edad en la cual se observan mayor frecuencia de Candiduria es en niños menores de un año, el principal factor de riesgo fue el uso de antibióticos de amplio espectro que concuerda con el servicio hospitalario en el cual se observaron la mayoría de los pacientes el cual fue Infectología (69%). Las neoplasias así como las enfermedades pulmonares fueron los diagnósticos más asociados al aislamiento de *Candida* en orina, aunque de las enfermedades pulmonares la mayor frecuencia es debido a infecciones. Se describen los síntomas que con mayor frecuencia hacen sospechar al clínico de una ITU así como los hallazgos del laboratorio en cuanto al examen directo en el cual se observan estructuras micóticas cuando este es considerado positivo y el conteo colonial (UFC/ml) reportado en cada caso.

Este estudio nos da una perspectiva más amplia acerca del comportamiento de *Candida* en orina y su relación con el paciente pediátrico, además de dar propuestas al médico acerca de algunos criterios que podrían ser de ayuda para el diagnóstico y tratamiento de las ITU por *Candida* spp.

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en pacientes de edad pediátrica (0-18 años), del Instituto Nacional de Pediatría, con al menos un aislamiento de *Candida* spp. en orina en un periodo comprendido de Noviembre del 2006 al mes de Abril del 2010. Las variables consideradas en este estudio fueron sexo, edad, servicio hospitalario, especies de *Candida*, examen microscópico de sedimento urinario, conteo colonial (UFC/ml), factores de riesgo, signos y síntomas así como diagnósticos. Se seleccionaron 250 pacientes con al menos un aislamiento de *Candida* en orina, los datos fueron obtenidos de los estudios micológicos de orina realizados en el Laboratorio de Parasitología y Micología así como del archivo clínico del hospital.

Mediante el análisis de las diferentes variables pretendemos tener una perspectiva más amplia acerca del comportamiento de *Candida* en orina y su relación con el paciente pediátrico,

III. JUSTIFICACIÓN

La incidencia de Candiduria se ha visto incrementada con el progreso médico, ya que en la era pre-antibióticos el hallazgo de Candiduria era una curiosidad médica y solo se observaba con mayor frecuencia en pacientes diabéticos. Actualmente del 10 al 25% de la Infecciones de tracto Urinario alrededor del mundo son causadas por este organismo.^{(7)(19) (70)}

El significado de la presencia de hongos pertenecientes al género Candida en orina representa un problema para el clínico ya que esta puede significar desde una contaminación hasta una infección por un hongo oportunista, las levaduras pueden ser detectadas en orina que ha sido contaminada durante su recolección, en pacientes con colonización y en pacientes con una verdadera infección del tracto urinario, añadiéndose el hecho de que algunos pacientes con infección por Candida se reportan asintomáticos. Desafortunadamente no existe un diagnóstico establecido que pueda distinguir una infección de una colonización, por lo que decidir en cuanto al tratamiento se torna una decisión difícil. La Candiduria también ha sido considerada como un marcador temprano en pacientes con factores predisponentes a desarrollar una sepsis por Candida.

La Candiduria es raramente encontrada como una infección adquirida en la comunidad en un tracto urinario estructuralmente normal, o en personas sanas, sin embargo en pacientes hospitalizados su incidencia es mayor, por lo que se le considera como una infección de tipo nosocomial, lo cual se ha relacionado con la presencia de factores predisponentes, sin embargo en pacientes pediátricos la frecuencia, sus características e implicaciones son hasta el momento poco conocidos. Las infecciones nosocomiales son importantes porque producen daños a la salud, aumentan los días de estancia, los de diagnóstico y tratamiento, y sobre todo porque estos efectos son potencialmente prevenibles.

Este estudio pretende identificar los factores de riesgo asociados a Candiduria en una población de pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel así como identificar las especies de Candida aisladas con mayor frecuencia, las manifestaciones clínicas que se presentan, condiciones por las cuales el paciente pediátrico se puede ver afectado

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

como la edad, que servicios son los más asociados y los datos de laboratorio en cuanto a un conteo de colonias obtenidas en cada uno de los casos con la finalidad de ayudar al clínico a conocer el estado actual de este fenómeno, las normas y criterios que se manejan en el diagnóstico, e influir en la toma de decisiones en cuanto a tratamiento eficaz y oportuno así como en la implementación de medidas estratégicas para la prevención de ITU en pacientes con alto riesgo de infecciones nosocomiales por Candida y que podrían desencadenar en afecciones más severas como el desarrollo de bolas fúngicas renales o de una septicemia.

IV. OBJETIVO

4.1. Objetivo General:

- Conocer la prevalencia de Candiduria en una población de pacientes pediátricos atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel.

4.2. Objetivos Específicos:

- Determinar qué edad se presenta con mayor frecuencia en pacientes con Candiduria
- Determinar la frecuencia de las diversas especies de Candida aisladas de pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel
- Determinar el grupo etario que presenta la mayor frecuencia de Candiduria.
- Determinar los signos y síntomas que se presentan con mayor frecuencia en pacientes que cursan con Candiduria
- Conocer cuáles son los factores de riesgo más frecuentemente asociados a la presencia de Candiduria en pacientes pediátricos.
- Conocer cuáles son los servicios hospitalarios del INP en los cuales la presencia de Candiduria es más frecuente.
- Conocer cuáles son los padecimientos de base de los pacientes con Candiduria.
- Conocer si el género es un factor determinante en la presencia de Candiduria en pacientes pediátricos como lo es en pacientes adultos.
- Determinar el número de unidades formadoras de colonias/ml (UFC/ml) encontradas en los pacientes con Candiduria.
- Relacionar el examen directo con el conteo de colonias obtenidos en el laboratorio para dar un probable diagnóstico de que el paciente pediátrico pueda estar cursando una infección de vías urinarias.

V. ANTECEDENTES

5.1. CANDIDOSIS

5.1.1. Definición.-

La Candidosis se define como un grupo de manifestaciones clínicas causadas por levaduras oportunistas del género Cándida, se reconocen 200 especies de Cándida pero 10 son las que producen enfermedad en el hombre de las cuales C. albicans es la de mayor frecuencia y se han descrito otras tales como C. glabrata, C.tropicalis, C. krusei, C.guilliermondii, C.parapsilosis, C.lusitaniae, C.rugosa, y C.dublinensis⁽³⁶⁾.

Diferentes especies de Cándida producen una amplia variedad de enfermedades, desde infecciones mucocutáneas leves a formas diseminadas graves con posible participación de cualquier órgano o sistema. Se presenta en cualquier raza, sexo o edad⁽²⁾.

La Candidosis es la micosis oportunista más frecuente en los humanos, es un padecimiento polimórfico que puede generar desde cuadros clínicos superficiales hasta profundos y sistémicos este tipo de infecciones ha tenido un incremento en las últimas dos décadas particularmente debido al aumento de los padecimientos que provocan un estado de inmunocompromiso o inmunodepresión tales como diabetes mellitus, cáncer hematológico, tratamientos con antibióticos de amplio espectro, esteroides, citotóxicos y sobre todo con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida(SIDA)⁽³⁾⁽⁵⁹⁾

5.1.2. Etiología.-

Candida albicans es la levadura oportunista que con más frecuencia se encuentra en las micosis ocasionadas por levaduras sin embargo existen diversas especies del género Candida que no deben de menospreciarse ya que pueden ser muy peligrosas si no se trata de la manera correcta.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Entre las especies de *Candida* no-*albicans* más frecuentemente aisladas encontramos a *Candida glabrata*, *C.tropicalis*, *C. krusei*, *C.guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C.stellatoidea*, *C.famata* y ahora con el surgimiento de técnicas de identificación moleculares *C.dublinensis* que antes esta levadura era identificada como *C. albicans*.

El hongo más frecuente aislado en sangre es *C.albicans* como ya se mencionó, seguida de *C.glabrata* o *C.parapsilosis* según las áreas geográficas, después *C.tropicalis* y con menos frecuencia *C. krusei*, *C.lusitaniae* y *C.guilliermondii*. Los cambios van variando con el tiempo y esto es de gran preocupación por el uso inadecuado de antimicóticos sin conocer la especie de *Candida*.

La lista de especies de *Candida* va creciendo cada año, esto se debe en parte al avance de las técnicas de identificación micológicas en los laboratorio, sin embargo no debemos olvidar que va en aumento el numero pacientes inmunodeprimidos y que ha aumentado en paralelo al número de especies en principio no patógenas que han aparecido como patógenos oportunistas.⁽⁸⁾

5.1.2.1. *Candida albicans*

5.1.2.1.1. Aislamiento e identificación

Candida albicans es un hongo y, como la mayoría de ellos, su temperatura óptima de crecimiento es 37° C (temperatura corporal). Además, para su supervivencia necesita humedad, así que sus zonas preferidas para habitar son las mucosas, la piel y las uñas. Por esta razón, es habitual, también, encontrarla en cepillos dentales, cosméticos, cremas de manos o ropa.^(72,71)

Crece bien en medio de cultivo Agar Dextrosa Sabouraud, por 24 a 48 horas, al cabo de los cuales se observara el crecimiento de las colonias levaduriformes (Figuras 1 y 2), y seguidamente se procederá a la realización de la pruebas rápidas(menos de 24 h), tales como resistencia a la ciclohexamida, prueba del tubo germinativo, formación de clamidosporas, fermentación de carbohidratos, y últimamente se puede

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

En ocasiones puede presentar numerosas clamidosporas unicelulares, redondas u ovaladas, con gruesa pared refringente (8-16 μm de diámetro), situadas al final de las pseudohifas o laterales sobre blastoconidios ovalados.

5.1.2.4. Significancia Clínica

Candida albicans puede producir infecciones superficiales que afectan a piel, uñas y mucosas. La piel húmeda y las mucosas oral y vaginal son lugares donde la infección candidiásica es frecuente. Sin embargo, las candidiasis más graves (candidiasis diseminadas) se observan en personas inmunosuprimidas o con enfermedades subyacentes que predisponen a sufrir esta infección. Durante el embarazo, la vejez o la infancia son frecuentes las candidiasis superficiales y lo mismo sucede en personas portadoras de prótesis dentales y en diabéticos. En personas con inmunodeficiencias celulares, como las infectadas por el VIH, es frecuente observar un incremento de las candidiasis mucocutáneas por *Candida* cuando disminuye el número de linfocitos T cooperadores (CD4+).⁽⁶⁰⁾

Candida albicans es la especie más patógena y su virulencia se debe a un conjunto de atributos relacionados con su habilidad para evadir a los mecanismos de defensa del hospedador, de resistir al tratamiento antifúngico, o de lesionar las células y tejidos que invade. Los factores de virulencia están controlados por diferentes genes que se expresan en un número determinado y momento concreto y que determinan el fenotipo y virulencia de cada aislamiento. Entre los genes conocidos asociados a la virulencia de *Candida albicans* están el gen de la hexosaminidasa (HEX1), varios genes de proteinasas aspárticas (SAP1, SAP2, SAP3 y SAP4) y un gen que confiere capacidad de producir tubos germinales y aumentar la adhesión (α INT1).⁽⁶⁰⁾

La virulencia de *C. albicans* es multifactorial, entre los factores más importantes que la determinan se encuentran: el cambio fenotípico, la secreción de enzimas y la adhesión a superficies. El cambio fenotípico (phenotypic switching) consiste en que algunas subpoblaciones de las

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

células de *C. albicans* modifican su morfología microscópica o colonial, sus propiedades superficiales, bioquímicas, o su metabolismo, de manera espontánea o en respuesta a un cambio ambiental. Uno de estos cambios, la fermentación, ocurre en respuesta a la temperatura fisiológica de 37°C, pH mayor o igual a 7, concentración de CO₂ de 5.5% o presencia de suero, condiciones que estimulan la formación de hifas, más invasivas que la forma de levadura. Entre las enzimas secretadas por *C. albicans* se encuentran las aspartil proteasas SAPs (secreted aspartyl proteases) codificadas por una familia de 10 genes: SAP1-SAP10, siendo SAP5 y SAP9 los que muestran mayores niveles de expresión in vivo en las infecciones de mucosas humanas.

C. albicans es capaz de colonizar dispositivos médicos, formando biopelículas que pueden desembocar en infecciones severas.

Durante la formación de la biopelícula por *C. albicans* se induce la expresión de los genes de la familia ALS (agglutinin-like sequence). Los ocho genes ALS (ALS1 a ALS7 y ALS9) codifican para glucoproteínas localizadas en la superficie celular, las cuales participan en la adhesión de *C. albicans* a las superficies del hospedero.^(60, 61, 62)

Candida no-albicans

Aunque *C. albicans* sigue siendo el hongo más frecuente aislado desde un 37% en América latina hasta un 70% en Noruega, se está observando en los últimos años una tendencia hacia el aumento del grupo de *Candida* no-*albicans* resistentes a azoles, como *C. glabrata* y *C. krusei*, en probable relación con el uso profiláctico de fluconazol.⁽⁸⁾ En contraste con otros países, las *Candidas* no-*albicans* más frecuentes tanto en Europa como en América latina son *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, estas relacionadas con el uso previo de los nuevos azoles como el voriconazol.⁽⁷⁾

5.1.2.2. Candida parapsilosis

5.1.2.2.1. Aislamiento e identificación

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 cromogenicos, la asimilación de azúcares y en aislados dudosos se hace necesario utilizar la genotípificación.⁽⁷⁰⁻⁷³⁾

5.1.2.2.2. Morfología Colonial

Presenta colonias de crecimiento rápido, circulares, lisas, blancas o cremosas, pastosas y blandas, de bordes precisos, centro ligeramente prominente, con olor a levadura.

5.1.2.2.3. Morfología Microscópica

Candida parapsilosis al igual que otras especies de Candida presenta blastoconidios de 3-8 x 2-7 μm escasos que nacen individualmente o en cadenas cortas

5.1.2.2.4. Significancia Clínica

C.parapsilosis es un patógeno y en el mundo el 2do más frecuentemente encontrado. Es exógeno y pueden encontrarse en la piel más que en las superficies mucosas y es notoria su capacidad de formar biofilms en los catéteres, su adquisición se asocia con la nutrición parenteral y tiene predilección por los neonatos, sobre todo los prematuros y/o de bajo peso al nacer, en el servicio de unidad de terapia intensiva.⁽⁹⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁷⁾

Así como también se ha relacionado su afinidad por material extraño como catéteres, válvulas cardiacas, catéteres para diálisis y en pacientes con cáncer los cuales están sometidos a cateterismo.⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁹⁾

Candida parapsilosis está directamente relacionada con brotes hospitalarios entre ellos se ha encontrado en manos de trabajadores del hospital, este recurso puede estar directamente relacionada con la presencia de esta levadura en este ambiente.⁽⁵⁹⁾

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Su capacidad de formar biofilms a adherirse directamente a superficies como acero, silicón y aluminio hace a esta levadura casi imposible de erradicar del dispositivo al cual se encuentra adherida, por lo que el método más eficaz para erradicarla es si al paciente se le remueve el dispositivo.⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁹⁾

Entre los factores de patogénesis se encuentran principalmente 2 enzimas las cuales actualmente se encuentran identificadas que son fosfolipasas (fosfolipasa B) y aspartil proteasas (SAPs), y aunque se encuentran completamente identificadas en *C.albicans* todavía su vía de virulencia y fenotipo en *Candida parapsilosis* todavía es incierto.⁽⁵⁵⁾

5.1.2.3. Candida tropicalis

5.1.2.3.1. Aislamiento e identificación

En Agar Dextrosa Sabouraud se presentan colonias de color blancas a color cremas, suaves características de las levaduras del género *Candida*. En otro tipo de medios de cultivo como agar Corneal se desarrolla bien, no presenta hidrolisis de urea sin embargo si crece en medios con ciclohexamida.

5.1.2.3.2. Morfología Colonial

En Agar Sabouraud Dextrosa se presentan colonias de color crema, cremosas, brillantes con borde levemente irregular.

En CHROMagar se presentan colonias de Color azul oscuro.

5.1.2.3.3. Morfología Microscópica

Microscópicamente se observan blastoconidios esféricos de 3.0-5.5 x 4.0-9.0 um de tamaño, sin embargo en Agar Corn-meal no se presentan clamidoconidias.

5.1.2.3.4. Significancia Clínica

Candida tropicalis es la segunda *Candida* en frecuencia en América latina, y uno de los principales patógenos a nivel mundial, es un hongo patógeno que se asocia preferentemente a pacientes

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

inmunocomprometidos e inmunocompetentes por ejemplo pacientes relacionados con neutropenia y aquellos con enfermedades malignas hematológicas.⁽⁹⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾

Así mismo su resistencia al fluconazol es incierta debido a que actualmente no se conoce mucho las vías de resistencia a este antimicótico y su profilaxis como medio preventivo para el desarrollo de *Candida albicans* ha hecho que surjan levaduras de la especie no-*albicans*.⁽⁵⁸⁾

Se ha encontrado que en países en vías de desarrollo como por ejemplo la India *Candida tropicalis* está en primer lugar de las infecciones nosocomiales este artículo también nos muestra que su incremento se debe al aumento de su potencial patogénico y su habilidad de causar infecciones sistémicas potencialmente mortales⁽⁵⁸⁾; por esto mismo no se debe de dejar que esta levadura resurja como oportunista

Su ambiente ha sido asociado como humanos y animales como comensales sin embargo el oportunismo se da con el cambio del sistema inmunológico. El uso de antibióticos de amplio espectro y factores clínicos predisponentes hacen que la relación del sistema inmune del hospedero se altere y esta levadura oportunista se aproveche de la situación. Se ha encontrado en estudios previos que la presencia de AIDS en un individuo aumenta la presencia de esta levadura sobre otras de diferente género.⁽⁵⁸⁾

Al igual que *Candida tropicalis*, *C.krusei* es un patógeno importante en enfermedades de la sangre y también en receptores de medula ósea, presenta resistencia intrínseca al fluconazol, y su frecuencia se reporta del 2 al 4% de todas las candidemias en todo el mundo. Las frecuencias más altas se presentan en pacientes con cáncer. Aunque *Candida krusei* ha emergido entre los pacientes neutropénicos, hematológicos y trasplantados que habían recibido profilaxis con fluconazol.

Además en muchas ocasiones la colonización por *Candida krusei*, ha sido informada previa al uso de fluconazol, en todo caso según algunos estudios la infección por *Candida krusei* puede ocurrir en paciente que

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

no hayan recibido fluconazol, indicando que este fármaco no es el único factor responsable del incremento de la incidencia de esta levadura.

5.1.2.4. Candida glabrata

5.1.2.4.1. Aislamiento e identificación

Candida glabrata crece bien en medios de cultivo con agar, peptona, dextrosa, maltosa o sacarosa. Las colonias muy pequeñas aparecen en un lapso de 24 a 36 horas en Agar Sabouraud, debido su identificación se puede llevar a cabo por medio del uso de CHROMagar y pruebas de fermentación de carbohidratos.

5.1.2.4.2. Morfología Colonial

En Agar Sabouraud o en otros medios de cultivo similares, las colonias que crecen son lisas, suaves, húmedas y de color y aspecto cremoso. Estas colonias tienen un tamaño que se define como una levadura productora de colonias lisas de consistencia blanda y de color crema, constituidas por células de 2,5-5 μm X 3,5-4,5 μm de diámetro, con aspecto de levadura, de consistencia blanda. Después de 4-5 días se percibe un olor característico de levadura.

Las colonias de Candida crecen "in vitro" en condiciones de aerobiosis en medios de cultivo a pH con rango entre 2,5 y 7,5 y temperatura que oscila entre 20°C y 38°C. El crecimiento de colonias se puede detectar entre 48 y 72 horas después de la siembra, y los subcultivos pueden crecer más rápidamente.⁽⁷⁴⁾

La habilidad de las levaduras de crecer a 37°C es una característica importante a ser considerada en su identificación a partir de muestras clínicas. Las levaduras más virulentas crecen rápidamente a temperaturas que oscilan entre 25°C y 37°C, mientras que las poco virulentas dejan de crecer a 37°C.⁽⁷⁴⁾

5.1.2.4.3. Morfología Microscópica

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Presentan formas individuales ovoides, incapaces de formar pseudohifas o seudomicelio o, como máximo, pueden formar una cadena corta de levaduras ovoides. La gemación es multilateral, no produce cápsula ni artrosporas, y tampoco se han descrito esporas sexuales.

5.1.2.4.4. Significancia Clínica

Candida glabrata es una especie ubicua aislándose, por ejemplo, de la cavidad oral y vaginal de sujetos sanos y en las manos de personal sanitario. La colonización por estas levaduras se incrementa con la prolongación de la hospitalización y el deterioro clínico del enfermo, considerándose esta colonización el primer paso de muchas infecciones, incluyéndose las infecciones del tracto urinario.

Candida glabrata se aísla cada vez con mayor frecuencia de muestras clínicas, como agente de Candidosis vaginal, o produciendo micosis sistémicas graves y candidemia en los enfermos críticos, en inmunodeprimidos y con neoplasias hematológicas o sólidas. En las mujeres afectadas de vaginitis con flujo aumentado, *C. glabrata* corresponde a la especie cultivada con mayor frecuencia después de *C. albicans*, variando según las series desde un 0,6 a un 36 %, con una frecuencia media entre el 15 y el 20%. También se han descrito algunos brotes epidémicos en las unidades de terapia intensiva considerados como infecciones nosocomiales. En un estudio realizado en Madrid por Muriel et al, en 2000, a partir de 108 cepas procedentes de muestras ginecológicas, 138 de la UTI neonatal y 71 de las UTI de adultos, *C. glabrata* fue identificada en el 19,4% de las muestras vaginales (consideradas infecciones comunitarias), en el 27,5% de las muestras neonatales, y en el 29,6% de las UCI de adultos. Estos datos demuestran el carácter predominantemente nosocomial de *C. glabrata* respecto al comunitario.

Esta especie se aísla cada vez con mayor frecuencia en casos de Candiduria, especialmente en los pacientes diabéticos, en quienes reciben tratamiento antibiótico múltiple o son portadores de una sonda urinaria. En un estudio retrospectivo para valorar los factores de riesgo para presentar una Candiduria nosocomial por *C. glabrata* y *C. albicans*, realizado por Harris et al en 1999, se comprobó que el uso de fluconazol y quinolonas se asociaba específicamente con la Candiduria por *C. glabrata*. Estos autores se cuestionan si es la resistencia a este antifúngico, mostrada por un alto número de cepas, la que ocasiona el

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

reemplazo de *C. albicans* o se trata de un fenómeno independiente. En un estudio realizado en nuestro centro, en el 11% de los urocultivos positivos en enfermos de UTI se aisló *Candida* y, de ellos, el 22% correspondieron a *C. glabrata* (datos no publicados). Por estas razones, esta levadura es considerada como un patógeno emergente en la mayoría de las publicaciones. ⁽⁴⁴⁾

5.1.2.5. Candida krusei

5.1.2.5.1. Aislamiento e Identificación

Crece bien en medios de cultivo con agar, peptona, dextrosa, maltosa o sacarosa. Las colonias muy pequeñas aparecen en un lapso de 24 a 36 horas en Agar Sabouraud
C.krusei crece bien a 25°C y 37°C pero también puede crecer a 42°C en agar Dextrosa Sabouraud, pero no crece si el medio tiene ciclohexamida, sin embargo es difícil de diferenciar con otras *Candida* no-*albicans* por métodos clásicos pero se puede identificar fácilmente con el método API 20 C aux.

5.1.2.5.2. Morfología Colonial

En agar Dextrosa Sabouraud se presentan como colonias color blancas cremosas, pastosas y blandas, de bordes precisos, centro ligeramente prominente, en comparación con otras levaduras del género *Candida* es muy difícil diferenciar a simple vista, sin embargo en medios cromogenicos es fácil identificarla por ejemplo en CHROMagar *Candida* esta adquiere una forma lisa con textura rugosa color rosa .

5.1.2.5.3. Morfología Microscópica

Es una levadura predominantemente pequeña, elongada a ovoide, se observan blastoconidios entre 2.0-5.5 x 4.0-15.0 um de tamaño. Si se cultiva en medios con harina de maíz y tween 80 después de 72h a 25°C puede producir largas pseudohifas con elongados a ovoides blastoconidios

5.1.2.5.4. Significancia Clínica

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

Candida krusei es una levadura que se encuentra en el ambiente, la podemos encontrar en cerveza, productos lácteos, animales y heces de pájaros y ha emergido en los últimos años como patógeno oportunista (69-70). Es conocida como un patógeno importante en los servicios de hematología-oncología, está asociada con diarreas en pacientes pediátricos y también coloniza vagina y tracto urinario de personas inmunocomprometidas.

El aumento de pacientes inmunosuprimidos y el uso de azoles como el fluconazol han hecho que levaduras como *C.krusei* contribuyan al significativo incremento de su prevalencia.

Aunque por la presencia de *Candida albicans* es comúnmente no identificar a especies de *Candida* no-*albicans* esto puede llegar a presentar dificultad si el paciente con la infección fúngica no responde directamente a el tratamiento, porque *Candida krusei* presenta resistencia a muchos de los antimicóticos usados en la práctica común, esto es realmente frecuente en paciente que presentan algún inmunocompromiso, pacientes que tienen recurrentemente infecciones por levaduras del género no-*albicans*.

Estudios experimentales muestran que *C.krusei* puede llegar a ser menos virulenta que *C.albicans* en términos de adherencia a epiteliales y superficies de prótesis, su potencial proteolítico y producción de fosfolipasas, además se ha visto que es diferente a otras *Candida* spp. y exhibe un diferente patrón de comportamiento a través de las defensas del hospedero, agregando la creencia de que puede ser reasignada taxonómicamente.

5.1.2.6. *Candida lusitaniae*

5.1.2.6.1. Aislamiento e identificación

Crece fácilmente en agar Sabouraud y es indistinguible de otras especie de *Candida* por lo que se requieren pruebas bioquímicas para su identificación. El CHROMagar puede resultar una herramienta muy útil para su pronta identificación.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

El teleomorfo es *Clavispora lusitaniae*. Desde el punto de vista bioquímico, la especie se reconoce por la asimilación de sorbosa, ramnosa y 2-ceto-D-gluconato; no reduce los nitratos ni crece en ausencia de piridoxina.

Es ureasa negativa. El sistema comercial API ID 32C® (Biomerieux®), permite identificar la especie sin mayores problemas, ya que esta levadura presenta un patrón de asimilación de azúcares que suele ser característico de la especie (asimila ramnosa, gluconato y sorbosa)

5.1.2.6.2. Morfología Colonial

En los medios de cultivo habituales, las colonias son de color y aspecto cremoso, deslizantes, blandas y suaves, en agar Dextrosa Sabouraud se presentan como colonias color blancas cremosas, pastosas y blandas, de bordes precisos, centro ligeramente prominente, en comparación con otras levaduras del género *Candida* es muy difícil diferenciar a simple vista.

Las colonias en medio CHROMagar son generalmente de color rosado a púrpura permitiendo su diferenciación de *Candida tropicalis* (azul oscuro), ya que morfológicamente ambas especies son similares.

5.1.2.6.3. Morfología Microscópica

C. lusitaniae está constituida por células gemantes de forma elipsoidal. No forma hifas ni, en consecuencia, presenta tubo germinal, aunque es frecuente observar la formación de pseudomicelio.

5.1.2.6.4. Significancia Clínica

Candida lusitaniae está siendo reconocida como un patógeno nosocomial emergente en los pacientes graves e inmunodeprimidos, por lo general de pronóstico fatal, si bien el aislamiento de esta levadura en la práctica clínica es, por fortuna, muy infrecuente. Se ha descrito como causa de casos fatales de infecciones sistémicas. A pesar de lo infrecuente, su interés clínico radica en su capacidad para desarrollar resistencia a la

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

anfotericina B, fundamentalmente en el contexto de tratamiento con este fármaco.

Candida lusitanae afecta primordialmente a los pacientes con enfermedades graves e inmunodeprimidos. La incidencia como patógeno es baja, alcanzándose frecuencias del 1-2% en las Candidosis de origen nosocomial. Sin embargo, algunos autores, como Sánchez et al., han descrito porcentajes hasta de un 7% de colonización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o ingresados en unidades de cuidados intensivos.⁽⁷⁵⁾ Como consecuencia de la publicación de éste y de otros trabajos similares, existe una controversia, por ahora no resuelta, sobre el incremento en la frecuencia de aislamiento de esta levadura. Es posible, sin embargo, que el fenómeno sea debido a una mayor atención prestada por los laboratorios como consecuencia de las características de resistencia a la anfotericina, aunque también podría atribuirse al aumento de la población de pacientes inmunodeprimidos, lo que lleva consigo una mayor utilización de este antifúngico.⁽⁷⁶⁾

Al margen de la frecuencia real de las infecciones por *C. lusitanae*, esta levadura se ha implicado en casos de sepsis, meningitis, pielonefritis, osteomielitis e infecciones del tracto respiratorio, urinario y gastrointestinal. Como ya se ha mencionado, las infecciones, suelen producirse en pacientes debilitados. Por lo tanto, *C. lusitanae* comparte con otras especies del género los factores de riesgo para la colonización y, eventualmente, para producir infecciones. Así, además de la neutropenia profunda y prolongada, el uso de catéteres endovenosos, la corticoterapia, quimioterapia y el tratamiento con antibióticos, sobre todo de amplio espectro, constituyen los factores desencadenantes de las infecciones por esta levadura.⁽⁷⁶⁾

Se admite, por lo general, que el origen de las infecciones por *C. lusitanae* es endógeno, si bien han aparecido recientemente trabajos que involucran a esta levadura en contagios persona a persona y en un posible origen ambiental de algunas infecciones. Por ejemplo, estudios de tipificación con técnicas moleculares, como el análisis de los fragmentos obtenidos con enzimas de restricción, sugieren un origen clonal común en pequeños brotes detectados en unidades de cuidados intensivos neonatales y de adultos, presumiblemente exógeno. A este hecho hay que añadir trabajos que ponen de manifiesto el aislamiento de *C. lusitanae* en objetos inanimados, como harinas, cáscaras de frutos cítricos, leche de vaca, etc. En todas las cepas aisladas de

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

torrente sanguíneo debe estudiarse susceptibilidad antifúngica con métodos estandarizados

5.1.2.7. Candida guilliermondii

5.1.2.7.1. Aislamiento e identificación

Debido a su baja frecuencia de aislamiento de esta levadura, sin embargo se ha aislado de pacientes con enfermedades cutáneas y de Cáncer, sin embargo también se ha aislado de piel normal y de agua de mar, esta levadura surge como patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos.

Crece fácilmente en agar Dextrosa Sabouraud y su identificación puede realizarse mediante las clásicas pruebas de laboratorio como examen directo y sometiendo a la levadura a fermentación de carbohidratos usando pruebas de identificación de levaduras como API 20 aux, y en muchos de los casos el CHROMagar puede resultar una opción muy viable.

5.1.2.7.2. Morfología Colonial

Candida albicans se observa en Agar Dextrosa Sabouraud como colonias planas, suaves, húmedas color crema-amarillo. No crece en la superficie cuando se inocularon en caldo Sabouraud. En medios cromogénicos puede verse de diferentes colores con respecto a las otras especies de Candida por ejemplo en CHROMagar Candida se presentan colonias de color rosa.

5.1.2.7.3. Morfología Microscópica

Se observan pseudofilamentos y blastoconidios. En harina de maíz entre 80 y agar a 25 ° C después de 72 h, se produce racimos de blastosporas pequeñas a lo largo de la pseudohifas y particularmente en los puntos septales, las pseudohifas son cortas y pocas en número.

5.1.2.7.4. Significancia Clínica

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

C.guilliermondii es un a levadura de la microbiota humana y es comúnmente aislada en pacientes como patógeno, debido a su baja frecuencia de causar infecciones es menos estudiada en comparación con otras especies del género *Candida* ⁽⁶⁷⁾

Se encontró que en pacientes con cáncer es la primera levadura aislada de fungemias, y no tiene una relación muy estrecha con *C.albicans* y *C.tropicalis* sin embargo si está más relacionada con *C.lusitaniae*. Al igual que *C.lusitaniae*, *C.guilliermondii* es haploide y mantiene un ciclo sexual completo incluyendo meiosis y esporulación, *C.guilliermondii* tiene en común con *C.albicans*, *C.tropicalis* y *C.lusitaniae* en que la secuencia CTG codifica serina en vez de leucina que es una marcada diferencia con otros más distantes hemiascomycetes incluyendo *Ashbya gossypii*, *Saccharomyces cerevisiae*, y *Candida glabrata*

C.guilliermondii es una levadura emergente que produce fungemia, osteomielitis y peritonitis, y tiene baja sensibilidad al fluconazol y a la anfotericina B. Presenta dos variedades: *C.guilliermondii* var. *guilliermondii* y *C. guilliermondii* var. *membranifaciens* ^(64,65,66)

5.1.2.8. Candida dubliniensis

5.1.2.8.1. Aislamiento e identificación

Produce clamidosporas en caseína agar, producción de tubos germinales en levadura peptona dextrosa (YEPD), crecimiento a 45 ° C, prueba de la Xilosa, y crecimiento en CHROMagar *Cándida*. La combinación de estos métodos es usada en muchos laboratorios para la identificación eficaz de *C.dubliniensis*, sin embargo el API 20 aux nos puede ayudar también con la identificación de esta levadura.

5.1.2.8.2. Morfología Colonial

En Agar Glucosado de Sabouraud prácticamente es idéntica a *C.albicans*, se presentan como colonias húmedas, planas, con bordes definidos, con un color crema

5.1.2.8.3. Morfología Microscópica

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

Candida dubliniensis al igual que *C. albicans* se observa en Agar Dextrosa Sabouraud como colonias planas, suaves, húmedas color crema-amarillo. No crece en la superficie cuando se inocularon en caldo Sabouraud. En medios cromogénicos puede verse de diferentes colores con respecto a las otras especies de *Candida* por ejemplo en CHROMagar *Candida* se presentan colonias de color rosa.

5.1.2.8.4. Significancia Clínica

C. dubliniensis descrita por primera vez en 1995⁽¹⁰⁾ difícil de diferenciar de *C. albicans* por ser similar fenotípicamente y distinguible por su genotipo al que llegamos por técnicas de PCR y se asocia principalmente a pacientes con VIH y Candidosis oral.

La mayoría de aislamientos identificados como *C. dubliniensis*, han sido obtenidos de cavidades orales de individuos VIH positivos, particularmente de pacientes que presentan episodios recurrentes de Candidosis. Además, se ha encontrado causando infecciones sistémicas; logrando aislarse *C. dubliniensis* de: heces, esputo, orina, vagina y tracto respiratorio⁽⁷⁷⁾; y también, asociándose esta patología a población pediátrica⁽⁷⁸⁾. En general, estas levaduras son consideradas flora normal de cavidad oral de los humanos. Por lo que se va a establecer una competencia entre *C. albicans* y *C. dubliniensis*⁽⁷⁹⁾; ante algunas investigaciones realizadas se ha planteado lo siguiente:

En ausencia de presión por antifúngico, en la cavidad oral va a predominar *C. albicans*. Algunos factores que pueden favorecer el predominio, en orofaringe, de *C. dubliniensis* son: su hidrofobicidad de células de superficie que le permite unirse a bacterias de cavidad oral y formar biopelículas⁽⁸⁰⁾.

Además, a *C. dubliniensis* ya se le ha demostrado la capacidad de generar más rápidamente resistencia a la terapia antifúngica; principalmente en pacientes con factores predisponentes como SIDA o VIH positivo, que han recibido múltiples tratamientos contra diversas micosis que se le han establecido⁽⁸¹⁾, de ahí la importancia del aislamiento e identificación de esta nueva especie. Este uso prolongado

de antifúngicos pueden eliminar la competencia de *C. dubliniensis* con otros hongos (principalmente *C. albicans*) y aumentar el riesgo de una Candidosis orofaríngea por esta nueva especie con elevados perfiles de resistencia.⁽⁸⁰⁾

5.1.3. Epidemiología.-

Distribución Geográfica

La Candidosis es una enfermedad cosmopolita y, sin duda alguna es la micosis que más se presenta en todo el mundo.⁽⁵⁾ Es una de las infecciones oportunistas más frecuente en humanos su incidencia a aumentado significativamente en los últimos 20 años afecta a individuos de cualquier edad, sexo y grupo étnico.

Se ha reportado incremento en la frecuencia de infecciones causadas por levaduras, las ocasionadas por levaduras del género *Cándida*, especialmente *Cándida albicans* han sido mucho más frecuentes, encontrándose con un 60-80% de los casos⁽⁷⁾. Este cambio epidemiológico está directamente relacionado con el incremento de la población susceptible a infecciones por microorganismos considerados como oportunistas. En este sentido, el aumento de las infecciones nosocomiales fúngicas desplaza gradualmente a las bacterias, lo cual es un fenómeno reconocido en la mayoría de los hospitales de alta especialidad y motivo de preocupación por la dificultad para la identificación microbiológica.

La epidemiología de las infecciones por *C. albicans* ha ido cambiando en el mundo. En la última década se ha observado progresivamente una mayor proporción de candidemias causadas por especies de *Candida* no *albicans*^(87,88), probablemente como consecuencia del aumento del consumo de fluconazol en UTI⁽⁸⁹⁾. Este problema es particularmente importante en la elección de la terapia antifúngica a utilizar en pacientes críticos que cursen con una CI, dado que algunas especies de *Candida* no *albicans* pueden tener susceptibilidad disminuida o resistencia intrínseca a los azoles, que son los antifúngicos más utilizados^(90,91). Además, el retraso en el inicio de

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

un tratamiento antifúngico empírico adecuado se ha asociado a un aumento de la mortalidad hospitalaria en pacientes con candidemia (92,93).

En Estados Unidos se ha encontrado a *Candida albicans* como la tercera causa más frecuentemente encontrada en el torrente sanguíneo en servicios como UTI se piensa a que cada vez se presentan pacientes aunados a mayores factores de riesgo, sin embargo en estudios internacionales han mostrado que es posible hacer diagnóstico de Candidosis en sólo 20 a 50% de los pacientes con infección demostrada en órganos profundos o por necropsia^(94,95). Debido a la baja sensibilidad de los hemocultivos y a la falta de exámenes de diagnóstico confiables, la mayor parte de las veces el diagnóstico es presuntivo, basado en parámetros clínicos. En estos casos, el tratamiento que es de alto costo y significativa toxicidad, es habitualmente empírico. A pesar de la introducción de nuevas terapias antifúngicos, la mortalidad atribuible a esta patología sigue siendo elevada, estimándose en cifras variables que van desde 29 a 50%(96).

En América latina hay poca información respecto a la epidemiología de la candidiasis invasora, en un estudio de un Hospital Universitario de Chile se observó que del total de levaduras aisladas en diferentes muestras, 44,6% correspondió a *C. albicans* y 42,2% fueron *Candida* no *albicans*. El resto de las cepas fueron otros tipos de levaduras⁽⁸⁹⁾.

El incremento en la frecuencia de infecciones neonatales por microorganismos del género *Candida* en las últimas décadas, coincide con los avances tecnológicos, el uso de maniobras invasivas y de antimicrobianos de amplio espectro que han de muy bajo peso para la edad gestacional, que son factores reconocidos en el desarrollo de este tipo de infecciones.⁽⁸²⁾

El comportamiento epidemiológico de las infecciones por levaduras también está sufriendo una transición importante en los últimos años; el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans* es cada vez más frecuente y por consecuencia el incremento en la resistencia

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

antimicótica de estos microorganismos es en un inicio el problema más importante.⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾

Las especies del género *Candida* son causantes en Estados Unidos del 16% de infecciones nosocomiales en la edad pediátrica, ocasionando de 1.5 a 2 millones de muertes por año; mientras que en los países en vías de desarrollo causa de 4,000 a 5,000 muertes por día.⁽⁸²⁾

En la etapa neonatal, *Candida parapsilosis* ha logrado ubicarse como el microorganismo más importante de infección micótica; o en el mejor de los casos ha igualado a *Candida albicans*.⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾

El conocimiento oportuno del comportamiento epidemiológico de la infección por levaduras no debe pasar desapercibido en el control intrahospitalario de infecciones, ya que el comportamiento actual de estos microorganismos, proyecta a futuro un desplazamiento importante de microorganismos bacterianos reconocidos.

Las candidiasis superficiales son frecuentes, de fácil tratamiento y no atentan contra la vida del paciente, en tanto que las sistémicas de evolución aguda o crónica son generalmente graves. La mayoría de estas infecciones se originan de un foco endógeno (tracto gastrointestinal o respiratorio) aunque no se descarta la participación de fuentes externas.

La distribución geográfica de esta micosis es universal y más de 70 % de ellas son producidas por *C. albicans*. Los casos de candidiasis sistémica están relacionados a pacientes con severas deficiencias en su sistema inmune. *C. krusei* y *C. glabrata* son habitualmente resistentes a los compuestos azólicos y su hallazgo como agentes infecciosos involucrados en enfermedades sistémicas intrahospitalarias ha aumentado en los últimos años.

Los casos registrados de Candidosis muestran que el sexo es indistinto, a excepción de la Candidosis urogenital que tiene mayor incidencia en el sexo femenino. La edad y raza de las personas son factores que, según la clínica, no influyen en la presentación de la micosis, la cual realmente dependerá del factor de inmunocompromiso asociado; sin embargo, por lo que respecta a la ocupación aunque no es un factor de importancia, se considera que algunas actividades de las personas pueden favorecer la infección.⁽⁸⁶⁾

La infección neonatal por levaduras ha emergido en las últimas décadas como un problema de salud importante en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El espectro de presentación ha dejado de

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

5.1.4. Habitat y Fuente de Infección

Las levaduras del género *Cándida* existen en la naturaleza, en el suelo y en el agua dulce, vegetales, fruta, exudado de árboles, granos y en general toda sustancia rica en hidratos de carbono simples. Además, son habitantes del tracto digestivo, respiratorio, y regiones mucocutáneas del hombre y animales domésticos. El sistema gastrointestinal humano tiene una población pequeña pero constante de *Cándida albicans*, en el adulto dos factores regulan el número de levaduras en el intestino 1.-otros miembros de la flora intestinal que ejercen un control sobre la densidad de población de las levaduras (principalmente lactobacilos y bacterias anaerobias) a través de factores antimicrobianos, inhibidores de la adherencia, potenciales de óxido-reducción y competencia por los nutrientes disponibles y 2.- la dieta, ya que la ingesta excesiva de frutas secas, dulces u otros materiales fermentables darán aumento considerable en el número de levaduras intestinales, particularmente de *C. albicans*.

Además de *C.albicans* otras especies como ya las mencionamos pueden colonizar la mucosa oral y del tracto gastrointestinal como *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.dublinensis* y *C.krusei*. La piel también puede presentar flora de levaduras residentes, que incluye *C.parapsilosis*, *C.guillermondii* y *C.krusei*.

Otras especies como *C.albicans* y *C.tropicalis* no se encuentran con regularidad en la piel normal, salvo en la región ano-genital y alrededor de boca. En la mucosa vaginal normal se puede aislar *C.albicans* y, con menor frecuencia *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, y *C.krusei*

La relación entre el humano y *Cándida* spp. tiene realmente una importancia en las enfermedades terminales, por lo que es necesario analizar la epidemiología que ha aportado grandes resultados para entender los aspectos multifactoriales de la Candidosis.

Las levaduras del género *Cándida* son las más frecuentes y representan cerca del 85% de las levaduras aisladas en el hombre.

La Candidosis en México sigue creciendo año con año, se presenta en mucosas como esófago, boca, vagina, laringe, cutánea y sistémica o

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

diseminada, pero con frecuencia se detectan casos en los que han sido infectados por cateterismo y alimentación parenteral; o bien durante los primeros días de nacidos por la vía oral y durante el paso del feto por el canal del parto.⁽³⁷⁾

Cándida vive principalmente como saprófito en el organismo huésped, por lo que causa enfermedad cuando existen ciertas condiciones favorables.

Levaduras del género *Candida* son las únicas que habitan normalmente de forma saprofita en el tubo digestivo del hombre y algunos animales, en algunas ocasiones, este hongo se encuentra como saprófito a nivel del tracto genitourinario femenino, en bajas proporciones, pero puede desarrollarse abundantemente y causar manifestaciones clínicas patológicas, si el organismo huésped se lo permite⁽³⁸⁾.

En las mucosas genitales masculinas es menos frecuente que se encuentren saprofitadas, se puede encontrar de (0 al 10%), en cambio en vagina, por su propia condición anatómica *C.albicans* y *C. stellatoidea* habitan en equilibrio con otros microorganismos; en mujeres no embarazadas, y dependiendo de sus hábitos higiénicos, del uso de dispositivos intrauterinos, de tratamientos con anticonceptivos orales se puede encontrar un porcentaje de 5 hasta 30%. Cuando la mujer se embaraza, la microbiota de *Candida* se incrementa de 30 hasta 75% debido entre otras cosas a desequilibrios con la microbiota bacteriana, aumento de glucógeno, cambios de pH, y baja de respuesta inmune.

Hay varios estudios que reportan que las diversas especies de *Candida* no son frecuentes en piel sana, llegándose a aislar esporádicamente en región perianal, interdigital y umbilical, Cuando la piel está enferma sobre todo por algunas dermatosis, la microbiota de *Candida* se incrementa. *Candida albicans* no forma parte de la microbiota de uñas, su aislamiento por lo general indica Candidosis. En vías respiratorias superiores y urinarias, se encuentra frecuentemente.⁽⁵⁾

Candida albicans es parte integral de la población de microorganismos que habitan nuestro cuerpo, esta levadura oportunista puede provocar enfermedades de tipo endógenas favorecidas por algún factor predisponente sin embargo hay ocasiones que también la enfermedad se puede dar por medio exógeno ya se través de catéteres, o por del uso de jeringas no estériles(a la manipulación a través de las manos contaminadas de médicos o enfermeras)

En muchos casos se desarrolla la Candidosis hematógena con neutropenia y/o inmunosupresión provocada por inmunoterapia o por el

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

uso de corticoides, diarrea, mucosistis, procedimientos quirúrgicos y nutrición parenteral usada en pacientes graves.

La Candidosis hematógena es una infección que amenaza la vida, asociándose a una mortalidad de 60-80% ⁽⁶⁾

5.1.5. Vía de entrada

Debido a que *Candida albicans* y otras especies oportunistas son parte integral de la flora habitual en general van a provocar enfermedades endógenas favorecidas por algún factor de predisposición del paciente; sin embargo, hay ocasiones en que la Candidosis se adquiere en forma exógena, por ejemplo por inoculación de grandes cantidades de levaduras a través de catéteres y de jeringas no estériles o bien por cateterismo ; *C.glabrata* puede generar infecciones exógenas nosocomiales, en especial en niños hospitalizados. La balanitis por *Candida* muchas veces se adquiere por transmisión sexual por lo tanto esta se considera exógena ⁽⁵⁾

5.1.6. Edad y Sexo

En general la Candidosis se puede presentar en cualquier edad sin embargo en pacientes pediátricos es cada vez más frecuente encontrarlos en lactantes, debido a que hay infección en las mucosas de la vagina de la madre y a través del canal del parto se puede llegar a contaminar el lactante, en un estudio reciente se encontró que 64 parejas madre-niño durante el nacimiento mostraron 53% de madres colonizadas por *C. albicans* (boca y/o vagina) durante el parto. El análisis de todos los niños al nacer resultó negativo y de los seis niños colonizados durante su estudio en la unidad de cuidados intensivos cuatro de ellos tenían madres positivas. (1) La contaminación en lactantes también se realiza principalmente por las manos de la madre, en el ambiente hospitalario y/o por el personal médico durante los días y las semanas que siguen al nacimiento a partir de otros niños colonizados. Según los autores, la incidencia de la colonización se calcula en el 11 al 24% en los prematuros ⁽¹⁾

Con respecto al sexo la Candidosis puede afectar ambos sexos por igual, únicamente los casos genitales son más frecuentes debido a las condiciones anatómicas propias de la vagina.

5.1.7. Ocupación

En general para esta enfermedad, la ocupación no es un factor de importancia, pero hay algunos casos específicos, sobre todo en Candidosis interdigital y onicomicosis en las manos, que están íntimamente relacionados y son consecuencia del tipo de trabajo, en especial en personas que mantienen las manos húmedas, como lavanderas, amasadoras de pan y tortilla, y limpiadoras de frutas y pescado.

5.1.8. Periodo de Incubación

El periodo de incubación es casi imposible de determinar debido a que es una enfermedad oportunista y endógena.

La epidemiología está sometida a variaciones geográficas y estacionales, apareciendo varios patógenos considerados como emergentes, así como cambios entre los diferentes agentes etiológicos ⁽³⁹⁾

5.1.9. Factores Predisponentes

Existe gran cantidad de ellos entre los cuales tenemos como más frecuentes y que son los mismos en la Candidosis.

5.1.9.1. Factores fisiológicos

Son aquellos como el cambio de pH, sobre todo en vagina y boca, embarazo y prematurez.

5.1.9.2. Enfermedades o procesos debilitantes

Son enfermedades las cuales van "agotando" día a día al individuo entre ellas tenemos diabetes, tuberculosis, absceso hepático amebiano y desnutrición.

5.1.9.3. Inmunodeficiencias primarias o adquiridas

Leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin, infección por VIH-SIDA, y para el caso específico de la Candidosis mucocutáneas generalizada, agammaglobulinemias , Síndrome de Di George, timomas, hipoparatiroidismo e hipoadrenocortisolismo.

5.1.9.4. Yatrogenicos

Son tratamientos prolongados con antibióticos, corticosteroides y citotóxicos, tratamientos anticonceptivos orales y dispositivos intrauterinos, cateterismo y procesos quirúrgicos invasivos.

5.1.9.5. Misceláneos

Dermatosis inflamatorias previas (dermatitis por contacto y del área del pañal), traumatismos ungueales, mal estado de la dentadura, prótesis mal adaptadas y humedad

5.1.9.6. Patogenia

Al ser *Candida* spp. una levadura comensal, la mayor parte de las infecciones son de tipo endógeno y el evento crucial para que se lleve a cabo la infección puede ser un cambio en la relación entre la levadura y el paciente. ⁽¹⁰⁾

La presencia de otros gérmenes parece inhibir aquellos factores como la adhesión, colonización y proliferación que son imprescindibles para que ocurra la invasión y posterior la diseminación. Esto explica en parte el papel de los antibióticos de amplio espectro como factores de riesgo de candidosis invasiva. Sin embargo dicha microbiota bacteriana normal que mantiene el equilibrio ecológico, puede quedar desbordada ante un gran inóculo de *Candida* o por especie más virulentas, con la consiguiente translocación de hongos viables a través de las mucosas del tracto digestivo sin alteraciones aparentes de las mismas.

En general se han postulado los siguientes mecanismos de virulencia: capacidad de adhesión; producción de enzimas proteolíticas especialmente proteasas y fosfolipasas, las cuales facilitan la penetración y degeneración de queratina y colágena; transformación morfológica de levadura a pseudohifa lo que también facilita la penetración y permite evadir al sistema inmunológico, ya que la pseudohifa libera mayor cantidad de fosfolipasas y es más resistente a

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

la fagocitosis; efectos inmunomoduladores de determinantes antifúngicos que contribuyen a disminuir la actividad de las defensas del huésped; cambios fenotípicos, los cuales permiten al hongo adaptarse a condiciones diferentes o cambiantes.⁽¹¹⁾

Se ha demostrado la capacidad que tiene *Candida* de adherirse a las células de la vagina, del aparato digestivo y de la boca, a la fibronectina, a los coágulos de fibrina plaquetaria, al acrílico al endotelio, a los linfocitos y a los plásticos.

Para que este microorganismo comensal del ser humano se convierta en patógeno es necesario que exista una interrupción de los mecanismos normales de defensa. Los factores responsables de este compromiso inmunitario se divide en dos categorías: de causa natural y de origen iatrogénico. En la primera categoría está la diabetes mellitus que predispone a la aparición de Candidosis cutánea, aunque no a la forma diseminada.

Pero los principales factores predisponentes de la infección por *Candida*, sobre todo respecto a la Candidosis diseminada son iatrogénicos, como los son la introducción a la medicina clínica de las modalidades terapéuticas más novedosas para el apoyo vital avanzado que ha sido uno de los principales responsables del espectacular cambio en la incidencia de esta enfermedad.⁽⁸⁾

Los factores favorecedores del incremento de la incidencia de Candidosis son muy frecuentes en el ámbito hospitalario. Son numerosos los estudios que han identificado múltiples factores de riesgo que predisponen a los pacientes a una infección fúngica oportunista. De entre todos estos, quizás los más destacados hayan sido el empleo de antibióticos de amplio espectro de forma prolongada que destruyan la microbiota bacteriana normal y permiten la proliferación del hongo y el uso generalizado de los catéteres intravenosos permanentes.⁽⁸⁾

Otros factores que predicen el desarrollo de una Candidosis invasiva incluyen, la identificación de *Candida* sp. en varios focos y la existencia previa de insuficiencia renal.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Entre los pacientes quirúrgicos con un mayor riesgo de Candidosis sistémica se encuentran los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor sobre todo las cirugías que se necesitan hacer rápidamente como es el caso de cirugías de colon y páncreas y tras peritonitis grave postoperatoria en relación con dehiscencias de anastomosis y fallos de sutura. Aparte de los ingresados en UTI, la candidemia afecta primariamente a individuos inmunocomprometidos especialmente a pacientes con cáncer o enfermedades hematológicas malignas en tratamiento con quimioterapia y los sometidos a drogas inmunosupresoras como los trasplantados, sobre todo de hígado, corazón y pulmón son de riesgo elevado, mientras que en los trasplantados renales ha disminuido en los últimos años la incidencia de Candidosis diseminada. Últimamente han merecido también especial interés los pacientes politraumatizados y grandes quemados, estos pacientes existe una alteración casi total en la respuesta inflamatoria y de la inmunidad mediada por células, al mismo tiempo que se asocian diversos factores predisponentes de Candidosis.

Otro factor que ha ido relacionándose poco a poco con respecto a las infecciones por Candida es la neutropenia la cual es un factor que más frecuentemente predispone a la infección en el paciente inmunosuprimido, fue por primera vez reconocido en los años 60.

La concurrencia de otros factores como son: la alteración de barreras mucocutáneas tanto por el propio efecto invasor del tumor, como por los tratamientos, toxicidad en forma de mucositis y utilización de catéteres vasculares, la exposición a patógenos hospitalarios y la alteración de otros mecanismos del sistema inmune celular o humoral, aumenta este riesgo y agrava el pronóstico.

Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define la neutropenia como el recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, o $<1.000/\text{mm}^3$ que se prevea que vaya a bajar de 500, y fiebre como una toma aislada de temperatura $> 38,3^\circ$, o $\geq 38^\circ$ al menos durante una hora. (41)

La probabilidad de que en una neutropenia de este tipo la fiebre sea consecuencia de una infección, es mayor de 60%. Cuando el recuento de neutrófilos es menos de 100, 20% de los episodios de fiebre corresponden a una posible infección que podría ser asociada a Candida al inicio de la neutropenia.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Los sitios más probables de infección son el tracto alimentario y genitourinario, como consecuencia del daño por la quimioterapia, y la piel, por el uso de catéteres percutáneos. Debemos recordar que en la neutropenia la sintomatología inflamatoria está reducida, no hay células que produzcan un infiltrado inflamatorio o un absceso en la piel u órganos internos. La probabilidad de que la fiebre tenga un origen infeccioso es proporcional a la intensidad de la neutropenia, y esta probabilidad aumenta con la velocidad de la caída en el recuento absoluto de neutrófilos y con la duración de la neutropenia. ⁽⁴²⁾

5.2. Candiduria

5.2.1. Definición

El termino Candiduria hace mención solo al hecho de que podemos encontrar la levadura *Candida* en cualquiera de sus especies en la orina esto puede que sea debido a una infección cómo se maneja en muchos casos o por causas ajenas a esta. (12)

Como se mencionó la Candiduria es un término que se refiere estrictamente a cualquier especie de *Candida* en la orina y puede constituir a veces un factor predictivo de Candidiasis sistémica; pero habitualmente es el resultado de la presencia de levaduras en el tracto genital o gastrointestinal.

5.2.2. Epidemiología

La Candiduria es común en pacientes hospitalizados, desde 1980's se ha encontrado que alrededor de todo el mundo, ha habido un marcado incremento en las infecciones por oportunistas como *Candida spp*⁽¹³⁾.

5.2.2.1. Candiduria en adultos

La mayoría de las infecciones del tracto urinario ocurren en pacientes hospitalizados con catéter urinario. En un estudio en Francia la incidencia de Candiduria fue de 27.4/1000 pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos y más tarde se produjo con un intervalo promedio entre la admisión en la UTI y la aparición de Candiduria de 17.2 ± 1.1 días y aún más notable fue el aumento de 3 veces más en la unidad de quemados que en la de cirugías, otro grupo de pacientes los cuales presentan aumento en los grados de Candiduria son los pacientes

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

post-trasplantados de riñón en catéteres de drenaje o sondas urinarias. Como se mencionó pacientes con catéter son más susceptibles a presentar Candiduria, Bouza et al, encontró que el porcentaje total de UTI's nosocomiales entre individuos cateterizados fue de 37%, de los cuales 16.4% tuvieron infecciones debido a especies de Candida, en este mismo estudio la incidencia de Candiduria en pacientes no-cauterizados fue solo de 6.6%.

Se presentan algunos datos con respecto a la epidemiología de Candiduria en la que en entornos que no sean instalaciones médicas u hospitales la Candiduria es poco común.

En otro estudio los factores predisponentes de Candiduria adquirida en la comunidad, se presentaron en pacientes con Diabetes mellitus en los cuales se encontró que el 28.8% presentaban Candiduria, en pacientes postrados en cama fue el 46.4 % además se encontró que mujeres embarazadas y pacientes con recientes administración de antibióticos también eran propensos a presentar Candiduria. ⁽¹⁵⁾

La Candiduria es asintomática y rara vez se presenta en pacientes saludables quienes carecen de factores de riesgo (figura 4) cabe mencionar que en la mayoría de los casos la presencia incidental de levaduras en orina representa contaminación.

Diabetes mellitus	Trasplante Renal
Edad	Instrumentación en el tracto urinario
Sexo Femenino	Bacteriuria concomitante
Hospitalización prolongada	Anormalidades congénitas en el tracto urinario
Admisión en Unidad de Cuidados Intensivos	Anormalidades estructurales del tracto urinario
Uso de Antibióticos de amplio espectro	Catéteres urinarios
Disfunción del riñón	Piedras en el riñón
Nefrolitiasis	Estasis urinaria

Figura 4 factores de riesgo más comúnmente asociados a la presencia de Candida sp en orina

Desafortunadamente este hecho no es reconocido por los clínicos quienes tratan Candiduria asintomática sin repetir cultivos de orina para evitar un falso positivo debido a contaminación, por ejemplo en el año 2000 un multicentro en Estados Unidos reporto un 43 % en casos de Candiduria asintomática, probablemente este hecho refleje este

problema, sin darle una solución apropiada para el bienestar del paciente.

5.2.2.2. Candiduria en niños

Infecciones del tracto urinario relacionadas a levaduras son raramente presentes en recién nacidos saludables, en contraste candidemia y Candiduria ocurren comúnmente en neonatos y pediátricos presentes en la unidad de cuidados intensivos y particularmente en infantes prematuros, los factores de riesgos son similares a los asociados con adultos que han adquirido Candiduria sin embargo en este caso se vuelve anterógrado desarrollándose candidemia y candidiasis renal.

La Candiduria también se reporta como complicación de una cirugía del tracto urinario consiguiente al uso de dispositivos (catéteres) o malformaciones urinarias consideradas en adultos como raras. Los bezoares fúngicos son particularmente comunes en el tracto urinario de neonatos enfermos sin tener en cuenta la ruta de infección.⁽¹⁰¹⁾

Además el manejo inadecuado de medicamentos para tratar la Candiduria sin considerar la farmacocinética ni la toxicología puede llegar a causar un problema en el niño.

En la actualidad las infecciones de vías urinarias ocasionadas por *Candida* son un problema muy frecuente tanto en México como en muchas partes del mundo incluyendo América y Europa sin excepción de raza, posición social o género aunque mayoritariamente en mujeres. La infección del tracto urinario ocupa el segundo lugar en frecuencia de toda la patología infecciosa, es una de las infecciones más importantes del ser humano y es solo superada por las infecciones del tracto respiratorio.^{(18) (19)}

Aunque la mayoría de las infecciones urinarias son de origen bacteriano el 12% de cultivos de orina son de origen fúngico.⁽¹⁵⁾

En América se han realizado diversos estudios de la presencia de *Candida* sp. en orina, por ejemplo en Brasil se aisló *Candida* en orina en el 22 % de 250 pacientes y entre estos sus diversos factores de riesgo fueron analizados. *Cándida albicans* fue aislada en 35.6% de los casos mientras que *Candida tropicalis* de las *Candidas* no-*albicans* fue aislada en el 22% de los casos, mientras que en mujeres 57.8% y con edades de 48.7 años de edad. Se observó que en el 100% de los factores de

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

riesgos asociados a Candida en orina era el uso de antibióticos de amplio espectro, cauterización urinaria en 84.4 %, procedimientos quirúrgicos 66.7%.⁽⁹⁸⁾

En México Candida se aísla en orina en pacientes con enfermedades debilitantes como lo es la diabetes mellitus, en general se encontró en estudio que en orinas estudiadas de 50 pacientes con diabetes mellitus tipo II, 24 de los pacientes en control y 26 pacientes no controlados se obtuvieron 23 aislamientos de Candida spp., de los cuales 17 fueron obtenidos de pacientes no controlados; 30.7 % de los aislamientos fue causa de infección por Candiduria. La principal especie aislada fue *C. glabrata* (48 %) seguida de *C. albicans* (35 %), esto nos demuestra que el incremento de Candida no-*albicans* esta y sigue aumentando en nuestro país sobre todo dependiendo de factores de riesgo⁽⁹⁹⁾. Así mismo la Candiduria es de suma importancia ya que puede ser el único indicativo para el desarrollo de Candidemia, es relativamente rara en personas sanas así lo demuestra Guze y Harley ya que encontraron conteos altos de colonias (>8,000 UFC/ml) en solo 15 de 1500 (1%) pacientes estudiados, trece de ellos eran de sexo femenino y más de la mitad de estos 15 tenían diabetes mellitus u otras inmunosupresiones, además de que 12 habían recibido terapia con antibióticos.⁽⁴³⁾

En Estados Unidos la Candiduria es común en pacientes hospitalizados se ha reportado cerca de 75,000 casos por año. (100)

El tracto urinario, en su conjunto, no posee microbiota autóctona, excepto la porción distal de la uretra que puede ser colonizada por la microbiota normal de la piel, sin embargo existen diferentes factores que pueden llegar a ocasionar una infección de vías urinarias.

La Candiduria es una infección de tipo nosocomial, el hallazgo de levaduras diferentes a *C. albicans* se asocia más frecuentemente con candidemia, sin embargo en los últimos años en artículos publicados en Hospitales de tercer nivel en la Cd. de México se ha experimentado un incremento significativo en pacientes hospitalizados, inmunodeprimidos o sometidos a cateterización vesical y que esta se relaciona con enfermedades graves, antibioterapia intensa o instrumentación vesicouretral ; en un estudio retrospectivo encontrado se vio que el 27% de las infecciones de vías urinarias relacionadas a catéter urinario es ocasionada por especies de Cándida.⁽¹³⁾

Aunque se han comunicado unas 200 especies de Candida, sólo 10 se han descrito asociadas a enfermedad. La más frecuentes Candida *albicans*, que supone entre el 60-80% del total causante de

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

enfermedad. *C. albicans* es el hongo aislado en el 80-95% de los casos de infección de vías urinarias ocasionadas por *Candida* sin embargo en el niño inmunodeprimido, cada vez se describen con más frecuencia otras especies de *Candida* no *albicans*, que incluyen *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata* o *C. tropicalis*. Otras especies menos comunes son *C. guilliermondii* o *C. lusitaniae*.⁽⁴⁾

La mayoría de los pacientes con Candiduria no presentan síntomas⁽¹⁴⁾ aproximadamente se ha encontrado que solo el 4 % de estos presentan algún síntoma⁽¹⁵⁾, por lo que el índice de desarrollo de complicaciones no es conocido o parece ser bajo, sin embargo rara vez esta se complica al menos que haya obstrucción o infección por instrumentación que esté presente en el tracto urinario.

El diagnóstico de infecciones del tracto urinario ocasionadas por especies de *Candida* es mucho más difícil que el diagnóstico de otras Infecciones del tracto urinario, ya que no hay estudios inequívocos que establezcan la correlación de la piuria o algún otro síntoma con la cuantificación de colonias en un cultivo o el examen directo para las ITU's debidas a especies de *Candida*.⁽¹²⁾

La Candiduria asintomática implica la colonización del tracto urinario bajo sin invasión de tejido, pero para confirmar la sospecha clínica de las infecciones fúngicas genitourinarias es imprescindible el estudio microbiológico que, además, permite orientar el tratamiento antimicótico. El diagnóstico clínico de una infección del tracto urinario ocasionada por *Cándida* sp suele presentar grandes dificultades, debido a la frecuente falta de especificidad de los síntomas y signos exploratorios.⁽¹²⁾

5.2.3. Patogenia

Candida albicans es un microorganismo comensal del tracto gastrointestinal y a menudo del tracto genital. Los modelos animales más comunes utilizados para evaluar la patogenicidad que tiene *Candida* son ratas, ratones y conejos en estos experimentos animales la Candidosis renal ha sido lograda por infección intravenosa de la levadura, esta vía de infección no puede imitar de manera adecuada la patogénesis en humanos esto debido a que la infección natural en humanos es ocasionada vía ascendente por ejemplo en la colocación de un catéter permanente.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

En ratón las dosis continuas de administración intravenosa de Candida provocan Candidosis orgánica múltiple, además las pequeñas dosis trascienden a Candidemia y solo en casos aislados infectan el tracto renal, estos estudios sugieren también que el daño renal se inicia como una pielonefritis aguda con múltiples abscesos y cicatrices dentro de 9-11 días después de la inoculación, en esta etapa el micelio de Candida se puede identificar en el lumen tubular y la medula renal y su proliferación conduce a la necrosis papilar, formación de bezoar y uropatía obstructiva, por otra parte se ha sugerido que la infección del riñón aislada podría darse por vía ascendente.

Una razón difícil para determinar la significancia de Candiduria es que la levadura parece tener capacidad para causar la enfermedad por 2 rutas una hematológica y la otra ascendente. Esta situación claramente difiere de la asociada de infecciones del tracto urinario ocasionada por E. coli en donde la infección es casi siempre ascendente desde la vejiga al sistema colector del riñón; rara vez llegan al riñón por vía hematológica organismos como E.coli y otros bacilos Gram negativos que causan UTI's.

El modelo clásico de infección hematológica del riñón es Staphylococcus aureus.

La patogenia de Cándida por vía ascendente ha sido estudiada en modelos de conejos, por su fácil colocación del catéter, sin embargo también se ha podido estudiar la importancia de la vía hematológica la cual ocupa la minoría de los casos por lo que este modelo ha permitido demostrar que los cultivos de orina negativos no descartaron la candidiasis renal. ⁽⁴⁸⁾

La patogénesis de la vía hematológica de las diferentes especies de Candida fue establecida décadas atrás y verificado en estudios nuevos. ⁽¹⁴⁾

Múltiples micro abscesos se desarrollan a través del córtex; las levaduras penetran por el glomérulo a través de los tubos proximales y entonces son arrojadas por la orina.

La patogénesis de la infección ascendente de Candida todavía no es claramente conocida, no hay modelo animal para comprobar esta condición. ⁽¹⁴⁾

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Sin embargo en la vía hematógica *Cándida* puede ganar acceso a la sangre a través de la translocación intestinal, aun en personas sanas pero con deficiencias en la mucosa intestinal.

La Candiduria es relativamente rara en personas sanas. Guze y Harley encontraron funguria en solo 15 de 1500 (1%) pacientes estudiados, trece de ellos eran del sexo femenino, y más de la mitad de estos 15, tenían diabetes mellitus, además de que 12 habían recibido terapia con antibióticos.⁽¹⁷⁾

5.2.4. Vías de Infección

La mayoría de los episodios de pielonefritis se producen por vía ascendente,

Siguiendo la vía retrógrada desde la vejiga, uréter, pelvis renal y posteriormente al parénquima renal.

Probablemente no es necesaria la presencia de reflujo vesicoureteral para dar lugar al ascenso de una infección, dado que el edema asociado a la cistitis puede causar suficiente deformación de la unión vesicoureteral para permitir la pérdida de competencia de dicha unión.

Una vez que el microorganismo alcanza el uréter, puede ascender sin ayuda a lo largo del mismo, aunque todos los procesos que afectan el mecanismo normal de peristalsis ureteral favorecen el ascenso de los gérmenes a lo largo del tracto urinario superior y el acceso de estos a la pelvis renal.⁽¹⁸⁾

Cuando el microorganismo alcanza la pelvis renal, puede progresar hacia el parénquima a través de los tubos colectores. Este proceso se ve favorecido por los procesos obstructivos ureterales y el reflujo vesicoureteral.⁽¹⁸⁾

5.2.4.1. Vía hematógica

No es la vía habitual salvo en algunas bacteriemias por *Staphylococcus aureus* o fungemias por *Candida albicans*. Ocurre con mayor frecuencia en enfermos debilitados, bien sea por enfermedades crónicas o por tratamiento con inmunosupresores.⁽¹⁸⁾

5.2.4.2. Vía linfática

Se cree que juega un papel importante en todas las infecciones de las vías urinarias. En el riñón, no suele ser una de las vías principales, y

únicamente se ve diseminación linfática por vía directa en infecciones severas de intestino o en abscesos retroperitoneales. ⁽¹⁸⁾

5.2.5. Factores de Riesgo

Existe una gran variedad de factores que favorecen el incremento en la frecuencia de infecciones producidas por el género *Candida*, sobre todo en pacientes con tratamiento inmunosupresor, especialmente aquellos pacientes con cáncer que son tratados con quimioterapia, la cual desde 1950 es un factor de riesgo en la adquisición de infecciones fúngicas en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Actualmente se ha presentado un incremento de candidiasis profunda, esto con mayor relevancia en pacientes con cáncer, esto probablemente se debe a que al paciente se le somete a altas dosis de quimioterapia lo cual provocan en él un daño a las mucosas por la mielosupresión prolongada.

Cabe mencionar que la mayoría de los tratamientos inmunosupresores, pueden provocar un daño importante a las mucosas, lo que ocasiona una pérdida en la barrera mecánica de protección contra muchos microorganismos como es el caso de *Candida* spp.

Candida spp. es un organismo saprofito que coloniza el tracto gastrointestinal del recién nacido en la primera semana de vida, pero puede hacerlo desde el nacimiento cuando la madre cursa con candidiasis vaginal en el tercer trimestre del embarazo. Bajo circunstancias normales tiene un escaso poder patógeno, pero cuando el huésped tiene disminuidos sus mecanismos de defensa, el hongo incrementa su patogenicidad y puede provocar enfermedad local, con predilección por las vías urinarias o sistémica, se presenta hasta en 3% a 4% de los pacientes prematuros, con una alta tasa de mortalidad que va del 25 a 54% aun a pesar de tratamiento. ⁽²⁵⁾

Otro factor de riesgo en el paciente y no con menos importancia son las terapias con cortico esteroides, una variedad de hormonas del grupo de esteroides, los cuales están implicados en varios mecanismos fisiológicos, incluyendo aquellos que regulan la inflamación, el sistema inmunitario, el metabolismo de hidratos de carbono, el catabolismo de proteínas entre otras funciones, los cortico esteroides pueden llegar a ser un factor importante de riesgo debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, algunos de ellos pueden reducir

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

la transcripción de ARNm en algunas células como por ejemplo en linfocitos.⁽⁴⁵⁾

Las Infecciones del tracto urinario debido a cirugías son otro factor de riesgo que hay que tomar en consideración, este ha ido aumentando a través de los años, en un estudio prospectivo de infecciones nosocomiales relacionadas a cirugías, se encontró que las infecciones del tracto urinario ocupan un 42% y la American Society of Anesthesiology (ASA) lo sitúa en el 5.93% como tasa de incidencia acumulada de las infecciones nosocomiales relacionadas a cirugías, esto debido a la falta de control microbiológico durante o post cirugía.⁽⁴⁶⁾

En México y en muchas partes del mundo en los últimos 40 años la diabetes mellitus ha aumentado dramáticamente y con ella el riesgo de adquirir una infección del tracto urinario ocasionada por especies de *Candida*. Se intuye que la inmunidad está alterada en los pacientes con Diabetes mellitus debido a la disminución del poder fagocitario de los leucocitos que podría estar directamente relacionado con el grado de hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo. El quimiotactismo y el poder microbicida de los linfocitos también están muy disminuidos en los diabéticos.

Algunos autores afirman que el buen control glucémico mejora la función inmune: se estimó en otro artículo que el poder microbicida de los neutrófilos está asociado al control glucémico, por lo que se debe hacer un especial seguimiento de las glucemias en pacientes diabéticos con infección. Aunque no queda demostrado que con un mejor control glucémico se reduzca la infección microbiana clínica.⁽⁴⁷⁾

Para el control llamado shock séptico y otras infecciones se llega a utilizar agentes antibacterianos de amplio espectro, los cuales favorecen el crecimiento de hongos oportunistas; por lo general los que se acumulan en grandes concentraciones en el tracto gastrointestinal, debido a que tienen una gran actividad frente a las bacterias anaerobias gram negativas por lo que favorecen el crecimiento de las diferentes especies de *Candida*. Es importante mencionar que si además de los factores anteriores se implanta el tratamiento citotóxico (quimioterapia), esto puede ocasionar múltiples ulceraciones lo que favorece el desarrollo de Candidosis diseminada de mal pronóstico.⁽⁴⁹⁾

Se ha reportado que en pacientes con leucemia linfocítica aguda y prolongada neutropenia, el tratamiento con múltiples antimicrobianos por largos periodos de tiempo, permite la proliferación en altas concentraciones de *Candida* a nivel del intestino, lo cual está asociado

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

con un alto riesgo de desarrollar candidemia; de hecho se ha propuesto que el paso de *Candida* a través de la mucosa al sistema linfático y circulación venosa es el mecanismo mediante el cual este microorganismo pasa al torrente sanguíneo.

Estudios recientes han indicado que los catéteres intravasculares que permanecen por largos periodo de tiempo, favorecen las infecciones por *Candida*, incluso se han llegado a aislar diversas levaduras entre un 4% a 35%. Es importante remarcar que las canalizaciones favorecen específicamente las infecciones por *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*, En conclusión los pacientes con catéteres que presentan una importante neutropenia corren el riesgo de padecer estados de candidemia, que por lo regular tienen muy mal pronóstico. ^(20, 15, 12,5)

5.2.6. Etiología

Se ha encontrado que la mayoría de las infecciones del tipo nosocomial ocasionadas por el género *Cándida* van del 60 al 80% especialmente las del género *C. albicans* y se estima que aproximadamente de 10 a 20% de todas las infecciones nosocomiales en especial la de vías urinarias se da en la Unidad de Terapia Intensiva ^(16,17). Actualmente las especies de *Candida* no *albicans* que producen UTI's están logrando posicionarse en los primeros lugares en los principales Hospitales de 3er nivel en todo el mundo.

Aunque se han comunicado unas 200 especies de *Candida*, sólo 10 se han descrito asociadas a Candidosis la más frecuente, con mucho, es *Candida albicans*, que supone entre el 60-80% del total causante de Candidosis. ⁽¹⁷⁾ *C. albicans* es el hongo aislado en el 80-95% de los casos de infección de vías urinarias ocasionadas por *Candida* sin embargo en el niño inmunodeprimido, cada vez se describen con más frecuencia otras especies de *Candida* no *albicans*, que incluyen *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata* o *C. tropicalis*. Otras especies menos comunes son *C. guilliermondii* o *C. lusitaniae*.

Así mismo abajo mostramos la figura 5 en la que se nombran las diferentes especies de *Candida* en orina encontradas por diferentes autores en variedad de artículos, nombradas en orden de prevalencia:

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

	C. albicans %	C. galbrata %	C. tropicalis %	C. parapsilosis %	C. krusei %	C. Kefyr %	Other* %
Kuffeman et al ¹⁰	51.8	15.6	7.9	4.1	1	< 1	2.3
Sobel et al ⁶	50	18	11	3	3	< 1	3
Kobyashi et al ¹⁸	36		22				
Guler et al ¹	68.9	11.8				9.8	3.9
De Oliveria et al ²¹	22						
Paul et al ²²	19		43				

*Includes: *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. sake*, *C. intermedia*, *C. pseudotropicalis*, *C. lipolytica*, *C. rugosa* and *C. Zeylanoides*

Figura 5 Especies de Candida más frecuentes en diferentes artículos por autores

5.3. Clasificación de las Infecciones de vías Urinarias ⁽³³⁾

5.3.1. Por el estado anatómico y funcional del tracto urinario y del huésped.

5.3.1.1 Infección urinaria no complicada.

Infección en paciente sano y con un tracto urinario anatómica y funcionalmente normal.

La que ocurre en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia reciente de instrumentación (sondaje, uretrocistoscopia) y cuyos síntomas están confinados a la uretra y vejiga

5.3.1.2 Infección urinaria complicada

Infección en paciente clínicamente comprometido, o con tracto urinario anormal anatómica o funcionalmente.

Ocurre debido a factores anatómicos, funcionales o farmacológicos que predisponen al paciente a una infección persistente o recurrente o a fracaso del tratamiento.

Estos factores incluyen condiciones a menudo encontradas en ancianos ampliación de la próstata, obstrucciones y otros problemas que requieren la colocación de dispositivos urinarios y a la presencia de cepas de Candida resistentes a antimicóticos múltiples. Su espectro comprende desde una cistitis complicada hasta una urosepsis con choque séptico. ⁽²²⁾

5.3.2. Por la relación con otras infecciones del tracto urinario

5.3.2.1. Infección primaria o aislada

La que ocurre en un individuo que no ha padecido nunca una infección urinaria, o habiéndola padecido, es antigua y no tiene nada que ver con la actual.

5.3.2.2. Infección no resuelta

Infección que no ha respondido a la terapia antimicrobiana aplicada.

5.3.2.3. Infección recurrente

Infección que ocurre después de la resolución documentada de una infección previa.

5.3.3.3.1. Reinfeción

Infección recurrente asociada con la reintroducción del microorganismo al tracto urinario desde el exterior.

5.3.3.3.2. Persistencia

Infección recurrente en la que el microorganismo una vez erradicado del tracto urinario, vuelve a recolonizarlo desde un foco infeccioso fuera del mismo.

5.3.3. Por la fuente de origen del microorganismo que causa la infección

5.3.3.1. Infección domiciliaria o adquirida en la comunidad

Las que suceden en individuos que no están ingresados en el momento de producirse la infección.

5.3.3.2. Infección nosocomial

Las que suceden en individuos que están hospitalizados o institucionalizados, y que con frecuencia son portadores de sonda uretrovesical.

5.3.4. Por su lugar de origen

5.3.4.1. Sintomáticas:

Agudas: complicadas y no complicadas.

Crónicas: complicadas y no complicadas.

5.3.4.2. Asintomáticas:

complicadas y no complicadas.

5.3.4.3. Entidades clínicas:

Pielonefritis aguda.

Hidronefrosis infectada.

Nefronía lobular aguda

Pielondritis enfisematosa

Pioefrosis,

Abceso renal cortical.

Abceso renal corticomedular.

Abceso perirrenal

Pielonefritis crónica.

Pielonefritis xantogranulomatosa.

Malacoplaquia.

5.3.4.4. ITU baja.

Es la colonización a nivel de uretra y vejiga que normalmente se asocia a la presencia de síntomas y signos urinarios, como urgencia, disuria, polaquiuria, turbidez y olor fétido de la orina. Incluye a la cistitis y uretritis. ⁽¹⁵⁾

5.3.4.5. ITU alta

Se presentan signos y síntomas de ITU baja, asociada a colonización a nivel uretral y del parénquima renal, con signos y síntomas sistémicos como, escalofríos, fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos. En este grupo se encuentran las pielonefritis. ⁽¹⁵⁾

La distinción entre ITU baja y superior sigue siendo clásicamente aceptada. Sin embargo, es solo de utilidad para el médico si determina

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

que la infección está limitada a las mucosas de la vejiga y la uretra o compromete órganos sólidos, como riñones o próstata ⁽¹⁶⁾. Por este motivo, hablar de ITU complicada o no complicada es de mayor utilidad clínica para el médico ⁽¹⁴⁾.

5.3.4.6. ITU Asintomática

Muchos pacientes pueden tener una Candiduria significativa (≥ 10 5 UFC/ml de orina) sin presentar síntomas. ^(16,19, 23,20)

5.3.4.7. ITU Recurrente

Más de tres episodios de ITU demostrados por cultivo en un periodo de un año ⁽²³⁾

5.3.4.8. ITU Nosocomial

Es la aparición de infección urinaria a partir de las 48 horas de la hospitalización de un paciente sin evidencia de infección, asociada a algún procedimiento invasivo, en especial, colocación de un catéter urinario. ^(22,23)

La infección del tracto urinario (ITU) se origina por vía ascendente a partir de la uretra o, en menor proporción, por vía hematógena. Las bacterias son responsables de la mayor parte de las ITU del 80 al 90% entre ellas *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* mayoritariamente, sin embargo no son las únicas que pueden ocasionar grandes problemas entre otras tenemos a una levadura en la que basaremos este trabajo que es *Candida sp.* ⁽¹⁹⁾

5.3.4.9. Cistitis aguda

Se define como la infección superficial de la mucosa vesical. Clínicamente se caracteriza por disuria, polaquiuria y urgencia miccional, acompañada, en ocasiones, de dolor suprapúbico y hematuria. Habrá que valorar el riesgo de afección renal subclínica en varones y mujeres con cualquiera de las siguientes situaciones: embarazo, menores de 5 años, infección previa en el último mes, clínica de más de una semana de evolución, inmunodepresión, diabetes mellitus, insuficiencia renal,

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria o infección por *Proteus* spp.⁽¹⁸⁾

5.3.4.10. Pielonefritis

Infección de la vía urinaria superior con afección de la pelvis y parénquima renal. Se puede hablar de complicada o no complicada, según exista o no, trastorno anatómico o funcional de la vía urinaria.

Es la causa más frecuente de Candidemia, bacteriemia y shock séptico en el anciano.

El mecanismo habitual de producción es el ascenso de microorganismos desde la vejiga a pelvis renal a través de los uréteres (vía ascendente vesicoureteral).⁽¹⁸⁾

5.3.4.11. Prostatitis aguda

Infección aguda de la glándula prostática.

Tiene una prevalencia de un 5 a un 10 % de la población masculina.

Los mecanismos de producción son reflujo intraprostático de orina infectada, uretritis ascendente, invasión hematológica o linfática desde recto o complicación de RTU de próstata u otras manipulaciones de la vía urinaria.⁽¹⁸⁾

5.3.4.12. Orquiepididimitis

Afectación parenquimatosa de testículo y epidídimo secundaria a procesos infecciosos. La principal vía de afectación es la retrógrada (microorganismos desde la uretra prostática).⁽¹⁸⁾

5.3.4.13. Uretritis

Enfermedad mayoritariamente es de transmisión sexual que cursa con infección de la mucosa uretral.⁽¹⁸⁾

La detección de cultivos positivos de orina, puede significar colonización inofensiva, infección del tracto urinario alto o bajo potencial para el desarrollo de pielonefritis y Candidosis renal.⁽¹⁵⁾

5.4. Diagnóstico de Laboratorio

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Habitualmente, se sospecha a partir de criterios clínicos, obteniendo un diagnóstico de presunción. Es imprescindible estudiar al paciente mediante la anamnesis y la exploración física, que, en caso necesario, se puede complementar con la realización de un sedimento y cultivo de orina, así como pruebas de diagnóstico por imagen, sin embargo el cultivo de orina y el examen directo son los procedimientos de diagnóstico más importantes y constituyen la prueba firme de infección. ⁽²²⁾

Las condiciones de obtención de la orina juegan un papel fundamental en la fiabilidad de los resultados del análisis microbiológico, puesto que la microbiota de la zona terminal de la uretra y de los genitales externos puede contaminar la orina en el momento de su emisión. Los diversos procedimientos de recogida de la orina están encaminados a evitar, en lo posible, la contaminación de origen extraurinario.

Para obtener una buena muestra de orina existen diferentes métodos los cuales son esenciales en el diagnóstico significativo de la Candiduria. ⁽³³⁾

En el laboratorio de Parasitología y Micología del Instituto Nacional de Pediatría una vez que se entrega la muestra al laboratorio se homogeniza la muestra se realiza primero el urocultivo, tomando con el asa calibrada y sembrando en la caja Sabouraud, después se siembra en los tubos con Sabouraud y Sabouraud con cloranfenicol y al final se toma la alícuota para centrifugar y realizar el examen directo.

5.5. Toma de muestra

El uso de sonda vesical para realizar un urocultivo en busca de levaduras del género *Cándida* es para algunos médicos un gran problema sobre todo en niños donde se considera un método demasiado invasivo, la punción suprapúbica sería el método idóneo para la toma de muestra pero por su dificultad para realizarla la mayoría de los médicos en el I.N.P. y en otros hospitales de 3er nivel optan por la bolsa colectora aunque los riesgos de contaminación sean altos.

Para tomar la muestra de orina, en los niños deben tener limpia la cabeza del pene, mientras que en las niñas deben lavar el área que hay entre los labios de la vagina con agua y jabón y enjuagar muy bien, en el caso de pacientes neonatos se realiza el aseo de los genitales y se les coloca la bolsa hasta que orinen, en general este método es poco valorable para una buena toma de muestra debido a que es muy fácil

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

que se contamine con la microbiota habitual de la piel ya sea por bacterias o por otras levadura que no se encuentren en el tracto urinario, sin embargo aquí se muestran las formas de toma de muestra(orina)

5.5.1. Micción directa o espontánea

Se recogen unos 20-25 ml de orina recién emitida en un frasco estéril, preferiblemente de boca ancha, siendo la parte media de la micción matinal la más representativa del estado de las vías urinarias y la más idónea para el cultivo. La primera parte de la micción se desecha porque contiene la flora de arrastre de la porción distal de la uretra; la parte final también, por su escaso contenido microbiano.

Esta modalidad de recogida la realiza el propio paciente, quien debe efectuar una previa y concienzuda limpieza de sus genitales con agua y jabón. En el momento de la micción, los hombres deben retraer el prepucio y las mujeres separar los labios para evitar contaminaciones exógenas.



Figura 6 Micción directa o espontanea

5.5.2. Cateterismo o sondaje vesical

El cateterismo vesical efectuado de manera aséptica, después de un lavado cuidadoso del meato uretral y de los genitales externos, es el procedimiento más adecuado para recoger orina cuando se sospecha una candidiasis urinaria, pero implica cierto peligro de sobreinfección de vías altas y producción de micro traumatismos que pueden acarrear complicaciones, especialmente en niños. Se recurre al sondaje ante la imposibilidad de obtener buenos resultados por los métodos directos, o cuando se pretende corroborar un diagnóstico.

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

En pacientes con sonda permanente, la orina se toma por punción aséptica de la sonda, nunca de la bolsa de recogida en sondas de reciente colocación.



Figura 7 Cateterismo o sondaje vesical

5.5.3. Bolsa colectora

La orina de lactantes se recoge en una bolsa de plástico estéril dispuesta para tal fin, que se adosa directamente a los genitales, tras un lavado previo de los mismos y de la zona anal, manteniéndola hasta la micción. En el caso de que la micción no se produzca dentro de los 30 min siguientes a la colocación de la bolsa, debe sustituirse esta después de un nuevo lavado para evitar el sobre crecimiento de la flora cutánea. La recogida se puede facilitar estimulando la micción mediante la ingesta de líquidos o por el reflejo de Pérez (golpeo de los músculos paraespinales, sosteniendo al niño por el abdomen). Es conveniente comprobar la ausencia de restos fecales acompañantes. Las muestras obtenidas por este procedimiento no son de buena calidad para el diagnóstico de Candiduria.



Figura 8 Bolsa Colectora

5.5.4. Punción o aspiración suprapúbica

Cuando la recogida de orina es dificultosa por otro procedimiento, puede realizarse una punción vesical, sobre todo en lactantes, pero es una técnica contraindicada en pacientes con problemas de hemostasia. La vejiga se punciona directamente, después de aseo, antisepsia y anestesia local. Las complicaciones que puede presentar son leves y se traducen en hematuria y hematomas. En este tipo de muestra cualquier hallazgo microbiológico tiene indudable valor.



Figura 9 Punción o aspiración suprapúbica

5.6. Examen directo

Debido a la presencia normal de este agente en el organismo, el diagnóstico debe estructurarse conjuntamente con las manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento. El cultivo, por sí solo, únicamente nos informa de la existencia de levaduras, pero no diferencia la colonización de la infección. Por tanto en el laboratorio de Parasitología y Micología la observación de levaduras en el examen directo fue imprescindible en nuestro estudio para establecer el diagnóstico de certeza.

La recolección de la muestra de orina se tomó en la mayoría de los casos mediante bolsa colectora o mediante cateterismo dada la condición del paciente y por ser pediátrico.

Para cada muestra de paciente fue necesario un volumen de 10 ml aunado a que con esta cantidad también se realiza el cultivo. Desde que se recibe la muestra inmediatamente es analizada. (Dentro de los 30 minutos posteriores a su emisión)

Lo primero que se realiza en el laboratorio de Parasitología y Micología del I.N.P. para la realización del examen directo es quemar con el asa caliente y hacer un pequeño orificio a la bolsa en que comúnmente

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

llegan las muestras, después se toma una cantidad de muestra aproximada de 7 ml y se llena con ayuda de una pipeta Pasteur un tubo de ensaye de 12 x 75 y se tapa con parafilm para evitar derrames de la muestra, cabe mencionar que todo esto se realiza en condiciones de asepsia con el mechero encendido; después se prosigue a centrifugar el tubo durante 10 minutos a 2500 rpm(1000g) al terminar el sobrenadante se deshecha y el botón se pasa a un portaobjetos ayudados de una pipeta Pasteur, se coloca un cubreobjetos y si existen derrames se limpia con un hisopo.

Después de esto procedemos a observar en un microscopio óptico a 40X si hay presencia de estructuras micóticas como Pseudofilamentos y/o Blastoconidios, se le reporta al médico si estos son abundantes o escasos.

El examen microscópico directo de una muestra de orina correctamente tomada es el medio más simple y rápido de detectar una infección fúngica de vías urinarias. Cuando los elementos fúngicos están presentes en número suficiente se puede establecer una orientación diagnóstica presuntiva, en ocasiones definitiva, y en pocos minutos informar al médico, lo cual permitirá la instauración temprana de una terapia antifúngica, siendo éste uno de los factores esenciales en el pronóstico de las micosis en los pacientes inmunocomprometidos.

Las limitaciones y los problemas del examen microscópico también deben tenerse en cuenta son:

- 1.- Un examen directo negativo nunca descarta una infección fúngica.
- 2.-Depende de cómo se haya tomado la muestra, tipo de paciente, tiempo de recolección y experiencia del observador.
- 3.- El examen microscópico puede originar falsos positivos al confundirse ciertas estructuras con elementos fúngicos
Estos posibles errores pueden minimizarse con exámenes consecutivos o con la experiencia del observador.
- 4.- El examen microscópico debe realizarse, al menos, en todas las muestras con alta sospecha de micosis; aunque lo ideal sería realizarlo siempre que fuese posible.
- 5.- Posee una relativamente baja sensibilidad diagnóstica.
- 6.- En la mayoría de los casos, no es posible identificar la especie fúngica.
- 7.- No permite la realización de estudios de sensibilidad a los antifúngicos.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

El examen microscópico directo permite obtener información respecto a la presencia de hongos y su abundancia, observar algunos detalles de su morfología y disposición, e incluso peculiaridades de conidiogénesis, además de precisar la citología del material observado. Este examen sirve de pauta para el uso de técnicas complementarias de cultivo y evita, muchas veces, incurrir en errores graves. ⁽²²⁾

El examen directo microscópico de la orina se realiza, generalmente, a partir del sedimento obtenido por centrifugación a 2.500 rpm (1000g) de unos 10 ml consiste en tener la muestra centrifugada y observar el sedimento en busca de estructuras micóticas de orina, previamente homogeneizada, durante 5-10 min.

El examen en fresco del sedimento urinario permite apreciar sus componentes celulares (hematíes, leucocitos, células epiteliales) así como la presencia de cristales, sales amorfas, cilindros y microorganismos en el caso de levaduras muestran su típica forma ovoide se pueden observar pseudofilamentos y/o blastoconidios de *Candida* en orina centrifugada, como forma diagnóstica de infección urinaria, se ha reportado con poca frecuencia en la literatura, sin embargo en México en la NOM-026-SSA2-1998, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales ,aparece como un factor de suma importancia en el diagnóstico de infección de vías urinarias, nos menciona que con el hecho de encontrar pseudofilamentos en la orina ya se puede considerar que el paciente refiera una infección de vías urinarias sin embargo esto aún es incierto ya que otros autores consideran que para que el paciente presente una infección de vías urinarias debe presentar una serie de sintomatologías. El otro método que acompaña a él examen directo el cual ya se mencionó y se debe de realizar siempre es el cultivo de orina el cual es muy importante para determinar si se trata de Candiduria o Bacteriuria o ambas. ⁽²²⁾

La presencia de pseudomicelio y/o blastoconidios de *Candida* en orina centrifugada, como forma diagnóstica de infección urinaria, se ha reportado con poca frecuencia en la literatura, sin embargo en México en la NOM-026-SSA2-1998, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales ,la presencia de estas estructuras en el examen directo es un factor de suma importancia en el diagnóstico de infección de vías urinarias ya que su presencia instituye el diagnóstico de infección urinaria por este

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

microorganismo. En el diagnóstico de infección de vías urinarias por *Candida*, se han emitido diferentes criterios.

Entre los más importantes se encuentra el conteo de unidades formadoras de colonias (UFC) de *Candida* en el urocultivo para considerar que existe infección urinaria por *Candida*, los conteos significativos para considerar infección urinaria micótica, son aquellos en los que se reportan $\geq 10,000$ UFC/ml en orina obtenida mediante catéter uretral.

Sin embargo en otros estudios publicados se ha considerado que existe infección de vías urinarias por *Candida* cuando se notifican más de 1 000 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro en orina obtenida en condiciones de esterilidad mediante punción suprapúbica, o más de 10 000 unidades formadoras de colonias por mililitro cuando se obtienen por cateterización uretral.

En el caso de que el paciente presente bolas fúngicas ocasionadas por *Cándida albicans* el conteo de colonias suele ser negativo por lo que el estudio pertinente cuando se llega a sospechar de este microorganismo tendría que ser una ecosonografía la cual nos permitiría observar si el paciente o no presenta bolas fúngicas, y descartarla. ⁽⁵⁾⁽⁵¹⁾

5.7. Cultivo de orina en busca de levaduras

El urocultivo convencional sigue constituyendo el método idóneo para el estudio de la infección del tracto urinario, permitiendo diferenciar cualitativa y cuantitativamente una contaminación microbiana accidental de una Candiduria significativa. ⁽¹⁴⁾

En el medio Agar Sabouraud las colonias de levaduras suelen ser completas, ligeramente abombadas o planas, de consistencia mantecosa, lisa o rugosa, con olor dulzón agradable, volviéndose más pastosas a medida que la colonia envejece. Por lo general, las colonias de levaduras no desarrollan micelio aéreo, aunque en ocasiones pueden aparecer prolongaciones aracniformes en la periferia de las colonias.

En el laboratorio de Parasitología y Micología del I.N.P. la realización del urocultivo es una parte esencial que acompaña al examen directo.

Después que se recibe la orina en el laboratorio la muestra de orina se procesa rápidamente y lo primero que se realiza es el homogenizado de la muestra, después se le hace un pequeño orificio a la bolsa en la cual viene contenida y se extrae la orina con ayuda de una pipeta Pasteur

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

cuidando de no tocar las paredes de la bolsa y se pasan aproximadamente 2 ml de orina a un tubo de 22x175 de agar Sabouraud y otros 2 ml de orina a otro tubo con Agar Sabouraud con cloranfenicol, después con la ayuda de una asa calibrada de 10 μ L tomamos orina e inoculamos mediante estría por agotamiento 2 cajas Petri una con Agar Sabouraud y otra con Agar Sabouraud con cloranfenicol y se incuban a 28 ° C durante una semana, en caso de que haya crecimiento se iniciaría la etapa de identificación de la levadura.

Para resumir la utilidad del urocultivo y no con menor importancia comparado con el examen directo es la de realizar el conteo de colonias, cada vez que se tiene la presencia de Candida en la orina el primer problema a resolver es determinar si se trata de una colonización o una invasión tisular. Esto no es muy fácil de establecer sin embargo la presencia de levaduras en la orina no siempre es indicativa de infección, pues depende de la concentración y de la especie implicada, teniendo en cuenta la facilidad con que la orina se puede contaminar en el acto de la micción.

Las diversas especies de Candida crecen en los medios de cultivo convencionales (agar Sabouraud, gelosa sangre, infusión de cerebro-corazón y extracto de levadura). Es importante considerar que Candida albicans crece en los medios de mycosel; sin embargo, otras especies son inhibidas por la ciclohexamida (Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida krusei, y Candida zeylanoides), por lo cual es recomendable sembrar a la vez en medio Sabouraud. Candida sp crece rápidamente a 37°C en un periodo de 24 a 48 horas después de las cuales es posible observar las características de las colonias, las cuales son similares en la gran mayoría de medios de cultivo; son colonias blancas hasta amarillentas, húmedas, limitadas, opacas, algunas veces se observan lisas y otras rugosas y en ocasiones es posible observar sumergido dentro del agar el pseudomicelio. Son útiles los medios selectivos para este género como el medio Biggy (Nickerson), que contiene gran cantidad de citratos eliminan la flora bacteriana y los sulfitos, al ser reducidos a sulfuros provocan que las colonias adquieran una coloración café claro u oscuro, lo que permite distinguir las de otros hongos levaduriformes. En la actualidad se utilizan medios de cultivo que permiten hacer una identificación de primo aislamiento de algunas especies; ejemplos de esto son el Candiselect® y el CHROMagar® los cuales se detallaran un poco más adelante. El hecho

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

de que tengamos un cultivo positivo no es un indicador forzoso de una Candidosis, ya que hay que recordar que esta levadura es parte de la microbiota habitual de ciertas zonas del cuerpo, es por esto que la correlación de los aspectos clínicos y morfológicos es muy importante.

En caso de investigar específicamente una Candiduria, se adiciona una placa de un medio cromogénico que permita la identificación presuntiva de las colonias.⁽³²⁾ Para facilitar el recuento de colonias, la orina previamente homogeneizada se siembra con un asa calibrada de 0,01 ml (10 μ l) ó 0,001 ml (1 μ l) de capacidad, o bien, cuando se sospecha una Candiduria intensa, se parte de diluciones de la orina en solución salina estéril (1/10, 1/100), las cuales se inoculan a razón de 0,1 ml por placa.⁽¹⁶⁾ Después de la inoculación de las muestras en los medios de cultivo, las placas deben incubarse lo más pronto posible, pues el retraso limita la capacidad de crecimiento de algunos microorganismos lábiles y favorece el desarrollo de contaminantes. Aunque la mayoría de las levaduras crecen óptimamente a temperatura ambiente (25-30 °C), los cultivos de muestras genitourinarias se incuban, habitualmente, en estufa a 35-37 °C, en atmósfera aerobia y durante 18-24 h, antes de proceder al examen de las colonias. La incubación se puede prolongar hasta 48 h para asegurar un cultivo negativo, manteniendo los medios micológicos a 28^a C durante esta segunda incubación. Hay veces en que es necesario alargar más la incubación ya que el paciente puede estar bajo tratamiento antimicótico y la levadura puede tardar más tiempo en crecer pero generalmente las levaduras crecen habitualmente bien a las 48 h, tanto en los medios generales como en los específicos.⁽¹⁴⁾

5.8. Conteo de Colonias.-

En la Candiduria, es preciso realizar el recuento de las colonias crecidas, de acuerdo con el volumen de orina sembrado, para calcular el número de colonias por mililitro (expresado en UFC/ml).

La presencia de levaduras en la orina no siempre es indicativa de infección, pues depende de la concentración y de la especie implicada, teniendo

En cuenta la facilidad con que la orina se puede contaminar en el acto de la micción. El análisis microbiológico debe suministrar, por tanto, información cuantitativa y cualitativa para poder valorar correctamente los resultados del mismo.⁽¹⁴⁾

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Para facilitar el recuento de colonias, la orina previamente homogeneizada se siembra con un asa calibrada de 0,01 ml (10 μ l), o bien, cuando se sospecha una Candiduria intensa, se parte de diluciones de la orina en solución salina estéril (1/10, 1/100), las cuales se inoculan a razón de 0,1 ml por placa⁽⁵³⁾, Después de la inoculación de las muestras en los medios de cultivo, las placas deben incubarse lo más pronto posible, pues el retraso limita la capacidad de crecimiento de algunos microorganismos lábiles y favorece el desarrollo de contaminantes. Aunque la mayoría de las levaduras crecen óptimamente a temperatura ambiente (25-30°C), los cultivos de muestras genitourinarias se incuban, habitualmente, en estufa a 35-37 °C, en atmósfera aerobia y durante 18-24 h, antes de proceder al examen de las colonias. La incubación se puede prolongar hasta 48 h para asegurar un cultivo negativo, manteniendo los medios micológicos a temperatura ambiente durante esta segunda incubación. No procede alargar más la incubación ya que las levaduras crecen habitualmente bien a las 48 h, tanto en los medios generales como en los específicos.⁽³³⁾

En general la utilidad del urocultivo es la de realizar el conteo de colonias, cada vez que se tiene la presencia de Candida en la orina el primer problema a resolver es determinar si se trata de una colonización o una invasión tisular. Esto no es muy fácil de establecer sin embargo la presencia de levaduras en la orina no siempre es indicativa de infección, pues depende de la concentración y de la especie implicada, teniendo en cuenta la facilidad con que la orina se puede contaminar en el acto de la micción.

En la Candiduria, es preciso realizar el recuento de las colonias crecidas, de acuerdo con el volumen de orina sembrado, para calcular el número de colonias por mililitro (expresado en UFC/ml).

La presencia de levaduras en la orina no siempre es indicativa de infección, pues depende de la concentración y de la especie implicada, teniendo

en cuenta la facilidad con que la orina se puede contaminar en el acto de la micción. El análisis microbiológico debe suministrar, por tanto, información cuantitativa y cualitativa para poder valorar correctamente los resultados del mismo.

El número de colonias y la identificación de las especies implicadas, permiten establecer el significado clínico de la Candiduria. En los medios de cultivo bacterianos, las colonias de levaduras son pequeñas, blanquecinas, pudiéndose confundir con las colonias bacterianas, por lo

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

que es necesaria la observación microscópica para su diferenciación. En agar Sabouraud, las colonias de levaduras tienen apariencia cremosa, pueden ser lisas o rugosas, de color blanco y raramente pigmentado. Una vez comprobado el crecimiento de levaduras, debe procederse a la identificación de la especie causal. ⁽³³⁾

En la infección fúngica del tracto urinario, el valor del recuento de colonias en la orina no está bien establecido. Se acepta, en general, que un recuento de más de 10.000 UFC/ml es indicativo de infección urinaria o consecuencia de una candidiasis diseminada y que un recuento de colonias inferior a esta cifra suele ser producto de contaminación del tracto urinario inferior, no siendo significativo de infección y así lo determinamos en el laboratorio de Parasitología y Micología del I.N.P. Sin embargo, algunos autores sugieren que ha de valorarse cualquier recuento de levaduras en orina como anormal y efectuar nuevos cultivos antes de descartar una infección. En todo caso, es importante valorar un cultivo positivo de acuerdo con las características de cada paciente.

En general, ante un cultivo positivo de orina podemos considerar las siguientes situaciones:

5.8.1. Candiduria inferior a 1.000 UFC/ml:

Se corresponde, generalmente, con ausencia de infección fúngica del tracto urinario, excepto si la orina se ha obtenido mediante punción suprapúbica.

5.8.2. Candiduria entre 1.000 y 10.000 UFC/ml:

Se considera de dudoso significado clínico y puede ser el resultado una simple contaminación en el acto de la micción, sobre todo si el cultivo contiene flora mixta. Pero no debe olvidarse, sin embargo, que todas las infecciones atraviesan este estado al iniciarse o al retroceder en intensidad, por lo que algunos autores consideran como indicativa de infección activa una Candiduria superior a 1.000 UFC/ml. En ciertos pacientes (niños, diabéticos, cateterizados) un recuento bajo puede ser valorable, aunque conviene confirmar el resultado del cultivo con el estudio de otra muestra.

5.8.3. Candiduria entre 10.000 y 50.000 UFC/ml:

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

Sugiere la existencia de infección del tracto urinario. La presencia de leucocitos en el sedimento urinario y la sintomatología del paciente pueden ayudar a valorar la Candiduria. En caso de cultivo mixto de levaduras o cultivo asociado a bacterias, debe pensarse en una posible contaminación.

5.8.4. Candiduria superior a 50.000 UFC/ml:

Es indicativa de infección. Las infecciones mixtas (levadura-bacteria) son raras y, generalmente, resultado de una mala toma de la muestra, salvo en pacientes con catéteres permanentes o anomalías anatómicas.

En artículos recientes publicados es indicado que la definición exacta de una infección de vías urinarias ocasionadas por levaduras exige no solo la presencia de microorganismos en las vías urinarias, sino también su cuantificación en al menos 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de orina ⁽²⁾. Sin embargo, en estudios recientes (3-6) se ha establecido que un tercio o más de los pacientes, mayoritariamente mujeres sintomáticas, tiene conteos de UFC por debajo de este nivel y presentan ITU. El sexo es otro factor involucrado ya que en los hombres se tienen menor probabilidad de contaminación sintomática y se considera como sugerente de infección una cifra de 10³ UFC/ml ⁽⁷⁾. El diagnóstico de Candiduria significativa en pacientes cateterizados se hace con valores de 10² UFC/ml ⁽⁸⁾, cabe mencionar que el estudio que realizamos fue en pacientes pediátricos, por lo que los valores podrían variar, otra referencia en la que encontramos una interpretación del conteo de colonias con respecto a la manera de recolección de la muestra fue en la revista Iberoamericana de Micología en la cual se publica un artículo en el que marca la relación siguiente. ⁽³³⁾

Interpretación de la presencia de levaduras en un cultivo de orina.			
Recuento de colonias (UFC/ml)	Características del cultivo	Método de recolección	Interpretación clínica
0			Ausencia de infección
< 1.000	Cultivo puro	Cualquiera Micción directa Cateterismo Punción suprapúbica	Ausencia de infección Ausencia de infección Infección
1.000 - 10.000	Cultivo puro Cultivo mixto	Cualquiera Micción directa Cateterismo	Posible infección Contaminación Repetir cultivo
> 10.000	Cultivo puro Cultivo mixto	Cualquiera	Infección Repetir cultivo

Figura 10 Interpretación de la presencia de levaduras en un cultivo

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

El examen directo y el urocultivo constituyen las actitudes diagnósticas más rentables, aunque durante la toma de muestra puede haber muchos errores cometidos y esto nos puede afectar en la toma de decisiones al respecto de si se trata o no de una infección de vías urinarias.

La contaminación de los cultivos es un factor muy importante y desgraciadamente muy común por lo que es muy importante poner énfasis en el método de obtención de la orina.

El presente trabajo nos da una perspectiva más amplia de la relación que existe entre el examen directo, el conteo de colonias y la infección de vías urinarias ocasionada por *Candida* sp.

5.9. Tipificación de cepas de *Candida* especie *albicans*

La identificación de hongos levaduriformes se basa en el estudio de su macro y micromorfología y en los resultados de pruebas bioquímicas y fisiológicas como auxonograma, sismograma, producción de clamidoconidias, producción de tubos germinativos entre otras ya detalladas, si bien estos métodos son convencionales, significan una serie de etapas que insumen varios días de trabajo para la tipificación de una cepa nosotros en el laboratorio de Parasitología y Micología del I.N.P. utilizamos 2 pruebas que son esenciales para una buena tipificación de la levadura. Estos son el CHROMagar y las pruebas bioquímicas (API test y MICROSCAN).

5.9.1. Medios diferenciales

Existen medios diferenciales con sustratos cromogénicos en los cuales las colonias toman diferentes pigmentaciones como el medio PAGANO y LEVIN con trifeniltetrazolio que se reduce a trifenil formazan, en este medio según su capacidad de reducción, las colonias toman una coloración variable del rojo al rosa pálido. Otro medio cromogénico es el agar Biggy con sulfito de bismuto donde el color de las colonias va de beige o marrón al negro. También hay medios de identificación específica para *Candida albicans* que utilizan azul de anilina. Sin embargo el uso de estos medios no se ha implementado en la rutina en la mayoría de laboratorios debido a que estos medios solo permiten diferenciar algunas especies del género *Candida* y a veces dan resultados falsos positivos o falsos negativos sin embargo el medio diferencial que nos sirve a nosotros como medio de identificación de

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

diferentes especies de *Candida* es el CHROMagar que es un medio cromogénico que se comercializa para la identificación de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*, es muy fácil de preparar y nos da un diagnóstico presuntivo por medio del color de la colonia para identificar de que especie de *Candida* se trata, en la tabla de a continuación encontramos una tabla para el color que genera cada especie de *Candida*.⁽³⁶⁾

Especie	Color	Aspecto
<i>Candida</i>		
<i>C. albicans</i>	Verde esmeralda	Lisas, brillantes
<i>C. glabrata</i>	Rosa oscuro	Lisas, brillantes
<i>C. guilliermondii</i>	Rosa, rosa pálido	Planas, brillantes, borde liso
<i>C. krusei</i>	Rosa	Secas, opacas, rugosas
<i>C. parapsilopsis</i>	Rosa pálido	Lisas, brillantes
<i>C. tropicalis</i>	Azul	Lisas, con borde micelial

Figura 11 Características coloniales de especies de *Candida*

Debido a que este medio es solo para un diagnóstico presuntivo de la especie de *Candida* y que no se puede confiar estrictamente en este método es necesario que este método que utilizamos en el laboratorio vaya acompañado de las pruebas bioquímicas.

5.9.2. Pruebas bioquímicas

Las bioquímicas comprenden una serie de ensayos de asimilación (auxonograma-degradación aeróbica) y fermentación (zimograma-degradación anaeróbica) de carbohidratos para la identificación de levaduras. En el auxonograma, la asimilación del azúcar se detecta por el crecimiento visible y cambio del indicador de color en el medio de cultivo, mientras que en el zimograma, su producto se detecta a través de la producción de gas (hidrógeno y anhídrido carbónico). El auxonograma se trata de un método muy poco utilizado actualmente, debido fundamentalmente a lo laborioso del mismo, por lo que se han comercializado algunos que facilitan la identificación de las levaduras. Se basa en la fermentación (zimograma) y utilización de carbohidratos (auxonograma). Existe un perfil bioquímico que identifica a cada especie del género *Candida*.

Zimograma: Se realiza en medio de cultivo con una proporción de carbohidratos que varía entre 1 y 5% se le agrega un indicador de pH ácido (rojo de fenol), y una campana de fermentación para detectar la producción de gas, esto se incuba a 25°C durante 5 a 15 días, al final de los cuales se hace la lectura de las pruebas mediante el viraje y la formación de gas.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

Prueba de la Xilosa: Todos los aislamientos positivos a la prueba de asimilación de la Xilosa. Una o dos colonias son inoculadas en un tubo conteniendo 2 ml de Xilosa, luego son incubadas por 24 horas. Un cambio de color a rosa es positivo lo cual es característico de *C. albicans*, mientras que si no hay cambio en el color, significa no asimilación del azúcar que es el caso de *C. dubliniensis*.⁽⁵⁾

Auxonograma: Se realiza en medio solido peptonado, ausente de carbohidratos, estos se agregan en forma de penicilindros o sensidiscos, la cepa problema es sembrada previamente y el carbohidrato a investigar se aplica en una solución de 1 a 2% se incuba a 25°C durante 5 a 15 días. El desarrollo de la colonia alrededor del carbohidrato indica una lectura positiva.

Los sistemas automatizados, son pruebas de identificación basados en ensayos de asimilación de carbohidratos y otras reacciones bioquímicas, los cuales se encuentran estandarizados y simplificados en forma de sustratos liofilizados. A diferencia de las pruebas convencionales, que pueden tomar entre 2-20 días, el sistema automatizado permite la identificación de la levadura en un lapso de 24-48 horas y los resultados pueden ser leídos en forma visual o automática a través de un Software. Entre estos sistemas nosotros en el laboratorio de Parasitología y Micología del I.N.P. utilizamos el API test y el MICROSCAN.

5.9.3. API Test

Una ampolla de C Medium y se homogeniza después se inoculan manualmente 135 µl de la suspensión anterior en cada cúpula, después Incubamos a 30 °C. durante 24-48 h pasado este tiempo se observa el crecimiento de las levaduras en comparación con la cúpula 0 (testigo negativo). Una cúpula más turbia que el testigo indica una reacción positiva que debe anotarse en la hoja de resultados. En esta última, los test están separados en grupos de tres y se adjudica a cada uno en caso de positividad un valor diferente, 1 para el primero, 2 para el segundo y 4 para el que ocupa el tercer lugar; sumando cada triplete se obtiene un número de siete cifras que constituye el perfil numérico. La identificación se obtiene con el programa de identificación podíamos ver el resultado y compararlo con el otro método alternativo que es el MICROSCAN.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

La galería API 20 C AUX (Biomerieux) nos resultó una herramienta muy eficaz en la realización de nuestro estudio ya que nos ahorró tiempo aun así se comparó el método con la prueba de identificación rápida de levaduras MICROSCAN para considerar un buen nivel de identificación de especies de Candida.

API test es un método que se compone de 20 cúpulas con sustratos deshidratados que permiten realizar 19 pruebas de asimilación.

Las cúpulas se inoculan con un medio mínimo semisólido y las levaduras sólo se reproducen si son capaces de utilizar el sustrato correspondiente. Permite identificar un total de 34 especies diferentes de las cuales las principales especies de Candida que nos interesan.

La lectura de estas reacciones se hace por comparación con un control de crecimiento y la Identificación se obtiene a partir de un código numérico mediante un catálogo analítico o un programa informático, en nuestro caso se realizó con la ayuda de un programa informático el procedimiento para llenar cada cúpula no es difícil pero requiere ciertos cuidados para que obtuviéramos resultados confiables.

La galería api® 20 C AUX y api® 32C es un sistema para la identificación precisa de las levaduras que se encuentran más frecuentemente. Estas pruebas están constituidas por 20 y 32 cúpulas que contienen sustratos deshidratados y permiten efectuar ensayos de asimilación. Las cúpulas se inoculan con un medio mínimo semi-agar y las levaduras crecen solamente si son capaces de utilizar el sustrato correspondiente.

La interpretación de cada tira se lleva a cabo mediante controles positivos y negativos que la misma tira los tiene, en la cual se hace una comparación en la que se observa turbidez en el caso de que la levadura asimile el sustrato, en el caso de que no asimile el sustrato el resultado será negativo, es decir la lectura de estas reacciones se realiza por comparación con los testigos de crecimiento y la identificación se obtiene con la ayuda del Catálogo Analítico o del software de identificación.⁽²⁹⁾

5.9.4. MICROSCAN

El MICROSCAN es una técnica que nos ayudó a realizar el estudio y que ayuda día a día en el Instituto a tener resultados confiables y rápidos, en general se realiza una suspensión de la levadura sospechosa joven que no sobrepase las 24 horas de haber crecido, se inoculan en pozos y

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

si la levadura es capaz de utilizar el sustrato seguirá creciendo la ventaja de este método es que se puede leer después de 5 horas de haberse inoculado.

Debido a que es un método poco sensible se compara directamente con el API test para poder tener resultados confiables.

Es un panel de identificación rápida de levaduras se utiliza para la identificación rápida de levaduras y especies afines aisladas en muestras clínicas.

Se utilizan pruebas convencionales modificadas y cromogénicas para la identificación de levaduras aisladas en muestras clínicas. El panel para la identificación de levaduras es una placa de microdilución de 96 pocillos que utiliza 27 sustratos deshidratados. Se rehidratan los sustratos con una suspensión concentrada de la levadura en agua esterilizada. Se obtiene la identificación después de una inoculación a 35-35°C durante 4 horas. (30)

Para distinguir cepas de especie albicans de cepas no-albicans habitualmente se sugiere la siguiente secuencia de pruebas

Cultivo.- En agar Sabouraud se desarrollan las diversas especies de Candida en un periodo de 24 a 48 horas, dando colonias limitadas, planas, cremosas, opacas, generalmente lisas aunque algunas veces se presentan rugosas de color blanco y blanco amarillento. (5)

5.9.5. Candiselect®

El medio Candiselect® permite el reconocimiento de Candida albicans (se observan de color azul turquesa), mientras que el resto de las especies crecen de manera similar (se observan de color blanco). (27)

5.9.6. CHROMagar® Candida

El medio CHROMagar® Candida está hecho a base de sales cromógenas lo que permite que las diferentes especies del género Candida formen colonias coloridas al crecer. Candida albicans se torna de un color verde, Candida tropicalis de un color azul metálico, Candida krusei rosa pálido y Candida sp de un color blanco-crema. Este medio tiene una alta especificidad su utilidad radica en que desde el primer aislamiento se puede conocer la especie causante y nos ayuda a reconocer infecciones mixtas. (28)

5.9.7. Filamentación en suero

Se realiza en suero humano o suero glucosado. Se siembra la cepa a investigar en 0.5 ml de suero a 37°C durante 3 horas, en ese momento se realiza una observación del suero en el microscopio. Esta prueba es presuntiva de cepas de especie albicans. Si se forma un tubo germinativo de aproximadamente 5-15 μm de largo, a partir de la célula levaduriformes. Después de este periodo de incubación, todas las especies pueden producir tubos germinativos. ⁽⁵⁾

5.9.8. Producción de pseudomicelio y clamidoconidias

Se realiza en medios pobres en nutrientes y se les agrega un tensoactivo (1%) un ejemplo es el medio de Corn-meal (agar harina de maíz)+ tween 80. En este medio se siembra por estría y se incuba a una temperatura de 25°C durante 72 horas, posteriormente la caja se coloca en la platina del microscopio para la observación. Todas las especies oportunistas del género Candida presentan pseudohifas largas, ramificadas, con cúmulos de blastoconidias; con excepción de Candida glabrata. En el caso específico de cepas especie albicans presentan clamidoconidias terminales o intercalantes que miden entre 10 y 12 μm de diámetro con una doble membrana bien formada. Esta prueba fisiológica es determinante ya que nos permite distinguir cepas especie albicans entre cepas no-albicans. ⁽⁵⁾

5.10. Tratamiento.

Dado la dificultad de definir precisamente el sitio de la Candiduria y si la levadura refleja infección o colonización no es sorprendente que exista controversia con respecto al tratamiento de la Candiduria, sin embargo es importante tomar la decisión si la Candiduria requiere intervención terapéutica ya que se ha visto que en pacientes que tienen catéter urinario, solo con el simple hecho de retirar el catéter urinario puede desaparecer la Candiduria.

El uso de antifúngicos apropiados para tratar la Candiduria puede resultar un poco difícil para el medico ya que la Candiduria no tiene una sintomatología específica y los cuadros clínicos pueden variar, esto es de suma importancia para el paciente ya que si no se le trata con el antimicótico correcto puede afectar más al paciente o la Candiduria puede volverse candidemia y siempre se tienen que tomar en cuenta los factores de riesgo. ^(14,19)

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

La Candiduria no causa candidemia en la mayoría de pacientes al menos que tengan obstrucción del tracto urinario. ⁽¹⁹⁾

El manejo con el antifúngico es eficaz si se alcanzan las concentraciones mínimas inhibitorias suficientes en el tracto urinario, es importante seleccionar de forma empírica el antimicótico hasta que se cuente con el resultado del urocultivo y el antibiograma, un antimicótico con alta eficiencia sobre el agente sospechado muy buena distribución corporal, alta concentración en las vías urinarias y con toxicidad baja. Los objetivos del tratamiento deben ser la obtención de una respuesta rápida y efectiva, prevención de la recurrencia y evitar la aparición de resistencia a los antimicóticos. ⁽¹⁹⁾

La elección del antimicótico, en diversa infecciones, depende de los niveles de concentración plasmática que alcance este para lograr una susceptibilidad, pero en el caso de la ITU, lo importante es la concentración del antimicótico en el parénquima renal, en la capa más profunda de la pared de la vejiga y de la próstata. Por tanto, la excreción, concentración urinaria y la determinación de la actividad del antimicótico en la orina son importantes para la decisión de si su uso se justifica o no en el tratamiento de la Candiduria. ⁽¹⁹⁾

Actualmente hay evidencia disponible que muestra que la discontinuidad en el uso de catéter probablemente resulte en la erradicación de Candiduria en el 40% de los casos.

El tratamiento en pacientes sintomáticos es el fluconazol como antimicótico de elección excepto cuando se aísla *Candida glabrata* o *Candida krusei*.

El tratamiento con fluconazol es de 200mg por día de 7-14 días o con Anfotericina B intravenosa de 0.3-1.0 mg/kg/día, esta ha sido exitosamente usada desde su introducción hace 30 años(34), la terapia corta no es recomendada más bien la terapia por 7-14 días es más probable que sea exitosa⁽³⁴⁾. El fluconazol es potencialmente útil por las altas concentraciones de activo en la orina, es más tolerable y menos probable que se asocia con la resistencia durante la terapia, es aceptada una alternativa segura y efectiva la anfotericina B para el tratamiento de infecciones fuertes por *Candida*.

El tratamiento para Candiduria puede ser guiado por la susceptibilidad in vitro, las cepas aisladas no necesariamente siguen un patrón.

Por ejemplo *Candida albicans* es usualmente susceptible a la mayoría de los agentes, sin embargo la resistencia a azoles a diferentes especies de *Candida* está muy descrita especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

IV MATERIALES Y METODOS DE DIAGNÓSTICO

6.1.1. Material Biológico:

- Orina del paciente (Ver Toma de muestra para una buena identificación)
- Cepas ATCC de levaduras tomadas como controles
- Candida tropicalis ATCC 750
- Candida albicans ATCC 90028
- Candida parapsilosis ATCC 22019
- Candida krusei ATCC 6258.

6.1.2. Medios de cultivo:

- Tubos en pico de flauta:
22 x 175
- Sabouraud
- Sabouraud con cloranfenicol
- Cajas Petri:
-Sabouraud
- Sabouraud con cloranfenicol
- CHROMagar™ Cándida

6.1.3. Material de laboratorio:

- Algodón
- Hisopos
- Cubreobjetos
- Tubos de ensayo de 12 x 75
- Pipetas Pasteur
- Asa curva
- Asa estéril calibrada de 10 microlitros
- Mechero
- Parafilm
- Centrifuga
- Microscopio Óptico

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

- Etanol
- Solución de hipoclorito de sodio al 70%
- Colorantes de Gram
- Colorante Azul de algodón
- Incubadora a 37°C y 28°C

6.1.4. Equipo

- Centrifuga clínica
- Microscopio Óptico
- Incubadora a 37°C y 28°C

6.1.5. Reactivos

- Sabouraud Glucosa
- Cloranfenicol
- Etanol (70%)
- Solución de hipoclorito de sodio al 70%
- Colorantes de Gram
- Colorante Azul Algodón de Lactofenol

6.1.6. Material de identificación:

- KIT API 20C AUX®
- KIT Rapid Yeast Identification Panel MicroScan®

6.2. Metodos

6.2.1. Examen directo y cultivo de muestra

Se recibe la muestra en el laboratorio junto con la solicitud de requisición en la que el médico adscrito indica que se necesitan realizar los exámenes de búsqueda de cultivo de hongos en orina y examen directo .Examen directo para búsqueda de hongos y cultivo.

Se registra en recepción y la muestra con la solicitud se pasa al laboratorio de Micología donde se registra en la bitácora los datos del paciente y se procede a realizar el análisis.

1.- Recepción de la muestra de orina y la solicitud debidamente registrada

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

- 2.- Registro en bitácora de Recepción de Muestras de Micología y se le asigna número micológico, el cual es empleado para la trazabilidad de la muestra.
- 3.- Se identifica la caja y el tubo de medios de cultivo con los datos del paciente así como su número micológico.
- 4.- Frente al mechero encendido homogenizar la muestra de orina. Si viene en bolsa de recolección hacer un orificio en la misma con ayuda de un asa caliente
- 5.- Tomar con el asa calibrada 10 microlitros de muestra teniendo cuidado de no contaminar con la bolsa
- 6.- Sembrar en estría masiva en caja de petri con Sabouraud y cloranfenicol
- 7.- Con ayuda de pipeta Pasteur estéril colocar aproximadamente 1 ml de orina en un tubo de Sabouraud con cloranfenicol
- 8.- Colocar aproximadamente 5 ml de orina en un tubo de 13x100 identificado con el número micológico y se tapa con papel Parafilm.
- 9.- Se procede a centrifugar la muestra a 500g durante 10 minutos para realizar el examen directo del sedimento obtenido
- 10.- Se incuban los medios de cultivo inoculados a 28°C durante mínimo 1 semana y máximo 4 semanas.
- 11.- Una vez centrifugado la muestra se tira el sobrenadante y con ayuda de una pipeta Pasteur se coloca una gota sobre un portaobjetos y se cubre con un cubreobjetos.
- 12.- Se realiza la lectura de la preparación completa a 20X y 40X
- 13.- Se reporta el resultado de la lectura como No se encontraron estructuras micóticas (negativo), presencia de Blastoconidias y/o Pseudohifas.
- 14.- En caso de que se sospeche de una levadura del género Candida se siembra en CHROMagar e incuba a 28°C de 24 a 72 horas.

6.2.2. Identificación de colonias

- 1.- En caso de que haya crecimiento en alguno de los medios de cultivo se procede a hacer un examen directo de la colonia sospechosa.
- 2.- Se hace una resiembra de la colonia sospechosa en 1 tubo de Sabouraud, identificando el tubo con el número micológico y la fecha en la que se realiza la siembra.

6.2.3. MICROSCAN

- 1.-Una vez que se tiene el cultivo joven(no más de 24 h)con el mechero encendido se toma una asada del cultivo joven y se coloca en 3mL de agua destilada estéril.
- 2.- Si hace falta se agrega otra asada de la colonia hasta ajustar a una suspensión de 7-8 en la escala de Mac-Farland ayudándose con la cámara de luz blanca para su correcto ajuste.
- 3.- En ambiente aséptico se abren las puntas estériles y una tira del panel de identificación rápida de levaduras MICROSCAN.
- 4.-Con ayuda de la pipeta automática transferir 50 microlitros de la suspensión anterior en cada uno de los pocillos con los sustratos que nos ayudaran a identificar el género y especie.
- 5.-Despues se mete la placa a la incubadora de 28°C y se incuba durante 4 horas
- 6.- Se agregan los reactivos necesarios y se lee el panel de identificación en el equipo.
- 7.-Se identifica Género y Especie.

6.2.4. API test

- 1.-Una vez que se tiene el cultivo joven(no más de 24 h)con el mechero encendido se toma una asada del cultivo joven y se coloca en una ampolleta 3mL de agua destilada estéril.
- 2.- Se ajusta a una suspensión 2 de Mac Farland ayudándose con la cámara de luz blanca para su correcto ajuste.
- 3.- Se transfieren 100 µL de la suspensión que se realizó en el paso anterior a una ampolleta de C médium.
- 4.- Ser agita bien para esperando que se homogenice bien esta nueva dilución.
- 5.- Se abre con cuidado de no contaminar una tira del paquete API y se procede a inocular cada una de las cúpulas con esta nueva suspensión.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

6.- Esta tira se incuba de 48 a 72 horas.

7.-Pasado el tiempo de incubación se compara cada cúpula donde hubo crecimiento (turbidez) con el control negativo que también se inoculo, pero debido a que en el no hay crecimiento de la levadura, no se observa turbidez.

8.-Los diferentes nutrientes están separados en grupos de tres asignar, en caso de ser positivo, un valor diferente: 1 para el primero, 2 para el segundo y 4 para el que ocupa el tercer lugar.

9.-Sumar cada triplete para obtener un número de siete cifras que constituye el perfil numérico.

10.-Usar el Catálogo Analítico o el Programa Informático de la identificación, suministrado por el fabricante.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

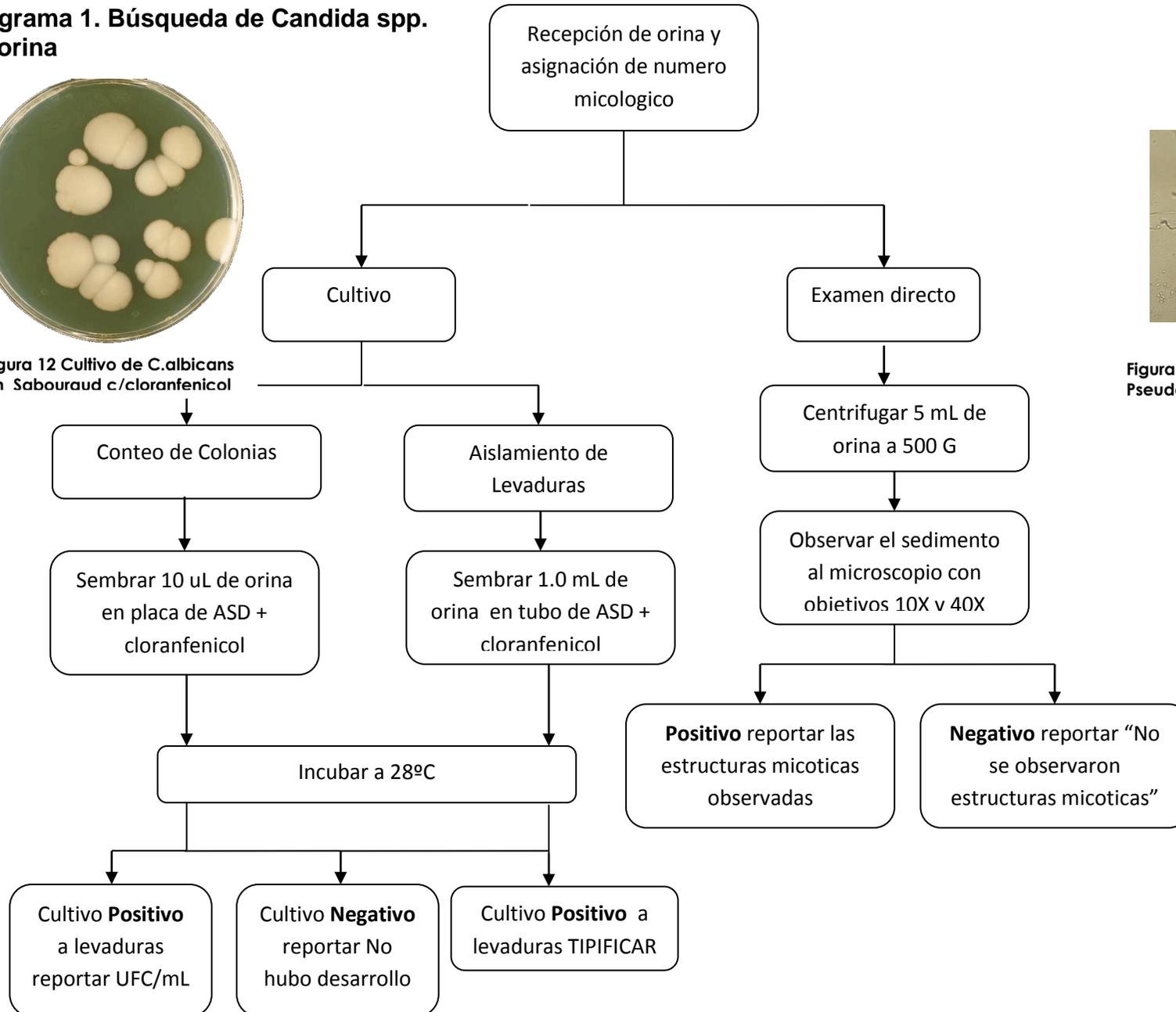
Diagrama 1. Búsqueda de *Candida* spp. en orina



Figura 12 Cultivo de *C. albicans* en Sabouraud c/cloranfenicol



Figura 13 Examen directo Pseudofilamentos y Blastoconidios



6.2.6. Diagrama2. Utilización de Medios Cromogenicos

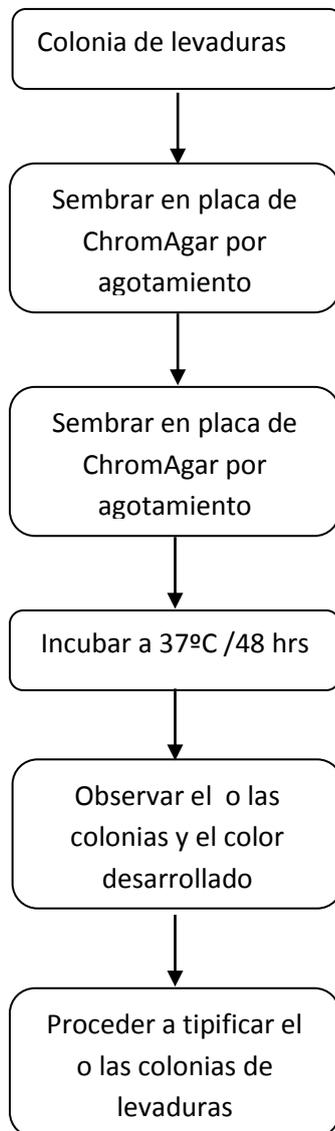
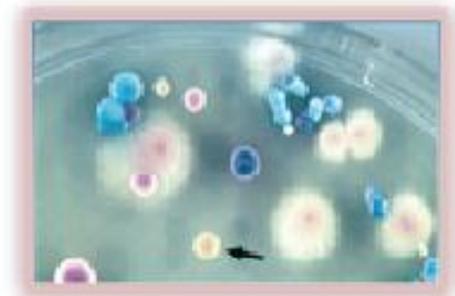


Figura 14 Crecimiento en CHROMAgar
Candida de *C. albicans* verde)
C. tropicalis (azul), *C. krusei* (rosa y rugosa), *C. parapsilosis*
(rosácea-lisa) y *Prototheca wickerhamii*
(crema, flecha).



6.2.7. Diagrama 3. Tipificación con MicroScan

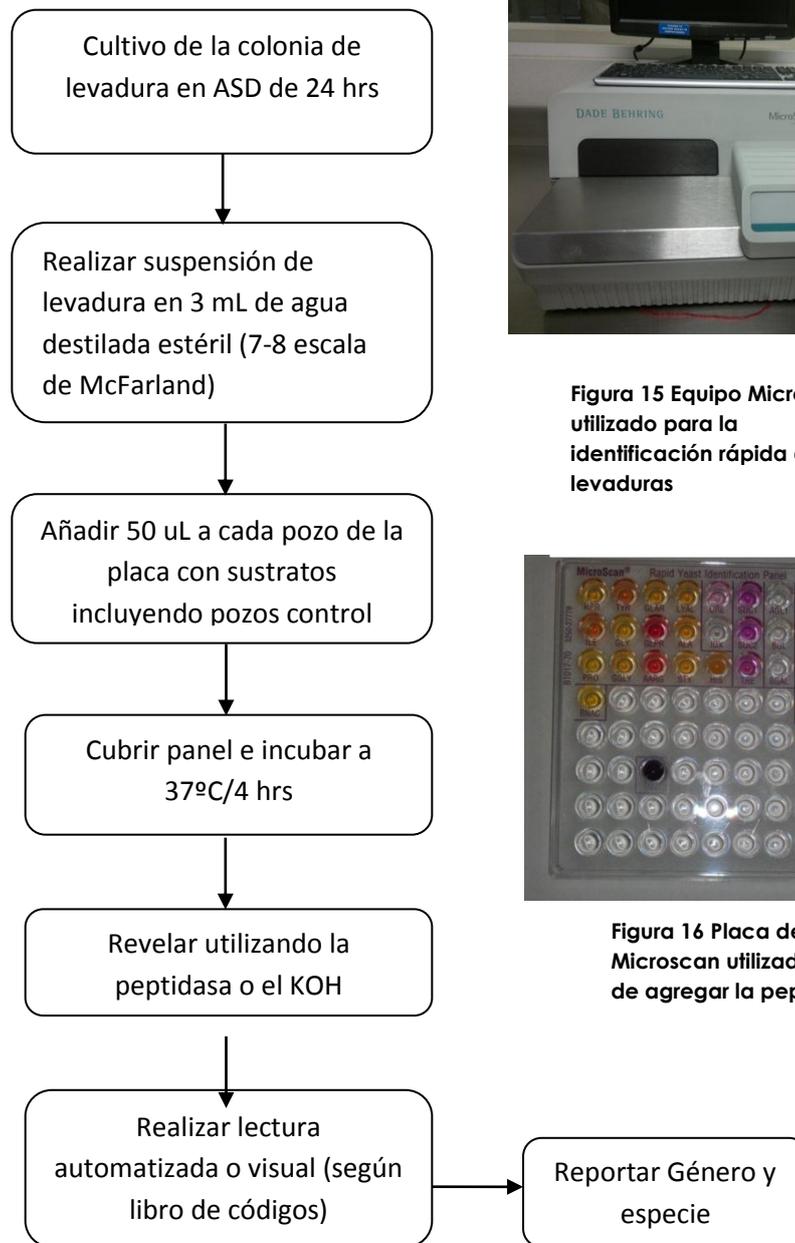


Figura 15 Equipo Microscan utilizado para la identificación rápida de levaduras



Figura 16 Placa de Microscan utilizada despues de agregar la peptidasa

6.2.8. Diagrama 4. Tipificación con API 20

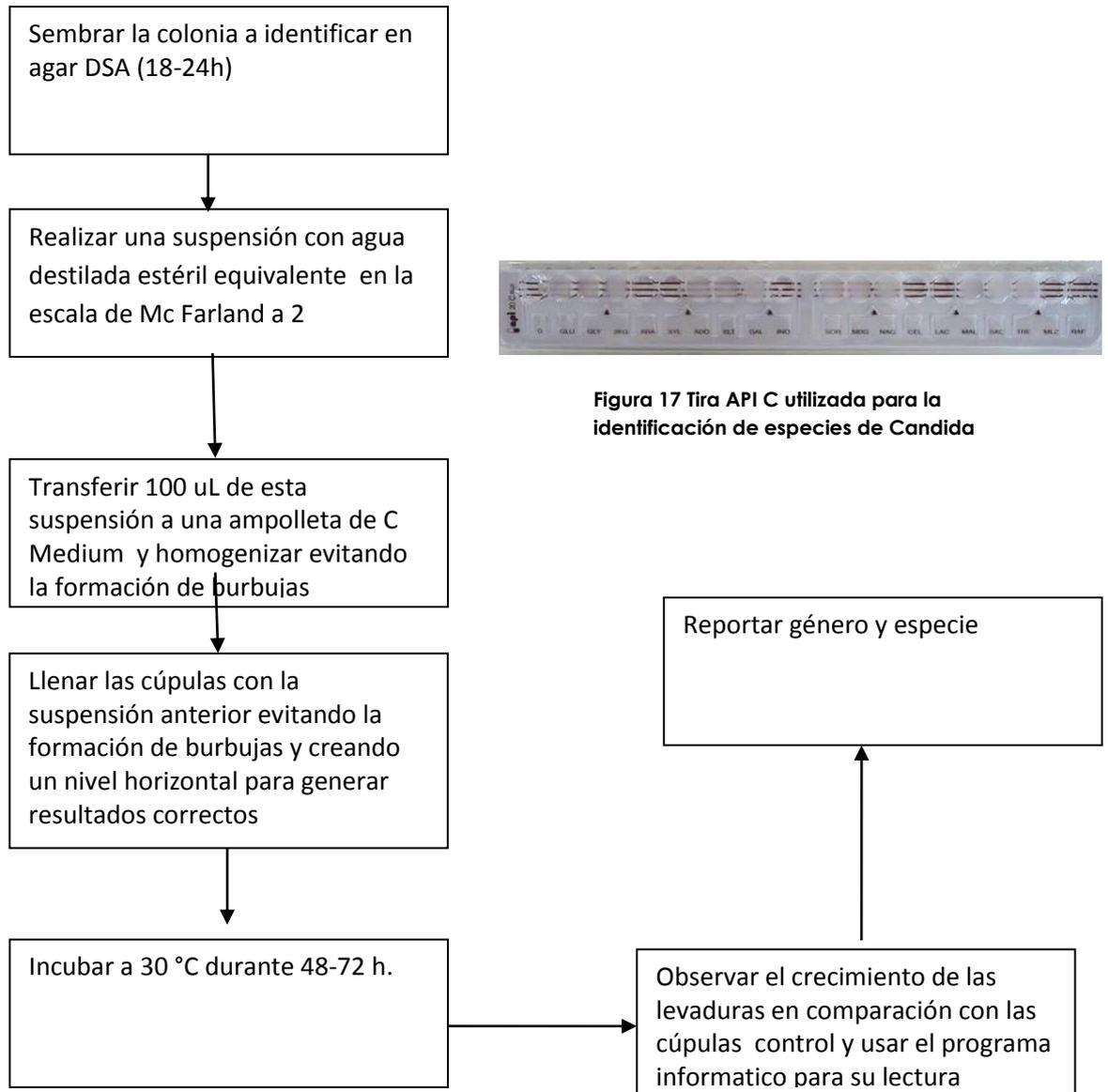
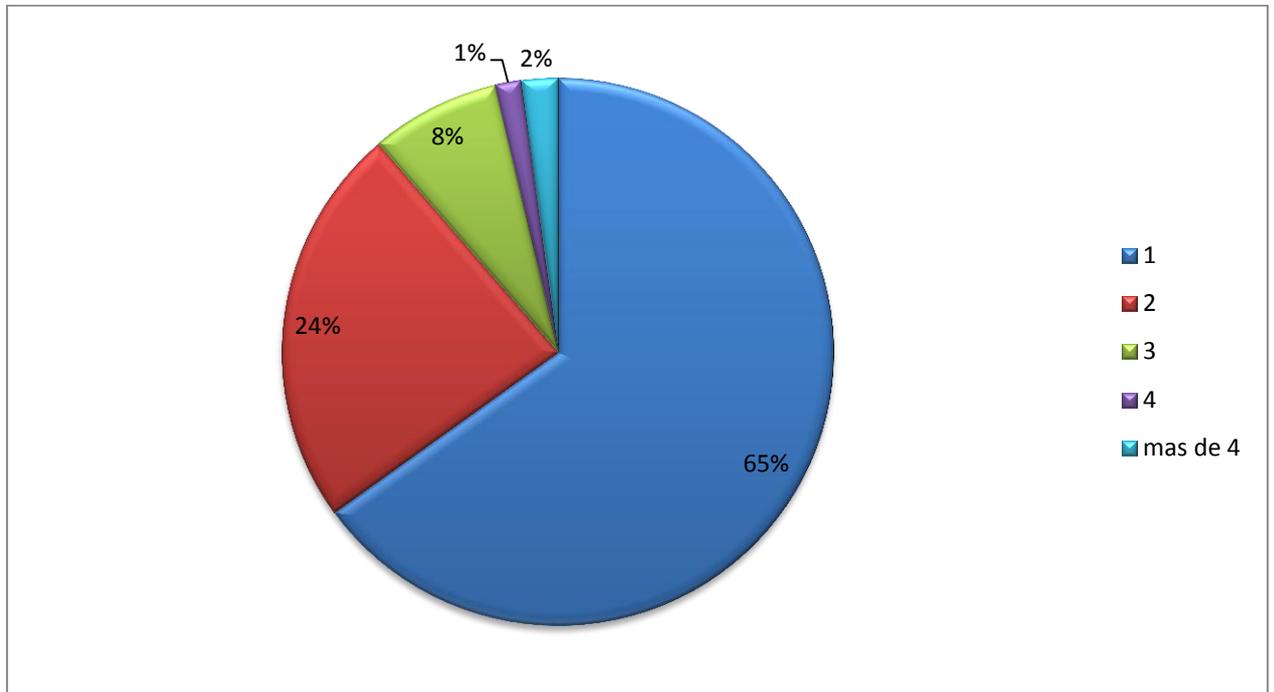


Figura 17 Tira API C utilizada para la identificación de especies de Candida

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

VII RESULTADOS

7.1. GRAFICA 1 No DE ORINAS PROCESADAS POR PACIENTES EN EL LABORATORIO DE PARASITOLOGIA Y MICOLOGIA

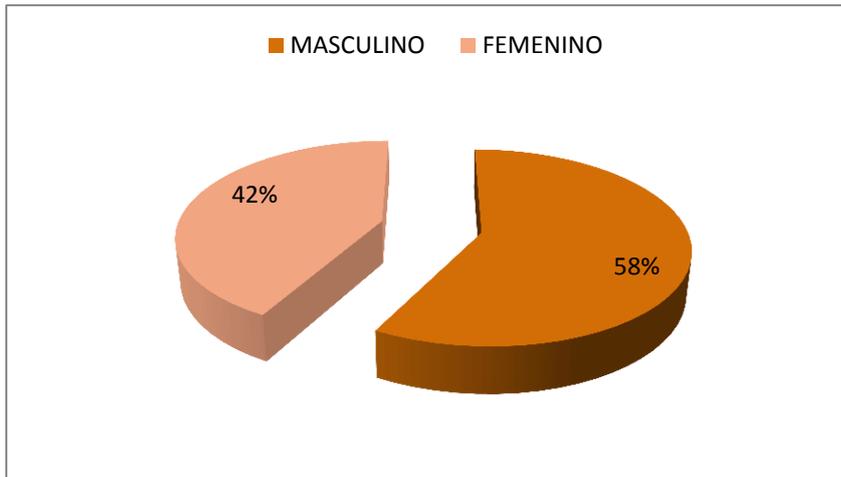


La grafica representa el porcentaje de orinas positivas recibidas en el laboratorio por paciente, de un total de 329 muestras de orina de las cuales habían enviado 2,3,4 o más de 4 orinas, solo se consideraron las orinas del mismo paciente con no más de 2 semanas de diferencia.

7.1.1. TABLA 1 ORINAS RECIBIDAS EN EL LABORATORIO

No de orinas recibidas	% de orinas recibidas	Orinas Recibidas
1	65	214
2	24	78
3	8	25
4	1	5
mas de 4	2	7
Total	100	329

7.2. GRAFICA 2 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CANDIDURIA POR SEXO



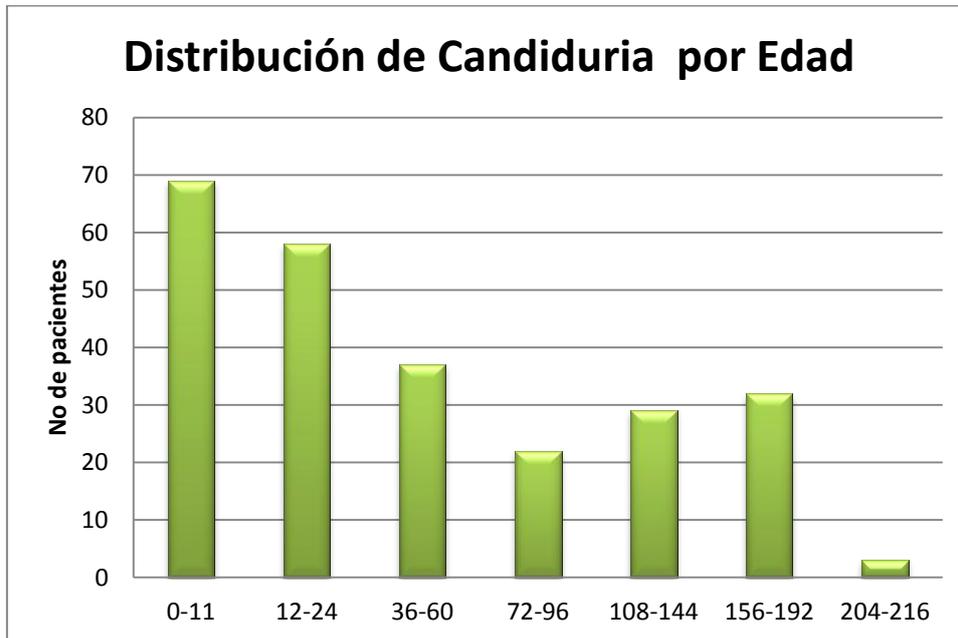
La grafica mostrada representa la incidencia de género de niños, en el cual se presentó en estudio con más orinas positivas para el análisis. Se realizó esto para poder evaluar que genero representaba el porcentaje más alto en el hospital y poder analizar más a fondo esta incidencia.

7.2.1 TABLA 2 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CANDIDURIA POR SEXO

MASCULINO FEMENINO TOTAL

139	111	250
-----	-----	-----

7.3. GRAFICA 3 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CANDIDURA POR EDAD

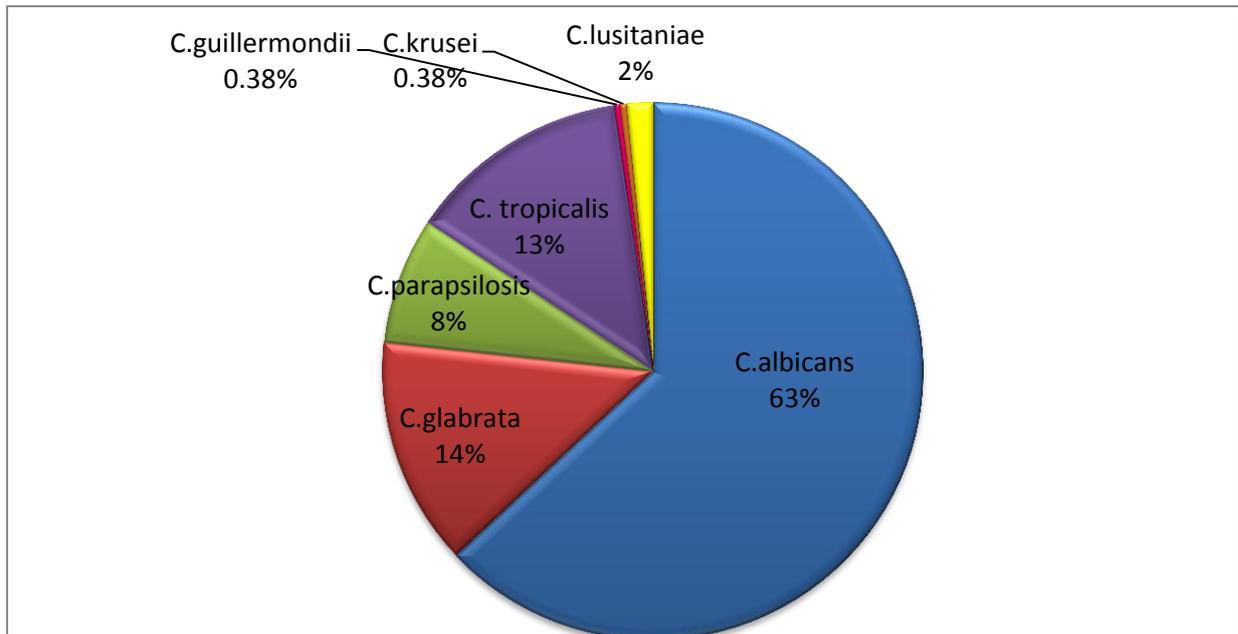


La grafica anterior representa la edad en la cual el paciente presento mayor frecuencia de Candiduria, se tomaron pacientes neonatos hasta pacientes con 17 años de edad, se representa en meses de edad para poder tener una perspectiva más amplia de las edades en los cuales la Candiduria estaba presente en los niños, así mismo poder relacionar en la gráfica pacientes menores de un año de edad.

7.3.1. TABLA 3 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CANDIDURA POR EDAD

Meses	Pacientes
0-11	69
12-24	58
36-60	37
72-96	22
108-144	29
156-192	32
204-216	3

7.5. GRAFICA 5 ESPECIES DEL GÉNERO CANDIDA EN PACIENTES CON CANDIDURIA

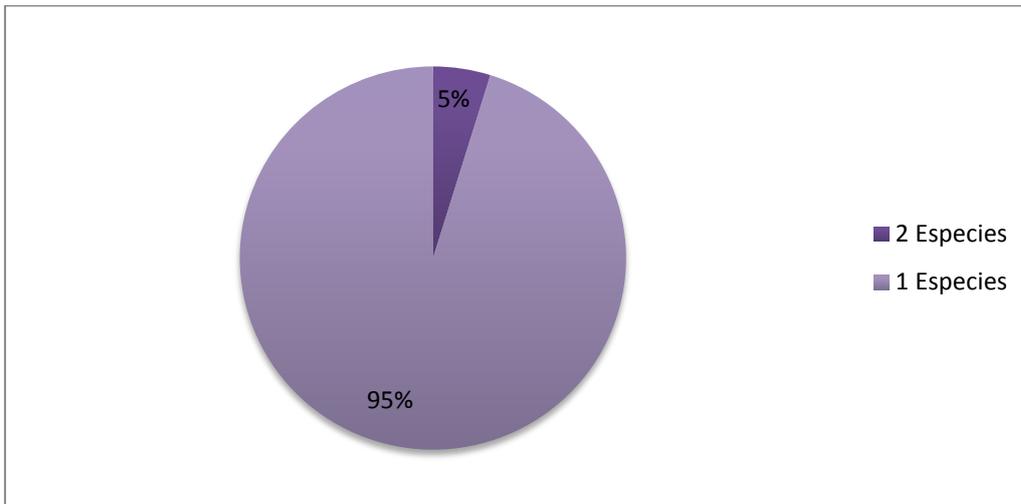


La grafica anterior representa las especie del genero Cándida las cual se observó con mayor frecuencia en orinas positivas, dentro de las cuales se pueden observar C.albicans, C.glabrata,C.parapsilosi, C.tropicalis,C.lusitaniae, C.krusei y C.guilliermondii

7.5.1. TABLA 5 ESPECIES DEL GÉNERO CANDIDA ENCONTRANDAS EN ORINA

Especie de Candida	Número	%
C.albicans	165	63
C.glabrata	36	14
C.párapsilosis	20	8
C.tropicalis	35	13
C.guilliermondii	1	0.4
C.krusei	1	0.4
C.lusitaniae	4	1.5

7.6. GRAFICA 6 FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE 1 ESPECIE VS 2 ESPECIES DEL GÉNERO CANDIDA



En varias de las muestras se lograba aislar más de 2 especies de Cándida por muestra, el resultado de eso es observado en la gráfica, que aunque nos muestra que el 95% de las muestras se aisló 1 especie de Cándida el 5 % de la población estudiada se aislaron 2 especies.

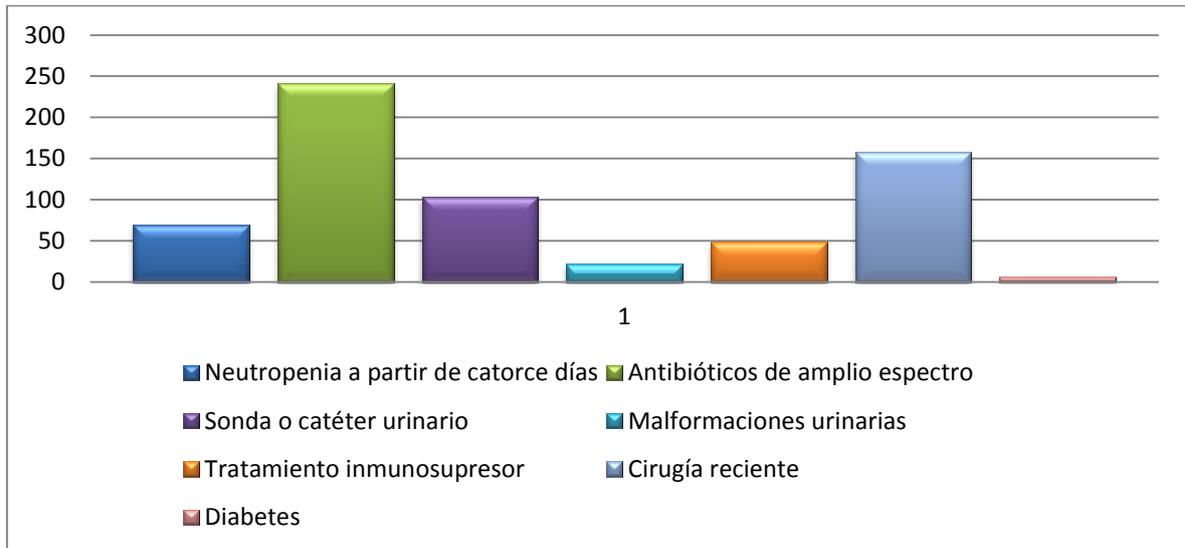
7.6.1. TABLA 6 FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE 2 ESPECIES

Candida	No
C.albicans y C. glabrata	6
C.albicans y C. tropicalis	4
Candida albicans y Candida parapsilosis	1
Candida tropicalis y Candida glabrata	1

7.6.2. TABLA 7 % DE AISLAMIENTO DE ESPECIES DE CANDIDA AISLADAS

1 Especie aislada	95.2%
2 Especies aisladas	4.8%

7.7. GRAFICA 7 TIPO DE FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CANDIDURIA



Se revisaron en el expediente clínico del paciente los diferentes factores de riesgo, en el momento de la toma de muestra, que pudieran haber estado asociados con una ITU ocasionada por *Cándida spp.* La grafica 7 representa la frecuencia de factores de riesgo asociados a Candiduria, el factor de riesgo más comúnmente asociado a Candiduria es el uso de antibióticos de amplio espectro.

7.7.1. TABLA 8 TIPO DE FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CANDIDURIA

Factores de Riesgo	No de pacientes
Neutropenia a partir de catorce días	70
Antibióticos de Amplio Espectro	242
Sonda o Cateter urinario	104
malformaciones urinarias	22
Tratamiento inmunosupresor	49
Cirugía Reciente	158
Diabetes	6

7.8. GRAFICA 8 SIGNOS Y SINTOMAS PRESENTADOS EN PACIENTES CON CANDIDURIA

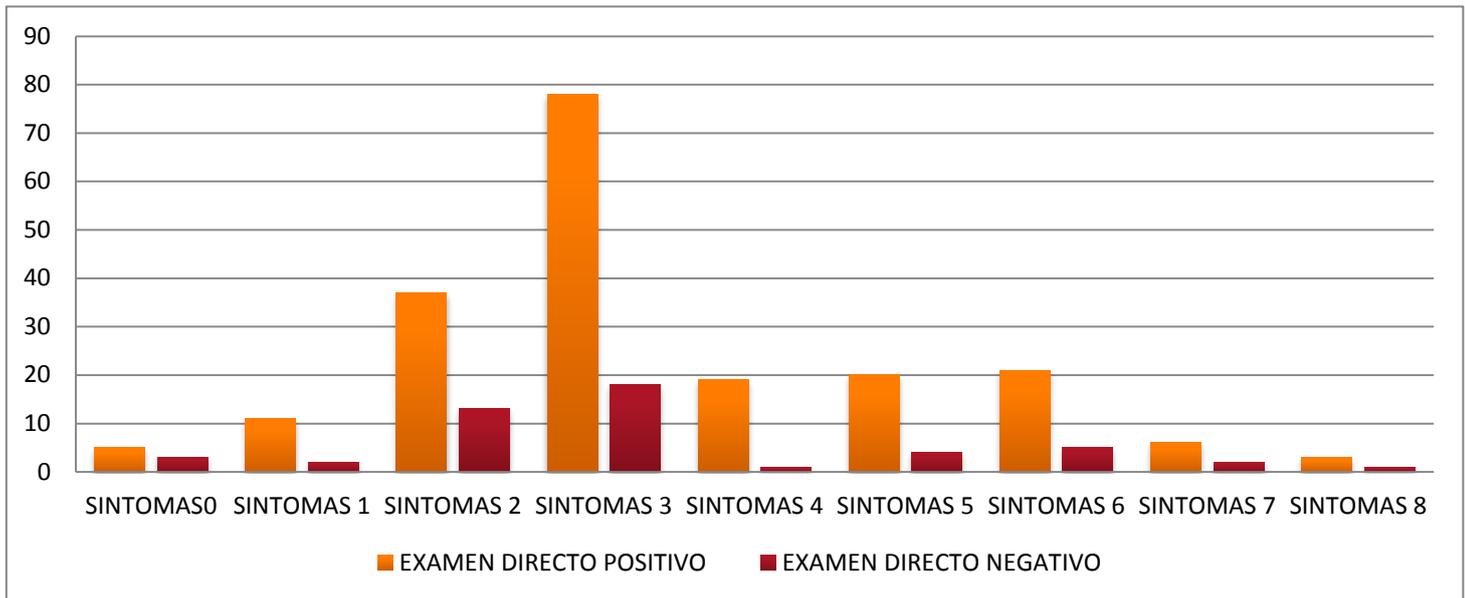


Se revisaron en el expediente clínico del paciente la diferente sintomatología que estaba presentando el paciente, en el momento de la toma de muestra, que pudieran haber estado asociados con una ITU ocasionada por *Cándida spp.* La grafica representa los signos y síntomas presentados en pacientes con Candiduria. Los signos y síntomas que están más comúnmente asociados a Candiduria en este estudio son Fiebre o distermia, Calosfrío y Orina Turbia.

7.8.1. TABLA 9 SIGNOS Y SINTOMAS PRESENTADOS EN PACIENTES CON CANDIDURIA

Sin Sintomas	Dolor en flancos	Percusión dolorosa en el angulo costovertebral	Dolor suprapubico	Disuria	Sensación de quemadura al orinar	Urgencia miccional	Polaquiuria	Calosfrío	Fiebre o distermia	Orina turbia
8	68	64	75	19	2	7	9	213	225	165

7.9. GRAFICA 9 No DE SINTOMAS VS EXAMEN DIRECTO

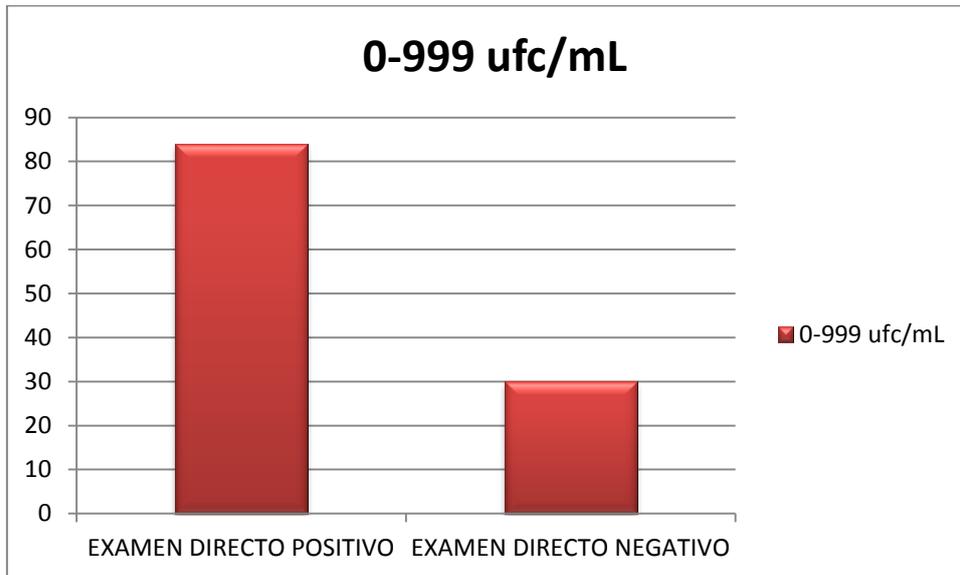


Se hizo una relación del examen directo comparado con la sintomatología del paciente,, la gráfica representa que la mayoría de los pacientes(78 pacientes), presentaron 3 síntomas asociados a una ITU con al menos un examen directo positivo, a su vez esto también se relacionó con un examen directo negativo en la que el paciente pudo o no haber estado presentando una ITU.

7.9.1 TABLA 10 EXAMEN DIRECTO VS No DE SINTOMAS

	SINTOMAS 0	SINTOMAS 1	SINTOMAS 2	SINTOMAS 3	SINTOMAS 4	SINTOMAS 5	SINTOMAS 6	SINTOMAS 7	SINTOMAS 8
EXAMEN DIRECTO POSITIVO	5	11	37	78	19	20	21	6	3
EXAMEN DIRECTO NEGATIVO	3	2	13	18	1	4	5	2	1

7.10. GRAFICA10 CONTEO COLONIAL DE 0-999 UFC/ml VS EXAMEN DIRECTO

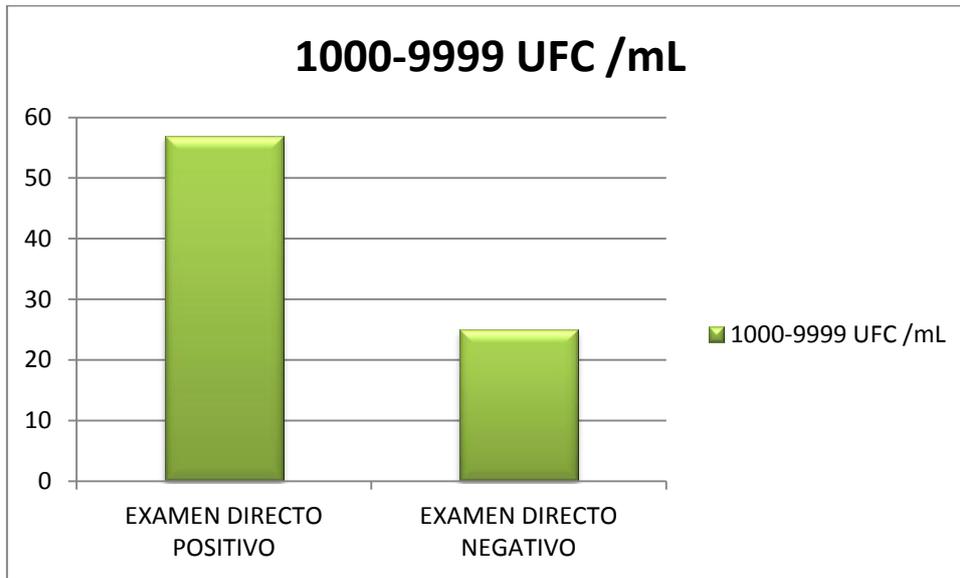


Se relacionó el examen directo de la muestra de orina del paciente con el urocultivo, para observar y analizar cómo se comportaban estos dos exámenes que se hacen de rutina en el laboratorio. Para el conteo de colonias en esta grafica solo se tomaron en cuenta aquellos cultivos positivos en los que se contaron de 0-999 ufc/ml.

7.10.1. TABLA 11 CONTEO COLONIAL DE 0-999 UFC/ml VS EXAMEN DIRECTO

EXAMEN DIRECTO POSITIVO	EXAMEN DIRECTO NEGATIVO	NÚMERO DE PACIENTES
84	30	114

7.11. GRAFICA 11 CONTEO COLONIAL DE 1000-9999 UFC/ml VS EXAMEN DIRECTO

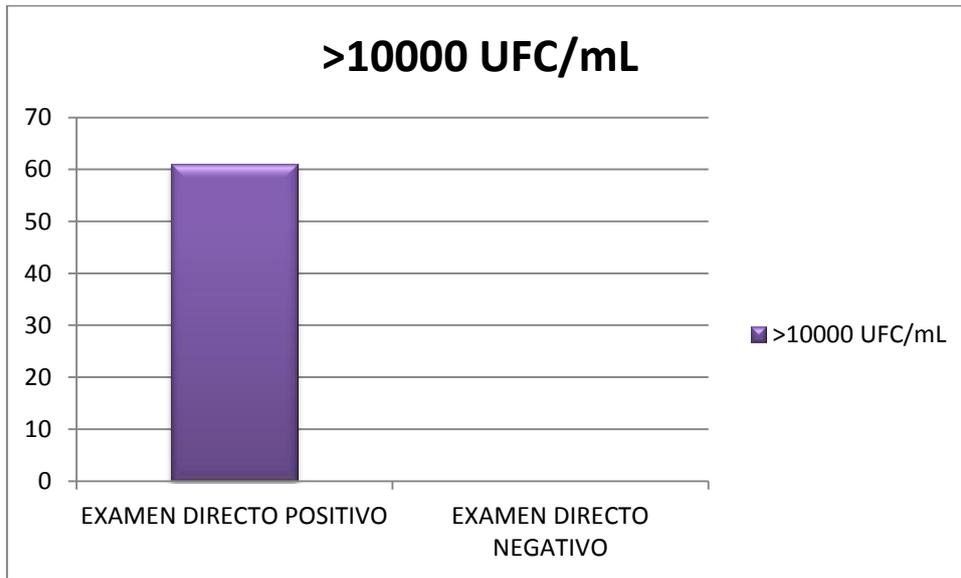


Se relacionó el examen directo de la muestra de orina del paciente con el urocultivo, para observar y analizar cómo se comportaban estos dos exámenes que se hacen de rutina en el laboratorio. Para el conteo de colonias en esta grafica solo se tomaron en cuenta aquellos cultivos positivos en los que se contaron de 1000-9999 ufc/ml.

7.11.1.TABLA 12 CONTEO COLONIAL DE 1000-9999 UFC/ml VS EXAMEN DIRECTO

EXAMEN DIRECTO POSITIVO	EXAMEN DIRECTO NEGATIVO	NÚMERO DE PACIENTES
57	25	82

7.12. GRAFICA 12 CONTEO COLONIAL DE >10000 UFC/ml VS EXAMEN DIRECTO

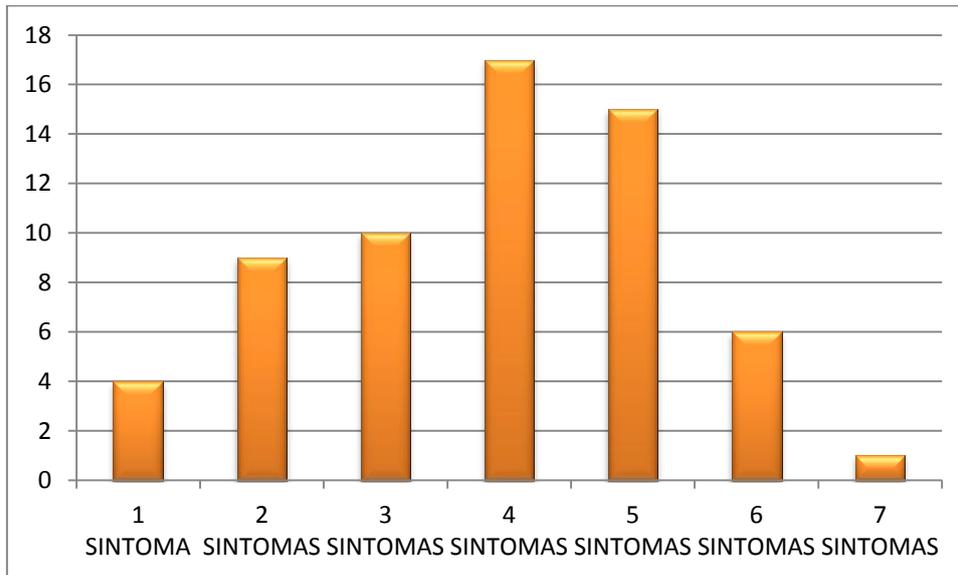


Se relacionó el examen directo de la muestra de orina del paciente con el urocultivo, para observar y analizar cómo se comportaban estos dos exámenes que se hacen de rutina en el laboratorio. Para el conteo de colonias en esta grafica solo se tomaron en cuenta aquellos cultivos positivos en los que se contaron de >10000 ufc/ml.

7.12.1. TABLA 13 CONTEO COLONIAL DE >10000 UFC/ml VS EXAMEN DIRECTO

EXAMEN DIRECTO POSITIVO	EXAMEN DIRECTO NEGATIVO	PACIENTES
61	0	61

7.13. GRAFICA 13 CONTEO COLONIAL >10 000 UFC/ml VS No DE SINTOMAS



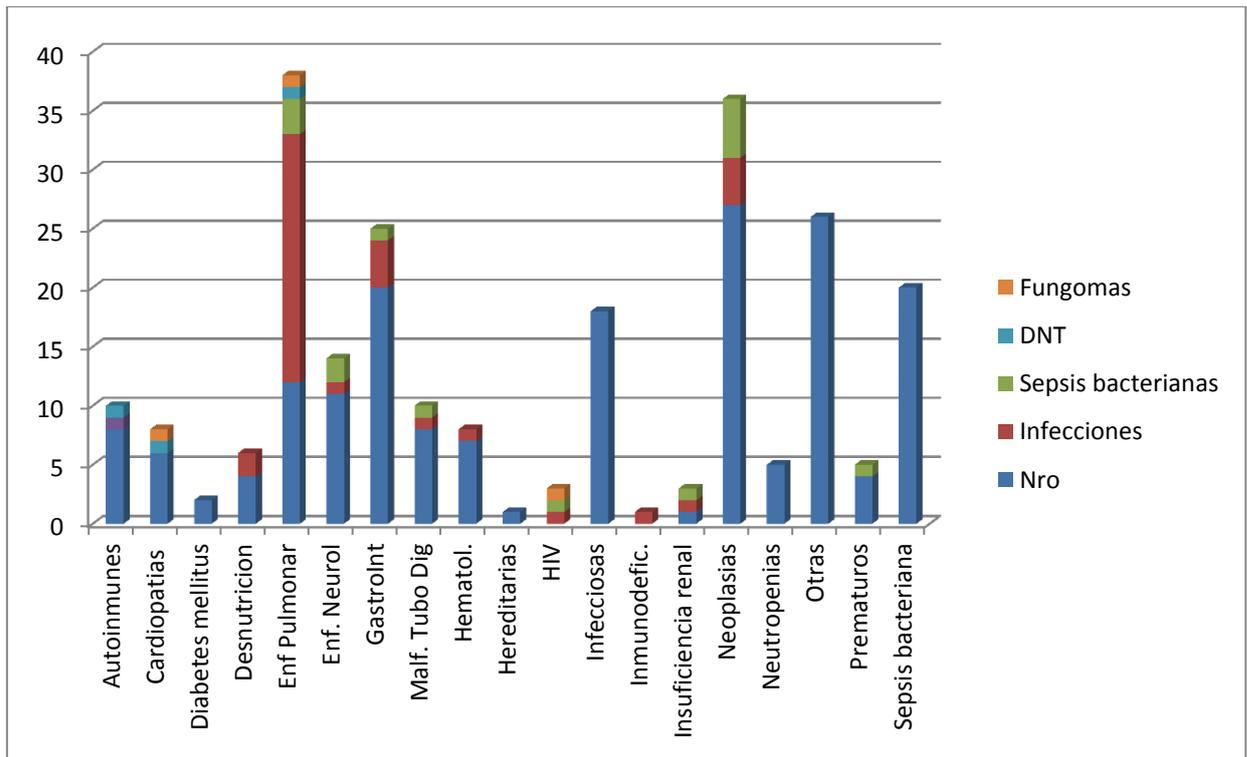
Se relacionó la sintomatología de la muestra de orina del paciente con el urocultivo, para observar y analizar cómo se comportaban estos dos exámenes que se hacen de rutina en el laboratorio. Para el conteo de colonias en esta grafica solo se tomaron en cuenta aquellos cultivos positivos en los que se contaron de 10 000 ufc/ml .

7.13.1. TABLA 14 >10 000 UFC/ml VS No DE SINTOMAS

PACIENTES	1 SINTOMA	2 SINTOMAS	3 SINTOMAS	4 SINTOMAS	5 SINTOMAS	6 SINTOMAS	7 SINTOMAS
62	4	9	10	17	15	6	1

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

7.14. GRAFICA 14 FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS

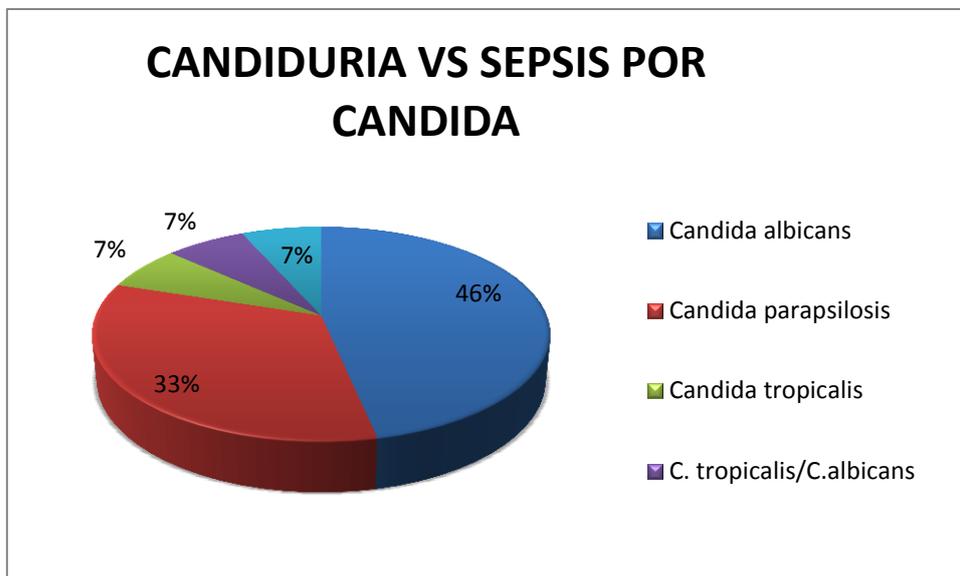


Se realizó una gráfica en la que se relacionaron los diagnósticos de base por los cuales estaba cursando el paciente en el momento de la toma de muestra con respecto a las probables causas por el cual el paciente podría estar cursando por una infección micótica.

7.14.1. TABLA 15 FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS

	Autoinmunes	Cardiopatías	Diabetes mellitus	Desnutrición	Enf. Pulmonar	Enf. Neurol	Gastroint.	Malf. Tubo Dig	Hematól.	Hereditarias	HIV	Infecciosas	Inmunodefic.	Insuficiencia renal	Neoplasias	Neutropenias	Otras	Prematuros	Sepsis bacteriana
Nro	8	6	2	4	12	11	20	8	7	1	0	18	0	1	27	5	26	4	20
Infecciones				2	21	1	4	1	1		1		1	1	4				
Sepsis bacterianas					3	2	1	1			1			1	5			1	
DNT	1	1			1														
Fungomas		1			1						1								
Nro total	9	9	2	6	38	15	26	10	8	2	3	18	1	4	37	5	26	5	20

7.15. GRAFICA 15 FRECUENCIA CANDIDURIA Y SEPSIS POR CANDIDA



De los pacientes son sepsis por Candida y con Candiduria, se separaron las principales especies de Candida que se encontraron, tanto en orina-sangre.

7.15.1. TABLA 16 FRECUENCIA DE CANDIDURIA Y SEPSIS POR CANDIDA

Candida albicans	7	47.0%
Candida parapsilosis	5	33.0%
Candida tropicalis	1	6.6%
C. tropicalis/C.albicans	1	6.6%
C. albicans/ Trichosporon sp.	1	6.6%

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De las 329 orinas positivas recibidas en el laboratorio el 65% de ellas pertenecían a aquellos pacientes de los cuales solo se había recibido una orina para su estudio, del restante 35% correspondían a los pacientes que habían enviado 2, 3, 4 o más de 4 orinas, no todas ellas eran enviadas dentro de la misma semana, incluso algunas de ellas eran enviadas con varias semanas de diferencia. Por lo anterior se decidió considerar solo la primera orina recibida de cada paciente para efectuar este estudio. Se consideraron como positivas aquellas orinas en las cuales se aisló una o más especies de Candida.

A diferencia de varios estudios reportados en los cuales la mayor incidencia se da en el género femenino, en este estudio encontramos una frecuencia mayor en el sexo masculino (58%) que en el femenino (42%), se ha reportado que la mayor incidencia en el género femenino es el reflejo de la colonización vaginal ⁽³¹⁾, en pacientes neonatos se ha reportado que el primer paso de la infección por hongos es debido a la colonización de piel y de tracto gastrointestinal. Entre un 4 – 20% de los neonatos se colonizan en la primera semana de vida, fundamentalmente al paso por el canal de parto y por contacto con la madre, familiares y personal que lo atiende, por lo que quizá el tracto gastrointestinal para el neonato y pacientes que no controlan esfínteres sería la principal vía de infección por lo que no se ve tan marcada la diferencia entre géneros (43, 47,56).

La edad en la cual el paciente presento mayor frecuencia de Candiduria son los pacientes menores de 1 año de edad (81%), seguidos de los pacientes de 1 a 2 años de edad (23 %), este comportamiento reafirma lo publicado por varios autores en los cuales se menciona que la edad pediátrica de mayor frecuencia de infecciones por Candida es en pacientes menores a un año de edad, dentro de los cuales se encuentran los pacientes prematuros, que en

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

la mayoría de los casos son de origen endógeno, en contraste con adultos los factores de riesgo aumentan significativamente entre los cuales están los periodos prolongados en el hospital pudiendo adquirir una infección nosocomial por transmisión vertical ocasionada la mayor parte de las veces por *C.albicans* o transmisión horizontal a partir de manos del personal por *C. parapsilosis* ,el bajo peso al nacer asociado a la falta de madurez de sus órganos y sistema inmunológico lo que los hace más propensos a adquirir una infección ocasionada por *Candida spp.* aunado a esto, en caso de infección bacteriana no son capaces de soportar tratamientos de larga duración con antibióticos de amplio espectro sin que estos se vean afectados por el crecimiento de levaduras .Se consideraron los servicios hospitalarios en los cuales se encontraba el paciente internado al momento de la recolección de la orina, los servicios que presentaron mayor frecuencia en aislamiento de *Candida spp.* de orina fueron Infectología en primer lugar, Unidad de Terapia Intensiva en segundo lugar y Urgencias en 3er lugar, el hecho de encontrar al servicio de Infectología en primer lugar se debe a que la presencia de Candiduria también se encuentra asociada a la utilización indiscriminada de antibióticos de amplio espectro que dan como resultado la presencia de flora bacteriana alterada, y los pacientes que se encuentran en este servicio están cursando con alguna infección además de su padecimiento de base que puede ser variado. La Unidad de Terapia Intensiva es considerada como uno de los servicios en los cuales se encuentran los pacientes de mayor gravedad que pueden estar cursando con un compromiso del sistema inmunológico, daño en las barreras de defensa natural, la múltiple manipulación del personal de salud, y uno de los factores de riesgo principalmente asociados a Candiduria el uso de Sondas Urinarias permanentes. También el servicio de Urgencias es considerado de los servicios a los cuales llegan los pacientes graves con diferentes enfermedades de base como se verá más adelante. ⁽¹⁵⁾

La especie de *Candida* más frecuente sigue siendo *Candida albicans* (63%) sin embargo como ya hemos mencionado el incremento en las especies no *albicans* ha ido en aumento de tal manera que en nuestra población las especies no *albicans* encontradas fueron *C. glabrata* (14%), *C. tropicalis* (13%), *C. parapsilosis* (8%) y con una

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

frecuencia mucho menor, del 2% *C. lusitaniae* y del 0.38% *C. krusei* y *C. guilliermondii*. Cabe mencionar que la importancia del aislamiento de estas especies no solo tiene un interés epidemiológico sino el impacto en cuanto a tratamiento que se le aplique al paciente (4,15,42). Estos resultados nos muestran la importancia del tratamiento debido a que en los últimos años el aumento de levaduras de *Candida* no-*albicans* resistentes a azoles han ido incrementándose alrededor de todo el mundo, por lo general debido a los nuevos tratamientos antibacterianos y el uso indiscriminado del fluconazol, así como el uso profiláctico de este mismo por lo cual *C. glabrata* ha surgido como patógeno produciendo micosis sistémicas graves en pacientes críticos, no quedando atrás *C. tropicalis* que fue la tercer levadura aislada con mayor frecuencia en este estudio lo cual sigue siendo de suma importancia debido a que *C. tropicalis* es la segunda levadura más frecuente en América y aunque la resistencia a fluconazol es incierta no deja de ser un patógeno oportunista importante. Aunado a lo anterior encontramos aislamientos mixtos, es decir de 2 especies de *Candida*, , que consideramos es importante resaltar este hallazgo ya que aunque la frecuencia es baja (5%) no por ello es menos importante ya que en estos pacientes el tratamiento en caso de una infección de vías urinarias debe ser el adecuado para erradicar ambas especies, ya que podemos encontrar combinaciones de una especie susceptible al antimicótico de elección como lo es el fluconazol, y otra resistente como fue el caso de las combinaciones *C. albicans*-*C. glabrata*, *C. tropicalis*-*C. glabrata*.

Las manifestaciones clínicas de una ITU por *Candida* no son específicas, ya que pueden ser las mismas que para una infección por bacterias, por lo que debe tenerse presente a *Candida* como productor de ITU, y considerar el estado inmunológico del paciente así como la presencia de factores de riesgo asociados a Candiduria, los factores de riesgo que se encontraron con mayor frecuencia fueron en primer lugar el uso de antibióticos de amplio espectro seguidos por la presencia de neutropenia y el uso de sondas o catéteres urinarios, lo cual se relaciona con los servicios en los cuales se presentaron mayor número de aislamientos de *Candida* en orina, además de relacionarse con los diagnósticos más asociados a Candiduria los cuales fueron en primer lugar afecciones pulmonares

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

de las cuales más del 50% fueron debidas a infecciones, en segundo lugar neoplasias dentro de las cuales encontramos a la mayor población de pacientes neutropénicos .

Como ya mencionamos las manifestaciones clínicas no son exclusivas de una ITU por Candida pero hay que hacer notar las manifestaciones más frecuentes fueron fiebre o distermia, calosfrío aunada a la observación de una orina turbia según lo encontrado en el expediente, dichas manifestaciones están acordes con la edad de mayor frecuencia que ya mencionábamos pues se trata de pacientes neonatos o menores a 2 años los cuales aún no son capaces de manifestar molestias, les siguen la presencia de dolor suprapúbico dolor en flancos así como la percusión dolorosa en el ángulo costovertebral lo cual pudiera ser manifestado por pacientes de mayor edad.

En el laboratorio de Parasitología y Micología además de la tipificación de las levaduras aisladas se lleva a cabo la búsqueda de pseudofilamentos y/o blastoconidias consideradas como fases patógenas de Candida además del conteo de colonias, se pudo observar que la presencia de 2 o más síntomas se vio más frecuentemente en pacientes que presentaron una orina positiva al examen directo (73.6%). Cuando se relacionó el hallazgo de un examen directo positivo con el número de colonias/ml obtenidas del cultivo se observó que en el conteo de 0-999 ufc/ml tenemos tanto pacientes con examen directo positivo (73%) como pacientes con examen directo negativo (26%), lo cual nos podría estar indicando una posible contaminación o el inicio de una infección, lo cual no lo podemos saber si no se continúan enviando muestras de orina al laboratorio para monitorear al paciente, cabe mencionar que se encontraron 3 pacientes con diagnóstico de fungomas renales en los cuales en los tres se encontró el examen directo `positivo a pseudofilamentos pero los conteos de colonias fueron de 0 en dos casos y de 1000 en un caso por lo que este conteo bajo no puede despreciarse sin tener un abordaje más completo del paciente, ya que se sabe que la eliminación de estructuras micóticas es intermitente en estos pacientes, lo mismo sucede en el caso de conteos mayores a 1000 pero menores a 10 000 UFC/ml en los cuales el examen

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

directo positivo fue en el (69%) versus 31% de examen directo negativo, sucede lo mismo que en el anterior hay que descartar una mala toma de muestra o el inicio de una infección. No sucede lo mismo ante un hallazgo de un conteo colonial de 10 000 o más UFC/ml en el cual es de esperarse la presencia de un examen directo positivo , además de encontrar que estos pacientes presentan en su mayor porcentaje la presencia de más de 2 síntomas, lo cual nos hablaría de que el hallazgo en el laboratorio de estos 2 parámetros podría ser indicativo de que el paciente está cursando con una verdadera infección de vías urinarias por Candida , sin embargo consideramos que es necesario otro análisis estadístico que nos indique lo que anteriormente proponemos, además de que estos parámetros deberían de considerarse para no solo iniciar un tratamiento sino el considerar el modificar los factores de riesgo asociados a la presencia de Candiduria que pudieran revertir el hallazgo de Candida en orina, en la medida de lo posible, para evitar una verdadera infección como en el caso de los conteos menores a 10 000 UFC/ml o en una infección más severa como lo es la presencia de fungomas en parénquima renal. (7, 8, 21, 50, 51,54)

Queremos mencionar un hallazgo que nos parece importante dejarlo a consideración el cual se refiere al aislamiento de Candida tanto en orina como en sangre dentro del mismo periodo de abordaje del paciente, encontramos que en 13 pacientes se aisló la misma especie tanto de sangre como de orina siendo la de mayor frecuencia C. albicans, seguida de Candida parapsilosis y C. tropicalis, en un solo caso la especie de Candida (6.6%) fue distinta. Este fenómeno ha sido estudiado por algunos autores lo que los ha llevado a proponer que el hallazgo de Candiduria puede ser un indicador temprano de una posible Candidemia nosocomial (7,25,34,46,54,59), sin embargo estamos conscientes que este fenómeno requeriría un estudio más profundo para apoyar lo anterior.

CONCLUSIONES

Por todo lo anterior podemos concluir en resumen que:

- Los datos obtenidos en este estudio nos muestran un panorama general de la Candiduria en nuestra población pediátrica y cuáles de estos pacientes son más susceptibles a desarrollar este tipo de infecciones micóticas para en la medida de lo posible evitar que estos pacientes con padecimientos de base como neoplasias o infecciones diversas desarrollen una ITU por Candida que pueda avanzar hasta la presencia de fungomas renales o el desarrollo de una candidemia incrementándose la gravedad del paciente así como los días de internamiento y los costos que ello conlleva.
- Se encontró que la edad en la que más prevalece la Candiduria en el estudio fue de niños menores de 1 año de edad, el sexo que mostro mayor prevalencia fue el masculino, y el servicio médico que más presento pacientes con Candiduria fue infectología.
- El grupo etario que se presenta con mayor frecuencia de las especies del genero Candida en el hospital, C.albicans se encuentra en 1er lugar, siguiéndole C.glabrata y C. tropicalis.
- Se encontró que los signos y síntomas que se presentan con mayor frecuencia en pacientes que cursan con Candiduria son Calosfrio, fiebre o distermia y/o orina turbia.
- Los factores de riesgo mayormente asociados a Candiduria son uso de antibioticos de amplio espectro, uso de sonda o cateter urinario, y cirugías recientes.
- Los servicios hospitalarios con en donde se presentan con mayor frecuencia son Infectologia, UTIP, y urgencias.
- Se determinaron que los padecimientos de base mas frecuentemente asociados a Candiduria son enfermedades pulmonares, enfermedades gastrointestinales y neoplasias.
- El género no es un factor importante en pacientes pediátricos como lo es en pacientes adultos.

Candiduria en un Hospital Pediátrico de 3er Nivel.

- Se determinaron las UFC/mL presentes en pacientes con Candiduria, encontrándose que las muestras con 0-999UFC/ml, 1000-9999UFC/ml y >10,000 UFC/ml presentaron un examen directo positivo.
- Se encontró que las muestras que presentaban un examen directo positivo tenían un conteo de colonias alto >10,000 UFC/ml, de la misma manera en un conteo bajo de colonias 0-999 UFC/mL no hubo exámenes directos positivos, y aunque no se puede establecer con certeza que el paciente pudiera estar cursando con una ITU por la falta de datos en el expediente, si se pudo encontrar una relación directa entre examen directo positivo y conteo de colonias.

Por lo anterior se propone:

- Es necesario un abordaje más completo de los pacientes en los cuales se tiene un primer hallazgo de Candiduria por lo que proponemos el estudio de por lo menos tres muestras seriadas para confirmar el diagnóstico de Infección de Vías Urinarias por Candida.
- Es importante que también que se realice el estudio de control si se dio algún antimicótico al paciente para verificar que el aislamiento de Candida en orina se vuelva negativo.
- Es necesario concientizar al médico de la importancia de conocer la especie de Candida aislada en el laboratorio ya que de eso dependerá el tratamiento elegido.
- Se propone completar el estudio realizado en el Laboratorio de Parasitología y Micología con la realización de pruebas de sensibilidad a antimicóticos.
- Es necesario trabajar en equipo con el clínico para determinar el valor diagnóstico del examen directo y del conteo de colonias para la Candiduria.
- Proponemos realizar un estudio prospectivo en cuanto al hallazgo de Candiduria y el desarrollo de Candidemia en esta población pediátrica.
- Dar a conocer los resultados de los factores de riesgo en esta población pediátrica para que en la medida de lo posible sean

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

considerados para ser modificados antes de tomar la decisión de iniciar un tratamiento con antimicóticos.

- Concientizar al médico de la importancia en la calidad de la toma de muestra es decir en la fase Pre analítica considerando que tiene que realizar aseo previo a la recolección de la muestra, si se va a llevar a cabo la recolección en bolsa tener cuidado de que esta no puede permanecer más de dos horas de lo contrario deberá realizarse nuevamente el aseo y pegar una nueva bolsa, además de cuidar que la misma no se contamine con heces.

Otro factor importante en esta fase es el transporte inmediato de la orina al laboratorio para su procesamiento.

GLOSARIO

C.albicans -Candida albicans

C.glabrata -Candida glabrata

C.tropicalis -Candida tropicalis

C.lusitaniae - Candida lusitaniae

C.guilliermondii -Candida guilliermondii

C. rugosa -Candida rugosa

C.famata -Candida famata

C.párapilosis -Candida parapsilosis

C.dublinsiensis -Candida dublinensis

C.stellatoidea -Candida stellatoidea

C.zeylanoides -Candida zeylanoides

SIDA -Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

UTI -Unidad de Terapia Intensiva

IDSA -La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

ITU -Infección del Tracto Urinario

ARNm -Ácido Ribonucleico mensajero

ASA -Asociación Americana de Anestesiología

I.N.P. -Instituto Nacional de Pediatría

rpm -revoluciones por minuto

g - gravedades

min -minutos

ml -mililitros

µL -microlitros

h -horas

UFC -Unidades Formadoras de Colonias

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

mg –miligramo

Kg-kilogramo

µm -micrómetro

PDA –Percusión Dolorosa en el Angulo Costo vertebral

Dol. en Flan. – Dolor en Flancos

Cardio- Cardiología

Neuro-Neurocirugía

Neonato-Neonatología

Hemato- Hematología

Onco-Oncología

Cx-Cirugía

GNT-Gastronutrición

Neumo-Neumología

Urge- Urgencias

U.T.I.P-Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

M.I.-Medicina Interna

Infecto- Infectología

Inmuno-Inmunología

Nefro-Nefrología

AIDS-Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Vargas O. Arturo. CANDIDIASIS NEONATAL. Rev. Terapéutica en Pediatría, (1):543-554, 2003.
- 2.-Herrera E, Herrera A, Sanz A.CANDIDOSIS, DERMATOLOGÍA: Correlación clínico-patológica, 1: 53-56.Octubre 2005.
- 3.-Bonifaz A, Araiza S. Javier, De Pablo P. CANDIDA EXPERIENCIA EN LA IDENTIFICACIÓN PRESUNTIVA DE LEVADURAS OPORTUNISTAS AISLADAS DE CANDIDOSIS ORAL EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS, 23(1):794-800,1998.
- 4.-Ramos A. José Tomás y Ruiz Jesús CANDIDIASIS.PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN PEDIATRÍA (6): 45-50, 2009.
- 5.- Bonifaz A. MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA. 3era ed. México; 279-300,2009
- 6.- Rosibell C. Machado CANDIDOSIS HEPATO-ESPLENO-RENAL Y DE MUSCULOS PARAVERTEBRALES POR CANDIDA FAMATA RESISTENTE A ANFOTERICINA B Y FLUCOCONAZOL Mex"et al" Revista Bol Med Hosp Inf,57(8):444-447,Agosto 2000.
- 7.-Gómez J, Baños V, Simarro F, Canteras M.FUNGEMIAS NOSOCOMIALES EN UN HOSPITAL GENERAL: EPIDEMIOLOGIA, Y FACTORES PRONOSTICO.ESTUDIO PROSPECTIVO.1993-2008.Enf.Inf.Microbiol.Clinica.2001; 19:304-307
- 8.-Espinoza S. Cristina. PATRONES DE CAMBIO CLINICO-EPIDEMIOLOGICOS, FACTORES PRONOSTICO E INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO PRECOZ EN SU EVOLUCIÓN. Tesis (Doctoral) Universidad de Murcia España Facultad de Medicina. Julio, 2008. 9-118p
- 9.- Vázquez T. Oscar y Campos R. Teresita, EPIDEMIOLOGIA CLINICA DEL MICETOMA RENALPOR CANDIDA, Revista de infecciones en Pediatría, (6); 1
- 10.- Dolapci Istar,Tekeli Alper, Gocmen Sedef, Derya Aysef y Guriz Haluk. INVESTIGATION OF CANDIDA

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

DUBLINIENSIS IN CANDIDA SPP.POSITIVE HEMOCULTURE.APMIS, (5)110:391-395, Mayo 2002.

11.-Cuetara Soledad, Alhambra Almudena, y del Palacio Amalia, TRADITIONAL MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS FOR INVASIVE CANDIDIASIS IN CRITICAL NON-NEUTROPENIC PATIENTS, Revista Iberoamericana de Micologia, 23:4-7,2006.

12. - Carol A.Kauffman, CANDIDURIA, DIVISION OF INFECTIOUS DISEASES, 41(6): 5371-5375

13.- Zakeya Abdulbaqi Bukhary, CANDIDURIA A REVIEW OF CLINICAL SIGNIFICANCE AND MANAGEMENT,19(8)350-360,2008.

14.-Carol A.Kauffman, CANDIDURIA,DIVISION OF INFECTIOUS DISEASES, 41(6): 5371-5375

15.-Hollenbach Eike, TO TREAT OR NOT TO TREAT – CRITICALLY ILL PATIENTS WITH CANDIDURIA,MYCOSES,51:12-24,2008.

16.-Resendiz S. Jesús y Morales A. José Juan. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD POR FUNGEMIAS CAUSADAS POR CANDIDA SP EN NIÑOS.Bol. Med. Hosp. Infant Mex,(64):91-97,2007.

17.- S.C.Chen, Z.S Tong, O.C Lee, C.Halliday, E.G. Playford,F.Widmer,F.R. Kong, C.W, T.C. Sorrell, CLINICIAN RESPONSE TO ORGANISMS IN THE URINE OF PATIENTS ATTENDING HOSPITAL.Springer-Verlag,27:201-208.2007.

18.- A.Silmi, E. Redondo, J. Blazquez,J. Moreno, A. Gomez, A.Delgado, J. Corral, L. Renel,CLINICA DE LAS INFECCIONES DEL - TRACTO URINARIO SUPERIOR CLINICAS UROLOGICAS DE LA COMPUTENSE.Servicio de Publicaciones UCM Madrid,(5);83-102, 1998.

19.- Echevarría Z .Juan, Sarmiento A. Elsa, Osos P. Fernando, URINARY TRACT INFECTION AND ANTIBIOTIC TREATMENT, Acta Med Per,23(1):26-31,2006.

20.-Argüero L. Bertha, Álvarez G. Araceli y Bonifaz Alexandro,IMPORTANCIA DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR CANDIDA SP EN PACIENTES CON CANCER,11(1):11-14,1999.

21.-Garcia M. Pedro y Hernández M. Juan Manuel, PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS GENITOURINARIAS.Revista Iberoamericana de Micología,(7):1-8, 2001.

22.-Raimundo P. Sánchez. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO. El farmacéutico,(368);72-82,2007.

23.-Hernandez M. Ángel y Ávila H. José María. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO[en línea]: Guía_ABE_Infección del tracto urinario (ITU) (v.1.2/2007).[Fecha de consulta: 19 de Julio del 2010].Disponible en:<http://infodoctor.org/gipi/>

24.- A.Silmi, E.Redondo, J, Blazquez,J. Moreno, A.Gomez, A. Gomez, J.A. Delgado, J. Corral, y L. Resel, CLINICA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR.Clinicas Urologicas de la Computense,(5);83-102,1998

25.- Escobedo S. Ernesto, Hernández U. María de Lourdes, Martínez H. Nassira, Flores N.Gerardo, Lopez P. Marina, Marin M. Antonio, UTILIDAD DE LA CITOLOGÍA URINARIA EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE CANDIDOSIS URINARIA EN EL RECIÉN NACIDO.Bol Med. Hospital Infantil de Mexico,(57)1;4-8,2000

26.- Glavic, N. y Ferrada, APARATO URINARIO O NEFROURINARIO, Ian. Home page.
<<http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/AparatoUrinario.htm>>).[Fecha de consulta: 23 de Junio del 2010]

27.-Chromogenic agar medium for selective isolation of yeasts, direct identification of *Candida albicans* and presumptive identification of *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* and *Candida krusei* Ian. Home page.
<http://www.biorad.com/webroot/web/pdf/cdg/literature/63746US_CandiSelect_4_Product_Insert_Apr09.pdf>).[Fecha de consulta:12 Noviembre 2010]

28.-BD CHROMagar *Candida* Medium. Ian.Home page.
<<http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8810>>).[Fecha de consulta: 12 Noviembre 2010]

29.-INSERTO API 20 C aux

30.- INSERTO MICROSCAN

31.-Silva Victor, Hermosilla German y Abarca Claudia.NOSOCOMIAL CANDIDURIA IN WOMEN UNDERGOING URINARY CATHETERIZATION,CLONAL RELATIONSHIP BETWEEN STRAINS ISOLATED FROM VAGINAL TRACT AND URINE. Medical Micology,45:645-661,2007.

32.- Jaimes A. Alejandra, Hernández P. Francisco, Martínez H. Erick, Rodríguez C. Angelica, Arenas G. Roberto, PORTADORES DE CANDIDA EN LA MUCOSA ORAL: TIPIFICACIÓN DE 35 CEPAS CON CHROMAGAR CANDIDA. Medicina Interna de México,24(4):262-266.2008.

33.- Pedro García Martos Juan Manuel Hernández Molina, PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS GENITOURINARIAS.Revista Iberoamericana de Micología,1(7): 84- 607.2001.

34.- Jose Antonio Frias Salcedo,ASPECTOS CLINICOS DE CANDIDA CANDIDEMIA Y ENDOCARDITIS POR CANDIDA UN PROBLEMA HOSPITALARIA CADA VEZ MÁS FRECUENTE.Ev Sanid Milit Mex;58(2):92-96.2004.

35.-Zakella A.Bukhary.CANDIDURIA A REVIEW OF CLINICAL SIGNIFICANCE AND MANAGEMENT.SAUDI JORNAL OF KIDNEY DISEASES AND TRANSPLANTATIONS.19(3):350-360,2008.

36.-Colodner R, Nuri Y, Chazan B,Raz R,COMMUNITY-ACQUIRED AND HOSPITAL-ACQUIRED CANDIDURIA: COMPARISION OF PREVALENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS.Eur J ClinMicrobiol InfectDis.27:301-305,2008.

37.- Carmen Rubio, Joaquina Gil, Rafael Benito, Inmacula Ramírez y Margarita Navarro MICOSIS MÁS FRECUENTES EN NUESTRO MEDIO. Revista Iberoamericana de Micología, 2:1-14, 2001.

38.-Rodriguez V.Julio, Alfaro C. Mario. DETECCIÓN DE CÁNDIDA ALBICANS EN CITOLOGÍAS VAGINALES.Rev.costarric. cienc. Méd. 14(3/4):27-31,1993

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

- 39.-Abasolo H. Ivonne,FRECUENCIA DE MICOSIS EN PACIENTES PEDIATRICOS DIAGNOSTICADOS EN UN HOSPITAL DE 3ER NIVEL.UVM 46-56,2009
- 40.- Carlos M. Fernández Andreu, SENSIBILIDAD IN VITRO DE CEPAS DE CANDIDA SPP."et al". Rev Cubana Med Trop, 59(2):113-8,2007
41. - A. Manterola, NEUTROPENIA AND FEVER IN THE PATIENT WITH CÁNCER. "et al".Rev Anales, Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de Navarra. Pamplona.27(1):1-3,2010
- 42.- Hellinger Walter, NEUTROPENIA FEBRIL: PROFILAXIS Y TRATAMIENTO. Infectious Disease Medicine Medwave.(1): 1-6,2001
- 43.-Lunstrom Tammy, Sobel Jack, NOSOCOMIAL CANDIDURIA REVIEW.HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY.32 (1):1602-1607,2001
- 44.-Torres R. Josep, Morera Yolanda y López Olga, CANDIDA GLABRATA UN PATÓGENO EMERGENTE. Control Calidad SEIMC Grup de Recerca en Micología Experimental Clínica. Instituto Municipal de Investigación Médica. Universidad Autónoma de Barcelona.(1):1-7,2009
- 45.-Tellez V. Jorge, TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS INDUCIDOS POR LA TERAPIA CON CORTICOIDES.Psiquiatría Biológica. (3):1-8, 2010
- 46.- Vásquez P. Aragón, ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA FRECUENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL Y FACTORES DE RIESGO EN UN SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL."et al". Cirugía Especializada.2(74):86-91,2003
- 47.- Martin M. Cristina, Valles M. Ugarte y Albarrán J. Elena. FRECUENCIA DE INFECCIONES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2. Revista de la SEMG.52:197-199,2003.
- 48.- Achkar M. Jacqueline y Fries C. Bettina,CANDIDA INFECTIONS OF THE GENITOURINARY TRACT. Clinical Microbiology Review.2(23): 253-273,2010
- 49.- Guango Isabel, Santander L. Giovana, Villamarin S. Nelson, MICOSIS INVASIVA.Medwave.8(11):1-9,2008

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

50.- Doemeny M. John ,PERCUTANEUS EXTRACTION OF RENAL FUNGUS BALLS "et al". American Roentgen Ray Society.150:1331-1332,1988.

51.- Stuck J. Karen, SONOGRAPHIC DEMONSTRATION OF RENAL FUNGUS BALLS. "et al". Stuck and Others Radiology.142(2):473-474,1981.

52.- Zudaire Matilde, LEUCOPENIA. "et al". Libro electrónico de Hematología .1-6,2009.

53.- Angelina Villasís-Keever, Juan Luis Mosqueda, INFECTIONS IS BONE MARROW TRANSPLANTATION. Rev. invest. clín. 5(2):1-2.2005.

54.- Durán, María Teresa; Velasco, David; Canle, Delia; Moure, Rita; Villanueva, Rosa, SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA DE AISLADOS DE CANDIDA SPP. DE HEMOCULTIVOS EN UN PERÍODO DE CINCO AÑOS (1997-2001). Enferm. Infecc Microbiol Clin.;21: 488-929. 2003.

55.- Pranab K. Mukherjee,Thomas A. Clark, Claude Pujol,Jyotsna Chandra,Rana A. Hajjeh, David W. Warnock,David R. Soll, and Mahmoud A. Ghannoum
CANDIDA PARAPSILOSIS CHARACTERIZATION IN AN OUTBREAK, Emerging Infectious Diseases .1(1):1-8.2008

56.- Estrella Durán Inmaculada Ramírez de Ocariz, Purificación Ventura Joaquina Gily Carmen Rubio, CANDIDEMIA:CANDIDA PARAPSILOSIS EN UNA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA.Rev Iberoam Micol.1(22);1-9, 2005.

57.- Attila Gácsér, David Trofa, Wilhelm Schäfer, and Joshua D. Nosanchuk, TARGETED GENE DELETION IN CANDIDA PARAPSILOSIS DEMONSTRATES THE ROL OF SECRETED LIPASE IN VIRULENCE. J Clin Invest. ; 117(10):3049–3058,2007.

58.- Rajendra J. Kothavade,M. M. Kura,Arvind G. Valand and M. H. Panthaki, CANDIDA TROPICALIS: ITS PREVALENCE, PATHOGENICITY AND INCREASING RESISTANCE TO FLUCONAZOLE. J Med Microbiol. 60(1):1270-1275,2012.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

59.- Jesús Javier Martínez-García, Edna Marisela Mendivil-Zavala, Nidia Leon-Sicairos, INFECCIONES NOSOCOMIALES POR CANDIDA SP. EN NIÑOS. *Pediatría de México*.1 (2):1-10,2008.

60.-. Green CB, Cheng G, Chandra J, Mukherjee P, Ghannoum MA, HOYER LL. RT-PCR DETECTION OF CANDIDA ALBICANS ALS GENE EXPRESSION IN THE RECONSTITUTED HUMAN EPITHELIUM (RHE) MODEL OF ORAL CANDIDIASIS AND IN MODEL BIOFILMS. *Microbiology*.1(150):267-275. 2004.

61.-Rauceo JM, De Armond R, Otoo H, Kahn PC, Klotz SA, Gauer NK, Lipke PN. THREONINE-RICH REPEATS INCREASE FIBRONECTIN BINDING IN THE CANDIDA ALBICANS ADHESIN ALS5P. *Eukariot Cell*;5(1):1664-1673. 2006.

62.- Fu Y, Rieg G, Fonzi WA, Belanger PH, Edwards JE Jr, Filler SG. EXPRESSION OF THE CANDIDA ALBICANS GENE ALS1 IN SACCHAROMYCES CEREVISIAE INDUCES ADHERENCE TO ENDOTHELIAL AND EPITHELIAL CELLS. *Infect Immun*; 66(1): 1783-1786.1998.

63.- Hazen KC, Baron EJ, Colombo AL, Girmenia C, SánchezSouza A, Palacio A, COMPARISON OF SUSCEPTIBILITIES OF CANDIDA SPP. TO FLUCONAZOLE AND VORICONAZOLE IN A 4 YEAR GLOBAL EVALUATION USING DISK DIFFUSION. *J Clin Microbiol*;41(1): 5623-32. 2003

64.- Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, MéndezTovar LJ, González-Monroy J, López-Martínez R. CASE REPORT FUNGAL PERITONITIS IN 15 PATIENTS ON CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD).46(1):425-429.2003.

65.- Mardani M, Hanna HA, Girgawy E, Raad I, NOSOCOMIAL CANDIDA GUILLIERMONDII FUNGEMIA IN CANCER PATIENTS. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 21(1) 336-7.2000.

66.- White TC, Marr KA, Bowden RA. CLINICAL, CELLULAR, AND MOLECULAR FACTORS THAT CONTRIBUTE TO ANTIFUNGAL DRUG RESISTANCE. *Clin Microbiol Rev*;11(1): 382-402.1998.

67.- Colombo A, Nucci M, Salomão A, HIGH RATE OF NON-ALBICANS CANDIDEMIA IN BRAZILIAN TERTIARY CARE HOSPITALS. *Diagn. Microbiol. infect. Dis*; 34(1):281-286.1999.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

68. http://www.broadinstitute.org/annotation/genome/candida_group/GenomeDescriptions.html#C_guilliermondii. >) [Fecha de consulta: 21 Septiembre 2011]

69.- Hazen KC, Howell, CANDIDA, CRYPTOCOCCUS, AND OTHER YEASTS OF MEDICAL IMPORTANCE. Manual of Clinical Microbiology ASM Press.2(119): 1762-1788. 2007.

70.- Pfaller MA, Diekema DJ, EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE CANDIDIASIS: A PERSISTENT PUBLIC HEALTH PROBLEM. Clin Microbiol Rev; 20(1):133-163. 2007

71.- Yuthika H. Samaranayake, I Samaranayake, CANDIDA KRUSEI: BIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, PATHOGENICITY AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF AN EMERGING PATHOGEN J. Med. Microbiol. 41(1):295-310.1994.

72.- Pardi G, Cardozo E, Perrone M, Salazar E, DETECCIÓN DE ESPECIES DE CANDIDA EN CASOS DE RECIDIVA EN PACIENTES CON ESTOMATITIS SUB-PROTÉSICA, MEDICADOS CON MICONAZOL JALEA ORAL. Acta Odontológica Venezolana. 41(2):108-19.2003.

73.- Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, MANUAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. Washington DC Rev 1(1):74-79. 1999.

74. - Thomas B, Willcox C, Harry M , CANDIDA-ASSOCIATED DENTURE STOMATITIS. AETIOLOGY AND MANAGEMENT: A REVIEW. PART 1. FACTORS INFLUENCING DISTRIBUTION OF CANDIDA SPECIES IN THE ORAL CAVITY. Aust Dent J. 43: 45-50.1998.

75.- Sánchez V, Vázquez JA, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel JD, Zervos MJ. EPIDEMIOLOGY OF NOSOCOMIAL ACQUISITION OF CANDIDA LUSITANIAE. J Clin Microbiol; 30(1):3005-3008.1992.

76.- Carmina Lloret Sos, Olivia Gutiérrez Urbón y Nuria Borrell Solé Servicio de Microbiología, CANDIDA LUSITANIAE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON DURETA, PALMA DE MALLORCA. Control de calidad SEIMC; 1(1):1-5.2005

77.- Sullivan, D. Pinjon, E.; Salkin, I. Shanley, D. y Coleman, RELIABLE METHOD FOR

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

DIFFERENTIATION OF CANDIDA DUBLINIENSIS FROM CANDIDA ALBICANS. *Journal of Clinical Microbiology*. 36(1): 2093-2095.1998.

78. - Kim, JO, Garofalo, L, Blecker-Shelly, D. y McGowa, K, CANDIDA DUBLINIENSIS INFECTIONS IN A PEDIATRIC POPULATION: RETROSPECTIVE IDENTIFICATION FROM CLINICAL LABORATORY ISOLATES OF CANDIDA ALBICANS. *Journal of Clinical Microbiology*. 41(1): 3354-3357. 2003.

79.- Sullivan. D, Coleman, Bennet, Moran, Barry H. y Shanley D. CANDIDIASIS: THE EMERGENCE OF NOVEL SPECIES, CANDIDA DUBLINIENSIS. *Journal of Clinical Microbiology*. 11(1): 557- 567. 1997.

80.- Martinez M, López-Ribot J, JKirkpatrick Coco, REPLACEMENT OF CANDIDA ALBICANS WITH C. DUBLINIENSIS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS TREATED WITH FLUCONAZOLE. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(1): 3135-3139.2002.

81.- Jabra-Rizk, Baqui, Kelley JI, Falkler W.A, Merz, WC, Meiller T. IDENTIFICATION OF CANDIDA DUBLINIENSIS IN A PROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS IN THE UNITED STATES. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(1): 321-326.1999.

82.- Slavert M, Jarque I, Permán J, LOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS CAMBIANTES DE LA CANDIDEMIA Y SU IMPLICACIONES CLÍNICO TERAPÉUTICAS. *Enferm. Infecc. Microb Clin* .24(1):36-45.2006

83.- Kaufman D, Gurka M, Hazen M, Boyle R, Robinson M, Grossman L. "PATTERNS OF FUNGAL COLONIZATION IN PRETERM INFANTS WEIGHING LESS THAN 1000 GRAMS AT BIRTH." *Pediatr Infect Dis J* 25: 733-737. 2006.

84.- Sánchez G, Díaz H, Díaz R, Solórzano F, Miranda G, Jiménez C. "EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES SISTÉMICAS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI." *Bol Med Hosp Infant Méx*; 61: 289-96. 2004

85.- Reyna J, Fragoso A, Ortiz J, Soriano D, Bermudez G, Piazola N. "EPIDEMIOLOGIA HOSPITALARIA DE CANDIDIASIS NEONATAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA EN UN PERIODO DE 5 AÑOS" *Enferm. Infecc. Microb Clin*.27(4):110-113.2007.

Candiduria en un Hospital Pediatrico de 3er Nivel.

- 86.- Vazquez JA, Sobel JD. "CANDIDIASIS". Essentials of Clinical Mycology, Part 3, 167-206,2011).
- 87.- Ostrosky-Zeichner L, Pappas P. INVASIVE CANDIDIASIS IN THE INTENSIVE CARE UNIT. Crit Care Med; 34: 857-63.2006
- 88.- Horn D, Neofytos D, Anaissic E, Fishman J, Steinbach W, Olyaci A, et al. EPIDEMIOLOGY AND OUTCOMES OF CANDIDEMIA IN 2010 PATIENTS: DATA FROM THE PROSPECTIVE ANTIFUNGAL THERAPY ALLIANCE REGISTRY. Clin infect Dis; 48: 1695-703. 2009
- 89.- Gleason T G, May A K, Caparclli D, Farr B M, Sawyer R G. EMERGING EVIDENCE OF SELECTION OF FLUCONAZOIC-TOLERANT FUNGI IN SURGICAL INTENSIVE CARE UNITS. Arch Surg; 132: 1197-201.1997
- 90.- Snyderman DR. SHIFTING PATTERNS IN THE EPIDEMIOLOGY OF NOSOCOMIAL CANDIDA INFECTIONS. Chest; 123: 500S-503S. 2003
- 91.- Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamín D, Calandra T, Edwards J, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF CANDIDIASIS: 2009 UPDATE BY THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Clin infect Dis; 48: 503-35. 2009
- 92.- Morrell M, Fraser V J, Kollef M H. DELAYING THE EMPIRIC TREATMENT OF CANDIDA BLOODSTREAM INFECTION UNTIL POSITIVE BLOOD CULTURE RESULTS ARE OBTAINED: A POTENTIAL RISK FACTOR FOR HOSPITAL MORTALITY. Antimicrob Agents Chemother; 49(9): 3640-5. 2005
- 93.- Garcy K W, Rege M, Pai M P, Mingo D E, Suda K J, Turpin R S, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impaets mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin infect Dis; 43: 25-31. 2006
- 94.- Bodey G, Bucltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. FUNGAL INFECTIONS IN CANCER PATIENTS: AN INTERNATIONAL AUTOPSY SURVEY. Eur J Clin Microbiol infect Dis; 11: 99-109.1992
- 95.-.- Groll A H, Shah P M, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. TRENDS IN THE POST MORTEM EPIDEMIOLOGY OF

INVASIVE FUNGAL INFECTIONS AT A UNIVERSITY HOSPITAL. J infect; 33:23-32.1996

96.- Gudlaugsson O, Gilleespig S, Lee K, Vandc Berg J, Hu J, Messer S, et al. ATTRIBUTABLE MORTALITY OF NOSOCOMIAL CANDIDEMIA, REVISITED. Clin infect Dis; 37: 1172-1177. 2003

97.- Cristina Ajenjo H., Andrés Aquevedo S., Ana María Guzmán D., Helena Poggi M., Mario Calvo A., Claudia Castillo V., Eugenia León C., Max Andresen H. y Jaime Labarca L. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA CANDIDIASIS INVASORA EN UNIDADES DE PACIENTES CRÍTICOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO. ev Chil Infect 2011; 28(2): 118-122.2011

98.- Kobayashi CC, de Fernandes OF, Miranda KC, de Sousa ED, Silva Mdo R.CANDIDURIA IN HOSPITAL PATIENTS.A STUDY PROSPECTIVE. Mycopathologia;158(1):49-52. 2004

99.- Manzano P, Hernández F, Zabala N, Mendez J, Naquid M, Torres J, Lopez R, CANDIDURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc; 46 (6): 603-610.2008

100.-Fraise T, Crouzet J, Lauchad L, Durand A, Charachon S, Sotto A,.CANDIDURIA IN THOSE OVER 85 YEARS OLD:A RETROSPECTIVE STUDY OF 73 PATIENTS. Intern Med 50(1):1935-1940,2011

101.-Sobel D, Fisher J, Kauffman C, Newman A.CANDIDA URINARY TRACT INFECTIONS-EPIDEMIOLOGY. Epidemiology CID: 52(S6):433-436. 2011