



HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
"EVA SAMANO DE LÓPEZ
MATEOS"



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLAS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y
BIOLOGICAS. "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES DE CANDIDA Y SUSCEPTIBILIDAD *IN VITRO* A AGENTES ANTIFUNGICOS COVENCIONALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA "EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS".

TESIS PARA OBTENER:

TITULO DE PEDIATRA.

PRESENTA:

DRA. KAREN PAOLA VARGAS PÉREZ.

DIRECTOR:

DR. JOSE LUIS MARTÍNEZ TOLEDO

MAESTRO EN EDUCACIÓN MÉDICA.

ASESOR:

DR. JORGE ALEJANDRO VAZQUEZ NARAVEZ

INFECTOLOGO PEDIATRA

Morelia, Michoacán Febrero 2012

AUTORIZACION Y FIRMAS

DR. FAUSTINO SERAFIN CHAVEZ MARTINEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA

DRA. GORETTI CABRERA TOVAR
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JORGE ALEJANDRO VÁZQUEZ NARVAEZ
ASESOR DE TESIS

DR. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO
COORDINADOR DE INVESTIGACION

DRA. KAREN PAOLA VARGAS PEREZ
RESIDENTE DE PEDIATRIA

DEDICATORIA

Dedicó este trabajo a mis padres, Antonio Vargas y Rocío Pérez ya que son mi fuente e motivación, apoyo incondicional y continuo.

A mis hermanas, Fátima y Montserrat, por entender mi ser, escucharme y confiar en mí.

A mis compañeras residentes, porque son parte vital de mi formación como Peditra.

A mis maestros, en cada una de sus variantes, por el tiempo invertido en mi Enseñanza.

A Guillermo Teran, con quien comparto esta etapa tan importante de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por iluminar mi vida, por su guía, por impulsarme a ser un mejor ser humano.

Agradezco a la Vida, por todos los días que me ha regalado, los soleados y calurosos, pero también, los lluviosos y nublados.

Mi agradecimiento a ti papá y mamá, a ustedes hermanas, son mi motor.

Gracias especiales al Dr. Jorge Alejandro Vazquez Narvaez, por creer en mí, por su generosidad, ayuda, exigencia, por que sin él, esta tesis no hubiera sido realidad.

INDICE

CONTENIDO

1. INTRODUCCION.....	7
2. MARCO TEORICO.....	7
2.1 ANTECEDENTES.....	7
2.1.1 DEFINICIÓN.....	9
2.1.2 ETIOLOGÍA.....	9
2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	10
2.1.4 CLINICA.....	11
2.1.5 DIAGNÓSTICO.....	14
2.1.6 TRATAMIENTO.....	16
2.1.7 PREVENCIÓN.....	22
2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
2.3 JUSTIFICACIÓN.....	24
2.4 HIPÓTESIS:.....	24
2.5 OBJETIVOS:.....	25
2.5.1OBJETIVO GENERAL:.....	25
2.5.2OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	25
3. MATERIAL Y METODOS.....	25
3.1 CRITERIOS DE SELECCION.....	25
3.1.2 DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.....	26
3.1.3 ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES:.....	26
3.1.4 PROCEDIMIENTO DE LABORATORIO. ESTUDIO MICOLÓGICO....	26
3.1.5 SUSCEPTIBILIDAD IN VITRO.....	27
3.1.6 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	28
3.1.7 FUENTES Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	29
3.1.8 ANALISIS ESTADISTICO.....	29
3.1.9 ASPECTOS ETICOS.....	29
3.1.9 ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	30
3.1.10 RECURSOS.....	30
3.1.11 DIFUSION Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS.....	31
4. RESULTADOS.....	32
5. DISCUSION.....	40

6. CONCLUSIONES.....	41
7. RECOMENDACIONES	41
8. BIBLIOGRAFÍA.	43
9. ANEXOS	47

1. INTRODUCCION.

Candida, es una de las causas más comunes de infecciones nosocomiales (1). Las infecciones fúngicas invasivas son una gran causa de morbi y mortalidad. Las infecciones por Candida son de las cuatro infecciones de torrente sanguíneo nosocomiales más comunes (2,3,4). Aunque la incidencia de candidemia varía de 8-10/100,000 personas por año, la mortalidad es de 29-40%. (5) Aunque en años recientes la *Candida albicans* es responsable de la mitad de los casos de candidemia, algunos factores de riesgo, tales como: profilaxis con fluconazol, malignidad hematológica subyacente o la edad del paciente. (6,7,8). La candidiasis invasiva ahora es ampliamente reconocida como un importante problema de salud pública, con morbilidad y mortalidad considerables, asociados a altos costos de salud. (9)

2. MARCO TEORICO.

2.1 ANTECEDENTES

Candida albicans es un hongo diploide asexual (forma de levadura), saprófito de la familia de los Sacaromicetos. (2,3)

Normalmente se encuentra en la cavidad oral, en el tracto gastrointestinal y en la vagina. Está envuelta en un rol relevante en la digestión de los azúcares mediante un proceso de fermentación. (2)

El secuenciado del genoma de *C. albicans* y subsecuentemente de los genomas de varias otras médicamente relevantes especies de *Candida* ha cambiado profundamente e irreversiblemente los modos de estudiar las spp. de *Candida* (3). El secuenciado genómico de *C. albicans* fue lanzado en octubre de 1996. Y así durante 10 años, culminando con el lanzamiento del agrupamiento del diploide 19, que provee una versión haploide del genoma, acompañado de datos de regiones alélicas en el genoma. Otra refinada conjunción 20 con ocho ensamblajes de cromosomas de *C. albicans* ha sido lanzado en 2006. Otras secuencias genómicas de *Candida* se están desarrollando para: *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, y *C. tropicalis* (3).

El genoma de *C. albicans* es altamente dinámico y esta variabilidad ha sido usada ventajosamente en estudios epidemiológicos moleculares de *C. albicans* y estudios de población en esta especie. Un descubrimiento remarcable que ha sido llevado en la secuenciación del genoma es la presencia de un ciclo parasexual en *C. albicans*. Este ciclo parasexual está bajo el control de loci de masculinidad, y permuta entre fenotipos blanco y opaco. Investigando el rol que el proceso de apareamiento juega en la dinámica de las poblaciones de *C. albicans* o en otros aspectos de la biología y la patogeneidad de *C. albicans* representa un importante foco para futuros estudios (3,4)

CLASIFICACION CIENTIFICA. (1)

REINO	FUNGI
FILO	ASCOMYCOTA
SUBFILO	SACCHAROMYCOTINA
CLASE	SACCHAROMYCETES
ORDEN	SACCHAROMYCETALES
FAMILIA	SACCHAROMYCETACEAE
GENERO	CANDIDA

ESPECIES

Candida albicans
Candida no albicans
Candida dubliniensis
Candida glabrata
Candida guilliermondii
Candida Kefyr
Candida Krusei
Candida lusitaniae
Candida milleri
Candida oleophila
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Candida utilis

2.1.1 DEFINICIÓN

La candidiasis es la micosis oportunistas por excelencia, presenta una gran gama de cuadros clínicos, pudiendo ser una enfermedad superficial o atacar órganos profundos, así como cursar en forma crónica, aguda e incluso fulminante.(2)

La candidiasis invasiva documentada es definida como un cultivo positivo de fluido sanguíneo estéril. Las fuentes más comunes de aislamiento: es la sangre (aproximadamente 70%), orina (15%) y líquido cefalorraquídeo (10%). (5)

2.1.2 ETIOLOGÍA

Existen más de 150 especies de *Candida*, pero sólo nueve son consideradas como patógenos para el ser humano. Éstas son: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Candida key fir*, *Candida lusitaniae*, *Candida glabrata* y *Candida dubliniensis*; esta última descrita recientemente, antes incluida dentro de *C. albicans*. (27)

Las especies de *Candida* son levaduras que se reproducen por gemación. *Candida albicans* y algunas *Candida tropicalis* son dimorfas y forman largas cadenas de estructuras elongadas de levadura, denominadas pseudohifas. La mayoría de las infecciones (50-60%) se debe a *Candida albicans*. Otras especies como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* y *C. dubliniensis*, también pueden causar infecciones serias en huéspedes inmunosuprimidos. *Candida parapsilosis* sólo le sigue en orden de frecuencia a *C. albicans*, como causa de candidiasis sistémica en recién nacidos de muy bajo peso. (28)

Candida albicans forma parte de la flora normal del tracto gastrointestinal y áreas mucocutáneas. No obstante, las especies de *Candida* producen una gran variedad de infecciones, que van desde la infección mucocutánea sin compromiso vital a procesos invasivos que pueden amenazar la vida del paciente. (28)

Candida spp. Con frecuencia puede producir colonización asintomática de la piel y/o las mucosas: *Candida parapsilosis* es la más frecuente en la piel y *C. albicans* en las mucosas. No obstante, ésta precede al desarrollo de la mayoría de las infecciones candidiásicas, especialmente en pacientes con factores predisponentes: diabéticos, obesos o inmunodeprimidos. *C. albicans* es responsable de la mayoría de las cutáneas y mucosas en los niños, aunque *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, han aumentado mucho su incidencia, especialmente en los pacientes con SIDA. Otras especies de *Candida* menos frecuentemente aisladas son: *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* y *C. stellatoidea*, muy relacionada con *C. albicans*. (28)

2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de candidemia se ha incrementado, principalmente en las unidades de cuidados intensivos más que en otras áreas hospitalarias. Para que este microorganismo comensal se convierta en un patógeno, es necesario la interrupción de mecanismos de defensa normales; (29) existiendo ciertas condiciones como: leucemia, leucopenia, quemaduras, enfermedad

gastrointestinal, y prematuridad. Los principales factores predisponentes son el uso previo de antibióticos de amplio espectro por tiempos prolongados, uso de catéteres permanentes, hemodiálisis, y aislamiento de *Candida* en otros sitios fuera de he mocultivos. (30,31) Los principales procedimientos que se han asociado a un mayor riesgo son: nutrición parenteral total (43.3%), cánulas endotraqueales (29.9%), CVC (25.8%), cirugía previa (14–4%) y uso de antibióticos de amplio espectro (90%). (32).

Se ha registrado una tasa de ataque de 47 por cada 10 000 habitantes, con incidencia de 4.3/ 100 000 y mortalidad global de 20 a 57%; (33,34), esto a pesar del tratamiento antifúngico. La mortalidad en neonatos es de 29 a 38% , (35,36), con factores asociados a mortalidad como: desnutrición (razón de momios [RM]: 4.3), cirugía previa (RM: 3.8) y el promedio de días transcurridos entre el primer hemocultivo positivo y el inicio de tratamiento. (35). Se ha observado mortalidad más baja en adultos que en niños (21 vs 72%). (34). De particular interés son los pacientes inmuno suprimidos, ya que éstos tienen un mayor riesgo para candidemia, (32) como son los pacientes con leucemia linfocítica, y los que están bajo tratamiento antibiótico, especialmente con vancomicina e imipenem. (37). La colonización de heces parece ser otro factor predisponente. (29)

Existe un incremento de casos ocasionados por especies diferentes a *C. albicans* que en conjunto se denominan no *albicans*; tales como: *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, entre otras.(38)

2.1.4 CLINICA

Convencionalmente se clasifica a la candidiasis en:

- 1) Tegumentaria
- 2) Visceral
- 3) Septicémica

1.- Las formas prevalentes de candidiasis tegumentaria son:

- a) Oral
- b) Vulvovaginal
- c) Intertriginosa
- d) Oniquia y paroniquia
- e) Cutáneo-mucosa generalizada
- f) Granuloma

a) En la candidiasis oral, las mucosas orales están cubiertas con placas aisladas con confluentes de pseudomembranas de color blanco cremoso a gris, constituida por hifas y levaduras fúngicas. Al desprender estas placas dejan descubierto una mucosa enrojecida. La candidiasis oral puede ser el signo de presentación de la infección por VIH o inmunodeficiencia primaria. Los pacientes inmunodeprimidos presentan en ocasiones candidiasis esofágica y laríngea.

b) Vulvovaginitis. Es una infección frecuente durante el embarazo y la diabetes. Generalmente la mucosa se encuentra enrojecida y exudativa, pero a veces se observan pústulas e, incluso, úlceras. Cuando la micosis es severa, lleva al grado de incapacitar a la paciente. A veces se observa una intensa vulvovaginitis (gran edema y eritema de mucosa vulvar) con muy escasos parásitos, lo que sugiere una hipersensibilización a *Candida* o a sus productos metabólicos. En la candidiasis vulvovaginal el pH vaginal es bajo, generalmente 5, lo que debe tomarse en cuenta como ayuda diagnóstica.

c) La candidiasis intertriginosa se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas en los pliegues cutáneos. Estas placas pueden ser secas o exudativas, con bordes bien definidos y tener en el centro vesículas o pústulas. Los sitios más afectados son los espacios interdigitales o perineo, región crural, las axilas, los surcos submamaros y glúteos. Con mucha frecuencia produce prurito intenso.

d) Oniquia y paroniquia. En personas que desempeñan labores que originan maceración cutánea de los dedos de las manos o de los pies, es frecuente la existencia de lesiones en la base de las uñas, que se

caracterizan por eritema, inflamación y dolor intenso. Generalmente la uña esta infectada y se observa café estriada. A diferencia de las dermatofitosis, *Candida* ataca la uña de su borde a su extremo libre.

- e) Candidiasis cutáneo-mucosa generalizada. En pacientes diabéticos y especialmente en niños con inmunidad celular muy deprimida ausente la candidiasis se puede diseminar ampliamente, afectando la piel, mucosas, algunas de ellas internas (intestinal) o bien, producir lesiones granulomatosas subcutáneas. Estos cuadros clínicos son muy severos.
- f) Granuloma. Lesiones granulomatosas, causadas por una candidiasis superficial, que se profundiza. Se observa en pacientes con defensas abatidas. Este cuadro es de muy difícil tratamiento.

2.- La candidiasis visceral, comprende los siguientes cuadros clínicos:

- a) Candidiasis broncopulmonar
- b) Endocarditis candidiósica
- c) Candidiasis meningoencefálica
- d) Candidiasis del tracto urinario

- a) La candidiasis broncopulmonar se caracteriza generalmente por un cuadro bronquítico crónico, que cursa con tos productiva o no: en caso de ser productiva, habrá expectoración mucoides e incluso hemoptoica; a veces puede haber pleuritis.
- b) Endocarditis candidiósica. Hasta hace algunos años era casi exclusiva de los drogadictos. En la actualidad se ha incrementado por el aumento de la drogadicción, la cateterización intracardiaca y uso prolongado de líquidos intravenosos.
- c) Candidiasis meningoencefálica. Se observa como producto de la diseminación hematogena de *Candida*, pero a veces suele observarse sólo lesión meníngea. El agente etiológico más frecuente de este tipo es *C. albicans* y, a diferencia de lo que sucede con otros tipos de meningitis fúngica, en la causada por *Candida* existe leucocitosis intensa en el líquido cefalorraquídeo con predominio de polimorfonucleares.

- d) Candidiasis del tracto urinario. En niños pequeños, la candidiasis del tracto urinario es secundaria a la introducción de sondas y su uso por tiempo prolongado o a malformaciones congénitas. En el niño y en el adulto, la cirugía y especialmente el trasplante renal son los factores. Los pacientes con sondas vesicales permanentes, infección renal focal o enfermedad diseminada pueden presentar candiduria.

3.- La septicemia por *Candida* o *candidemia*, es una afección día a día más frecuente y este incremento obedece al empleo cada vez más amplio de corticoesteroides, inmunodepresores, citotóxicos y de la cirugía cardiovascular. La afección constituye la forma fulminante de la candidiasis y tiene una letalidad de casi 100%.

2.1.5 DIAGNÓSTICO

- Diagnóstico del género: células de formas variables, que se reproducen por gemación múltiple; algunas especies producen clamidospora pseudomicelio e incluso micelio verdadero. Sus blastosporas pueden estar unidas al pseudomicelio de una manera típica para cada especie. Los medios líquidos crecen en el fondo, forman películas superficiales o anillos. Tienen catabolismo exudativo, aunque algunas especies lo tienen fermentativo.
- Estos hongos han presentado grandes problemas a los taxonómicos a tal grado que existen 172 sinónimos para *C. albicans*.
- Diagnóstico micológico: la observación e identificación de *Candida* es fácil, pero la significación que tenga como simple comensal o patógeno real es muy difícil de aclarar en muchos casos. En términos generales, el procedimiento para el diagnóstico depende de dos situaciones: o bien el producto patológico procede del tegumento interno o externo, es decir, de sitios de donde *Candida* puede existir en estado saprobio; o bien, de estructuras normalmente libres de hongo.
- En el primer caso, el aislamiento por cultivo puede carecer de significación, pero si el examen directo muestra numerosos elementos del microorganismo y particularmente si se le encuentra abundantemente filamentizado, lo más probable es que se trate de una

auténtica candidiosis. Por otro lado, el aislamiento de *Candida* a partir de sangre o líquido céfalo-raquídeo es definitivamente diagnóstica.

- El examen directo de escamas y uñas provenientes de pacientes sospechosos, que muestran levaduras filamentos de *Candida*, se considera diagnóstico, aunque puede confundirse con astros poras de dermatofitos y hongos levaduriformes que viven como comensales o parásitos en piel.
- En cultivo, las blastosporas y filamentos permiten la identificación del género *Candida* y el de la especie *albicans* (la de mayor importancia y la más frecuente) se hace por su habilidad de producir clamidosporas cuando se cultiva en agar-harina de maíz o arroz, más Tween 80, así como tubos germinativos en suero sanguíneo, líquido cefalo-raquídeo y algunos medios de cultivo, elementos que también pueden producir *C. stellatoidea*, diferenciándose de *C. albicans* por no poder asimilar la sacarosa.
- Algunos autores han tratado de diferenciar las especies utilizando criterio inumquímico, pero sólo ha complicado extraordinariamente tal diferenciación; así por ejemplo, Axelsen ha demostrado la existencia de 78 antígenos diferentes en *C. albicans* mediante inmuno-electroforesis cuantitativa. Es por eso que la actividad bioquímica de *Candida*, mediante reacciones de fermentación y auxonogramas constituyen aún la mejor manera de diferenciar la especie.
- En el diagnóstico de candidiosis visceral, diversos autores preconizan el uso de métodos serológicos, tales como la aglutinación, la inmunofluorescencia y la precipitación. Para Taschdijian, la reacción de precipitación es la mejor y demuestra la producción de anticuerpos en el 90% de la candidiosis visceral, utilizando antígeno citoplasmático de *Candida* rotas por soniación. Por su parte, Louria cree que el mejor método diagnóstico en estos casos es la desaparición de una B macroglobulina que existe normalmente en el ser humano, responsable de la aglutinación de *Candida* y que desaparece en la candidiosis visceral y en algunos otros estados patológicos.
- En la candidiasis del tracto urinario en mujeres, el diagnóstico puede ser entorpecido por la elevada frecuencia de *Candida* en vagina y vulva, por

lo que la orina a analizar debe ser extraída de manera que carezca de esta contaminación. Se utiliza también el recuento de colonias crecidas en Sabouraud, inoculado con orina de individuos sospechosos y así, más de 1000 colonias por ml de orina son demostrativas de candidiasis del tracto urinario.

- Para confirmar el diagnóstico de una candidiasis cutánea o mucosas se realizará un frotis con torunda o hisopo de algodón o estéril de la zona lesional. Dichas muestras se colocarán en un medio de transporte para microorganismos aerobios, debiendo ser procesadas en el plazo máximo de dos horas. La observación microscópica o examen directo, que muestra la presencia de levaduras y pseudohifas, se puede realizar en fresco, con colorantes, blanco calcofluor o similares, en frotis o improntas, teñidos con Gram, Giemsa o PAS y en tinciones histológicas de biopsias con hematoxilina-eosina, PAS o plata metenamina de Gomori-Grocott. En aquellas localizaciones donde el hallazgo de una levadura puede indicar colonización (boca, vagina, área perianal), la positividad del cultivo ha de valorarse de acuerdo con las características del paciente y su situación clínica. Nuevas técnicas diagnósticas como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o la determinación de antígenos y marcadores bioquímicos pueden ser útiles en el diagnóstico temprano de candidiasis, especialmente de las sistémicas, pero su sensibilidad y su especificidad están por determinar.

2.1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de las candidiasis cutáneas se basa en el uso de fármacos antifúngicos tópicos, siempre que sea posible, u orales en los casos más extensos y siempre que haya afectación sistémica. Además, se corregirán los factores predisponentes, si fuese posible, como la humedad, la sudación, la obesidad, la diabetes, las inmunodeficiencias y la toma de antibióticos o corticoesteroides.

Los antifúngicos actualmente utilizados en la práctica clínica incluyen polienos (anfotericina B forma lipídica y desoxicolata), azoles (fluconazol, voriconazol y posaconazol), y equinocandinas (caspofungina, micafungina, y anidulafungina).

Estos tratamientos en pacientes neonatos, son comúnmente prescritos de tres formas:

- 1.- Profilaxis de candidemia.
- 2.- Terapia empírica de fungemias sospechadas.
- 3.- Tratamiento de candidiasis sospechadas.

A pesar de los logros substanciales, la prevención y tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas es limitado, por el hecho de que no todos los agentes antifúngicos están aprobados en la población pediátrica, la dosis apropiada de estos medicamentos no ha sido bien establecida para todos los grupos de edad. (14)

Las opciones de primera línea aprobadas por la FDA (Food Drug Administration), para el tratamiento de la candidiasis invasiva, en todos los grupos de edad, incluyen anfotericina B liposomal, fluconazol, caspofungina y micafungina. (15,16,17,18)

Los criterios para seleccionar el tratamiento inicial incluyen, el estado clínico del paciente, órgano afectado, medicamentos concomitantes, pretratamiento con agentes antifúngicos, las especies de *Candida* aisladas y los patrones de resistencia. Los pacientes que han recibido profilaxis con azoles, están hemodinámicamente inestables o granulocitopénicos, son colonizados con *C. Krusei* o *C. glabrata*, o son admitidos a instituciones con alta frecuencia de estos microorganismos, deberían recibir una equinocandina o polyene upfront (19).

La anfotericina B en su complejo lipídico y el Voriconazol son opciones para terapia de segunda línea.(20,21) Debido a su perfil de seguridad menor en comparación a nuevos agentes, el uso de Anfotericina B desoxicolato es controversial.

De manera similar a los adultos, los catéteres centrales deberían ser removidos tempranamente. Los pacientes neutropénicos deberían recibir Factor Estimulador de la Colonia de Granulocitos y en pacientes inmunodeprimidos, la dosis de esteroides debería ser reducida, suspendida o reemplazada. La duración recomendada de la terapia para candidemia no complicada es 14 días, después de cultivos negativos en sangre y resolución de todos los síntomas. Después de esto, la consolidación terapéutica con Fluconazol oral es factible para las cepas susceptibles. La fundoscopia es prioritaria al final del tratamiento para descartar endoftalmitis. (19, 18)

Infecciones invasivas por Candida:

Las infecciones invasivas por Candida deben ser clasificadas como:

- 1.- Candidemia
- 2.- Candidiasis focal invasivo
- 3.- Candidiasis diseminada aguda, con o sin fungemia. (25)

Tratamiento antifungico empírico. La terapia antifungica empírica, es un estándar de cuidado que proporciona prevención en un grupo específico de pacientes (pacientes hemato-oncológicos con neutropenia prolongada. (Neutrofilos $\leq 500/\geq 10$ días). Los agentes aprobados por la FDA indicados para pacientes pediátricos de cualquier edad, son: anfotericina y caspofungina)(26).

DOSIS DE AGENTES ANTIFUNGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DESPUÉS DEL PERIODO NEONATAL.(26)

AGENTE	DOSIS RECOMENDADAS Y COMENTARIOS
Formulaciones de Anfotericina B	Las dosis de recomendación en niños y adolescentes no difieren de la de adultos.
Fluconazol	3 a 6mg/kg/día IV/VO para profilaxis o tratamiento de infecciones superficiales; 12mg/kg/d para tratamiento de infecciones invasivas.
Itraconazol	No aprobado antes de los 18 años; basado en datos farmacocinéticos existentes, una dosis de 2.5mg/kg dos veces

	al día de suspensión oral puede ser usada para profilaxis o tratamiento de infecciones superficiales; la monitorización terapéutica es recomendada.
Posaconazol	No aprobada antes de los 18 años de edad; algunos pacientes de 13 años y mayores han sido incluidos y fueron tratados con dosis de adultos. Continúan bajo estudio pediátrico
Voriconazol	Pacientes de 12 años y mayores: 6mg/kg/ dos veces al día, el primer día, seguida por 4mg/kg dos veces al día IV, la dosis oral es 400mg dos veces al día, primer día (≤ 40 kg: 200mg, dos veces al día), seguido por 200mg dos veces al día (≤ 40 kg: 100mg dos veces al día). En niños de 1 a 11 años, una dosis de 7mg/kg IV dos veces al día y una dosis oral de 200mg dos veces al día, sin dosis de carga ha sido aprobada en Europa.
Aniludafungina	No aprobado antes de los 18 años; los pacientes pediátricos que reciben 0.75mg/kg/d o 1.5mg/kg/d tienen concentraciones similares a los adultos que reciben 50 a 100mg/día, respectivamente.
Caspofungina	Recientemente aprobado en pacientes pediátricos; la dosis es 50mg/m ² /día (día 1: 70mg/m ² /día, dosis max: 70mg)
Micafungina	Recientemente aprobados en paciente pediátrico; las dosis son: 100mg/d (≤ 40 kg: 2mg/kg/d para candidiasis invasiva y 50mg/d (≤ 40 kg: 1mg/kg/d) en la dosis profiláctica.
5-Fluorocitosina	Las dosis recomendadas en niños y adolescentes no difieren en adultos, la monitorización terapéutica es fuertemente recomendada.

Tratamiento de las diferentes formas fúngicas mucocutáneas..

1.- Candidiasis oral (muguet): La mayoría de los muguet responden al tratamiento con nistatina en suspensión (prematuros: 0.25-0.5 ml en cada lado de la boca, cuatro veces al día; niños 2-3 ml en cada lado de la boca, 4 veces al día. En ambos casos se mantendrá el tratamiento hasta 48 horas después de la resolución de las lesiones). En casos persistentes, la aplicación de

miconazol tópico, 2 a 3 veces al día es muy efectiva. En pacientes inmunodeprimidos puede ser necesario el uso de fluconazol oral.

2- Candidiasis del área de pañal: El cambio frecuente de pañal y el uso de pañales superabsorbentes desechables es una medida básica en el tratamiento de cualquier dermatitis del área del pañal. Las cremas con nistatina o con cualquier imidazol, aplicadas 2 o 3 veces al día, consiguen la resolución de los síntomas de 2 a 3 semanas. El uso de nistatina oral, para eliminar la Candida del intestino, junto al tratamiento tópico, no ha demostrado ser mejor que el uso de este último solo.

3.- Paroniquia candidiósica: Es válido aquí lo dicho para la tiña unguium, si bien en el caso de que se requiera tratamiento oral se utilizará fluconazol o el itraconazol.

4.- Candidiasis congénita: Los niños a término con candidiasis congénita no suelen requerir tratamiento sistémico, basta con la aplicación de una crema antifúngica, aplicada dos veces al día en las lesiones. En caso de que se sospeche afectación sistémica, más frecuente en los recién nacidos de bajo peso, deberán recibir antifúngicos sistémicos. En este caso, el fármaco de elección, es la anfotericina B. El voriconazol y la caspofungina abren nuevas perspectivas terapéuticas con menor toxicidad.

5.- Candidiasis mucocutánea crónica: El tratamiento se realizará con antifúngicos que, la mayoría de las veces, deberán administrarse de forma sistémica (fluconazol e itraconazol). Para evitar las resistencias, no deberán utilizarse estos fármacos de mantenimiento. Debe tenerse en cuenta el tratamiento de los otros trastornos inmunológicos y/o endocrinos acompañantes, así como de las infecciones añadidas por bacterias o dermatofitos.

ANTIFUNGICOS MÁS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDIOSIS CUTÁNEA.

TOPICOS	ACTIVIDAD	POSOLOGÍA	PRESENTACIÓN	INDICACIÓN
Nistatina	Fungicida y fungistático	2-4 veces al día	Suspensión, crema	C. oral C. cutánea
Clotrimazol 1%	Fungistático	2 veces al día	Crema	C. cutánea
Miconazol 2%	Fungistático	2 veces al día	Crema, Solución	C. cutáneas Mejor en áreas intertriginosas.

Infecciones sistémicas:

Los fármacos de elección para tratar la candidiasis invasora son anfotericina B, caspofungina, micafungina, anidulafungina o fluconazol, si bien los datos sobre caspofungina, micafungina y anidulafungina en niños y recién nacidos son limitados. Casi todas las especies de *Candida* son sensibles a la anfotericina B, excepto *C. lusitanae*. La duración del tratamiento variará según la respuesta clínica y la presencia o la ausencia de neutropenia. Los pacientes que corren alto riesgo de morbimortalidad deben recibir tratamiento prolongado hasta la resolución de todos los signos de infección. Para los pacientes con candidiasis hepatoesplénica la resolución de las lesiones puede requerir semanas o meses. Se puede indicar tratamiento breve (es decir, 7-10 días) para catéteres intravenosos, siempre que se retire con rapidez el catéter y no haya evidencia de enfermedad sistémica (p. ej., hemocultivos positivos tras la extracción del catéter). Cabe utilizar preparados de anfotericina B asociados con lípidos, si se observa nefrotoxicidad o insuficiencia clínica significativa con el tratamiento con anfotericina B convencional. Sin embargo, no se deben prescribir estos preparados como fármacos de primera línea. Las comunicaciones publicadas en adultos y comunicaciones anecdóticas en recién nacidos de pretérmino indican que por lo menos un preparados como fármacos de primera línea. Las comunicaciones publicadas en adultos y comunicaciones anecdóticas en recién nacidos de pretérmino indican que por lo menos un preparado de anfotericina B asociado con lípidos no ha erradicado la

candidiasis renal porque este fármaco de molécula grande no penetra en los riñones. Se ha comunicado toxicidad hepática de las formulaciones lipídicas.

Se puede administrar flucitosina (100-150mg/kg/día en cuatro dosis, máximo 150mg/kg cada 24 horas) con anfotericina B para la infección por *Candida albicans* que compromete el Sistema Nervioso Central, si es factible la administración enteral. Se debe disminuir la dosis de flucitosina en caso de insuficiencia renal. Las concentraciones de flucitosina se deben mantener entre 40-60, obtener resultados de los análisis limitan su utilidad. Los efectos adversos de flucitosina, que son más comunes en los pacientes son azotemia, supresión de médula ósea relacionada con la dosis, exantema, disfunción hepática y rinorrea; hemorragia digestiva y colitis ulcerosa.

El fluconazol también ha resultado eficaz para el tratamiento de la candidiasis invasora. Los adultos neutropénicos con candidemia responden bien al fluconazol, anfotericina B, pero hay preocupación acerca del fluconazol que es fungistático, en pacientes con profunda neutropenia. El fluconazol puede ser apropiado cuando hay alteración de la función renal o meningitis. Sin embargo, los datos sobre el tratamiento de la meningitis por *Candida* por Fluconazol son limitados. Éste no es una terapéutica apropiada antes de conocer la especie de *Candida* causante de la infección porque *C. Krusei* es resistente al fluconazol y hasta el 50% de *C. glabrata* bien puede ser resistente. La caspofungina, la micafungina y la anidulafungina con actividad in vitro contra todas las especies de *Candida* pero menor actividad para *C. parapsilosis* son tratamientos alternativos para las infecciones por *Candida* en adultos, no obstante se conocen pocos datos sobre la eficacia y seguridad en los niños, en especial recién nacidos. La anidulafungina puede ser superior a al fluconazol para la candidemia.

2.1.7 PREVENCIÓN

El gran deterioro clínico y la alta morbilidad y mortalidad de infecciones fúngicas invasivas provoca el ímpetu para la implementación de métodos preventivos en pacientes de alto riesgo. Los cuidadosos apegos a medidas de control, en particular, el cuidado meticuloso de catéter y el lavado de manos,

son las principales medidas de prevención de infecciones nosocomiales por *Candida* (24, 25)

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las infecciones por *Candida* sp. continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. La intubación, el antecedente de neutropenia y plaquetopenia, además del uso de antibióticos son factores asociados a mayor mortalidad. Existe un incremento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*. (38)

En el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, se revisaron reportes microbiológicos de infección por *Candida* en pacientes hospitalizados entre los años 1998-2005, donde se obtuvieron 402 cultivos positivos para *Candida*, con la siguiente distribución de especie:

Candida albicans	353
Candida sp.	28
Candida no albicans	6
Candida tropicalis	2
Candida guilliermondi	1
Candida Krusei	1

La mayoría de los aislamientos ocurrieron en el servicio de Terapia Intensiva con 159 casos (39.5%) y en el servicio de Cuidados Intensivos Neonatales con 106 casos (23.36%), siendo el grupo etario entre los 0 -12 meses el más afectado en un 54.47% de los casos.

Por lo que en esta tesis se pretende resolver las siguientes preguntas

- 1.-¿ Cuales son las Especies de *Candida* que causan infecciones en sangre?
- 2.- ¿Cual es el perfil de susceptibilidad *in vitro* de los mismos aislamientos frente antifúngicos convencionales?
- 3.- ¿Cuales son los principales factores de riesgo asociados a estas infecciones?
- 4.- ¿Cual es la frecuencia de la mortalidad por *Candida*?

2.3 JUSTIFICACIÓN

La candidemia pediátrica se ha vuelto un problema importante en pacientes en las unidades de cuidados intensivos o en niños con inmunocompromiso, lo que ha dado como resultado una importante morbilidad y mortalidad de los pacientes con este microorganismo. Históricamente *Candida albicans* había sido el patógeno más involucrado en este y otros problemas médicos. Recientemente se ha reportado un cambio epidemiológico en los aislamientos recuperados de los pacientes pediátricos con candidemia. Aunque *Candida albicans* permanece como la especie más comúnmente aislada en muchos hospitales, las infecciones por *Candida no albicans* han incrementado su frecuencia en los últimos años.(38)

Además, *Candida spp* aisladas de estos pacientes pueden presentar una tendencia diferente a la susceptibilidad antifúngica, atribuida a varios factores, entre los cuales el de mayor importancia podría ser el uso frecuente de antifúngicos. Una tendencia así, se ha descrito entre pacientes adultos con malignidades hematológicas, pacientes críticamente enfermos y otras condiciones de inmunocompromiso. No obstante este punto, no ha sido lo suficientemente estudiado en la población pediátrica. Los resultados de este estudio permitirán identificar o conocer susceptibilidad de nuestras cepas a los antifúngicos utilizados en este Hospital y con esto, poder establecer un protocolo de manejo, para evitar en un futuro, resistencias a los antifúngicos convencionales.

2.4 HIPÓTESIS:

La distribución de especies de *Candida* varían con respecto a las reportadas en la literatura y tienen una susceptibilidad diversa a los antifúngicos convencionales.

2.5 OBJETIVOS:

2.5.1 OBJETIVO GENERAL:

- Conocer el perfil clínico-epidemiológico de la Candidiasis en niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia.
- Describir las principales características...
- Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la atención de niños con candidiasis.

2.5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Identificar las Especies de *Candida* que causan infecciones en sangre.
- 2.- Determinar el perfil de susceptibilidad *in vitro* de los mismos aislamientos frente antifúngicos convencionales.
- 3.- Conocer los principales factores de riesgo asociados a estas infecciones.
- 4.- Estimar la tasa de Mortalidad por *Candida*.

3. MATERIAL Y METODOS.

Métodos:

Estudio observacional, prospectivo, llevado a cabo en el periodo 2009-2010, en el que se estudiaron todos los episodios de candidemia atendidos en nuestro Hospital.

Población estudiada: Pacientes pediátricos hospitalizados desde RN hasta los 15 años de edad.

3.1 CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de Inclusión

- Pacientes con cultivo positivo en sangre para *Candida sp.*

Criterios de exclusión:

- Historia clínica incompleta

3.1.2 DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

En este estudio, un caso de candidemia adquirida en hospital será definida como aquella que ocurra después de 48 horas de hospitalización y que cuenta con la evidencia de un cultivo positivo para *Candida spp.* En sangre.

Por cepa aislada se llenará un cuestionario con los siguientes datos demográficos:

3.1.3 Estratificación de pacientes:

Menos de un mes	Neonatos
1 mes – menos 2 años	Infantes
2 años – menos 12 años	Niños
12 años – menos 15 años	Adolescentes

Solamente un aislamiento por paciente será incluido, las cepas serán enviadas a la Facultad de Medicina de la UANL, Departamento de Microbiología, laboratorio de Micología mediante la agencia de mensajería OCASA. En esta agencia se abrirá un número de cuenta para registrar al Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

3.1.4 Procedimiento de laboratorio. Estudio Micológico.

Se registrará cada aislamiento en el laboratorio de Micología de la Facultad de Medicina de la UANL. Se trabajará con todos los aislamientos de los pacientes del Hospital Infantil de Morelia que se obtuvieron en un año. Los aislamientos de *Candida* fueron identificados en el Hospital Infantil de Morelia, donde se obtuvo la muestra la cual consistió en colocar 2ml de sangre en el hemocultivo, incubar 24 horas a 37 grados, extraer 2ml con jeringa estéril centrifugar a 1500rpm, 10 minutos del sedimento, se le realizó tinción de Gram y se sembró en AS, ACH (incubar CO₂ al 10%) y EMB los cultivos de 7 y 15 días solo

sembrar el Agar Biggy, incubar 24 horas a 37 grados, observar e identificar las colonias, las cuales se observaron como colonias secas, pequeñas, la tinción de gram: levaduras, gram positivo, identificación de levaduras filamentosas, identificación de *Candida albicans* y *no albicans*. Estos aislamientos se enviarán al Departamento de Microbiología, laboratorio de Micología de la Facultad de Medicina de la UAN L. Cada aislado se subcultivará en Agar dextrosa Saboraud para corroborar viabilidad y pureza. La determinación de especie se lleva a cabo mediante las tiras API 20C AUX (bioMérieux, México) y pruebas morfológicas estándar como: formación de tubos germinales y evaluación microscópica en agar harina de maíz-tween 80. Una vez identificados, los aislamientos de *Candida* serán guardados en suspensión en agua a temperatura ambiente y sobre agar dextrosa Saboraud a menos 20 grados centígrados, hasta que se reactiven para hacer las pruebas de susceptibilidad in vitro.

Antes de empezar las pruebas de susceptibilidad, cada aislamiento será subcultivado al menos dos veces en placas petri con agar dextrosa Saboraud para confirmar la pureza y viabilidad de las levaduras.

3.1.5 Susceptibilidad in vitro.

Se evaluarán, los siguientes compuestos antifúngicos:

- Fluconazol (FCL), (Pfizer, Inc., New York, N.Y.)
- Voriconazol (VRC), (Pfizer, Inc., New York, N.Y.)
- Itraconazol (ITC), (Janssen, Pharmaceutica, Beerse, Belgium)
- Amfotericina B (AMB), (Bristol Myers Squibb, Princeton, N.J.)
- Posaconazol, (PSC), (Shering-Plough, Kenilworth, N.J.)
- Caspofungina (CAS), (Merck, Rahway, N.J.)
- Micafungina (MICA), (Astellas Pharma US, Deerfield, IL)
- Anidulafungina (ALI), (Pfizer, Inc., New York, N.Y.)

Para llevar a cabo las pruebas de susceptibilidad in vitro se seguirán los lineamientos del protocolo M27-A3 del CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute).

Se preparará una serie de diluciones de cada antifungico. La concentración final de los anti fúngicos estará en el rango de 0.03 a 64 mcg/ml para FLC, CAS, MICA Y ANI y de 0.015 a 8 para AMB, ITC, VRC Y PSC.

El inculo de levadura se prepara espectrofotométricamente y se harán diluciones para obtener una concentración de 1.0×10^3 a 5.0×10^3 UFC/ml.

Para las pruebas con anfotericina B se utilizará el medio de cultivo llamado medio para antibióticos 3 y para el resto de los antifúngicos se usará RPMI-1640 con L-glutamina y con buffer MOPS 165Mm.

Los tubos se incubarán a 35 grados y se leerán después de 24hrs para CAS, MICA y ANI y a las 48hrs para el resto de los antifungicos. Para las equinocandinas, las pruebas de su sceptibilidad in vitro se harán en presencia y ausencia de suero.

La lectura de concentración mínima inhibitoria (CMI) para anfotericina B se definirá como la menor concentración de antifúngico capaz de impedir el crecimiento de la levadura.

La lectura de CMI para los azoles se definirá como la menor concentración de antifúngico que cause una reducción mayor del 80% del crecimiento de la levadura en comparación al tubo control libre de antifúngico.

La lectura de CMI para las equinocandinas se definirá como la concentración más baja de antifúngico que produzca una disminución significativa (más del 50%) del crecimiento comparado al crecimiento del tubo control libre de droga.

Para el control de calidad de las pruebas de susceptibilidad se utilizarán las siguientes cepas: *C. parapsilosis* ATC 22019 y *C. krusei* ATCC 6258.

3.1.6 Interpretación de Resultados.

Los puntos de corte para FLC e ITC serán aislamientos con CMI menor o igual a 8mcg/ml para FLC y menor o igual a 0.125 mcg/ml para ITC serán

considerados como susceptibles. Aislamientos con CMI de 16 a 32mcg/ml para FLC y 0.25 a 0.5mcg/ml para ITC serán considerados como susceptibles dependientes de la dosis. CMI mayor o igual a 64 mcg/ml para FLC y mayor o igual a 1 mcg/ml para ITC serán considerados resistentes.

Para propósito de este estudio, determinaremos los aislamientos con CMI menor o igual a 1mcg/ml para anfotericina B serán considerados como susceptibles y con CMI mayor o igual a 2mcg/ml serán clasificados como resistentes.

Para el caso de VRC se considerará como susceptible aquel aislamiento con CMI menor o igual a 1mcg/ml, susceptible dependiente de la dosis de 2mcg/ml y resistentes mayor o igual a 4mcg/ml.

En el caso de las equinocandinas, un aislamiento con una CMI menor o igual a 2mcg/ml será considerada como susceptible y un aislamiento con una CMI mayor de 2mcg/ml será designado como no susceptible.

Debido a la escasez de estudios los puntos de corte para PSC se desconocen y no se hará ninguna categorización de los aislamientos.

3.1.7 FUENTES Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La fuente primaria de información fueron los reportes del hemocultivo, después de estudio el expediente revisando la historia clínica para obtener las variables de estudio, las cuales se registraron en un formato específico (ANEXO 1)

3.1.8 ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizará estadística descriptiva para establecer frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión para la edad de los pacientes. determinar características clínicas de la población en estudio.

3.1.9 ASPECTOS ETICOS.

Los pacientes participantes en este estudio, no corrieron riesgos atribuibles a dicha participación, ya que la información se obtuvo de los registros oficiales como los reportes de hemocultivo y la historia clínica. También se cumplirán con los preceptos éticos establecidos en el reglamento de la Ley

General de Salud en cuanto a conservar el anonimato y la confidencialidad de los participantes en la publicación de los resultados.

3.1.9 ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

El Director de la tesis, el Dr. Jorge A. Vazquez; será el responsable de analizar el resultado de los hemocultivos y mantener coordinación con la Facultad de Medicina de la UANL, Departamento de Microbiología, laboratorio de Micología para el adecuado traslado y procesamiento de las cepas.

La Química Ma. Elena Vargas se responsabilizó de recibir la muestra y realizar el cultivo conforme a los procedimientos de calidad estandarizados en el Laboratorio de Investigación en Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

La autora de esta tesis, tuvo la función de identificar a los pacientes con diagnóstico de candidemia, revisar el reporte de los hemocultivos del expediente clínico, llenar los formatos de registro de las variables en estudio.

La Dra. Gloria Vargas se encargó en la Facultad de Medicina de la UANL, Departamento de Microbiología, laboratorio de Micología, de realizar la tipificación de especie y determinar la susceptibilidad de las cepas de Candida.

3.1.10 RECURSOS.

Se contó con el apoyo de compañías farmacéuticas para evaluar la susceptibilidad de los siguientes medicamentos:

- Fluconazol (FCL), (Pfizer, Inc., New York, N.Y.)
- Voriconazol (VRC), (Pfizer, Inc., New York, N.Y.)
- Itraconazol (ITC), (Janssen, Pharmaceutica, Beerse, Belgium)
- Amfotericina B (AMB), (Bristol Myers Squibb, Princeton, N.J.)
- Posaconazol, (PSC), (Shering-Plough, Kenilworth, N.J.)
- Caspofungina (CAS), (Merck, Rahway, N.J.)
- Micafungina (MICA), (Astellas Pharma US, Deerfield, IL)
- Anidulafungina (ALI), (Pfizer, Inc., New York, N.Y.)
-

3.1.11 DIFUSION Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS.

Los resultados de este trabajo se publicaran mediante una tesis de grado en la Especialidad de Pediatría Médica, se presentarán en Congresos, Jornadas y otros eventos académicos y de investigación científica.

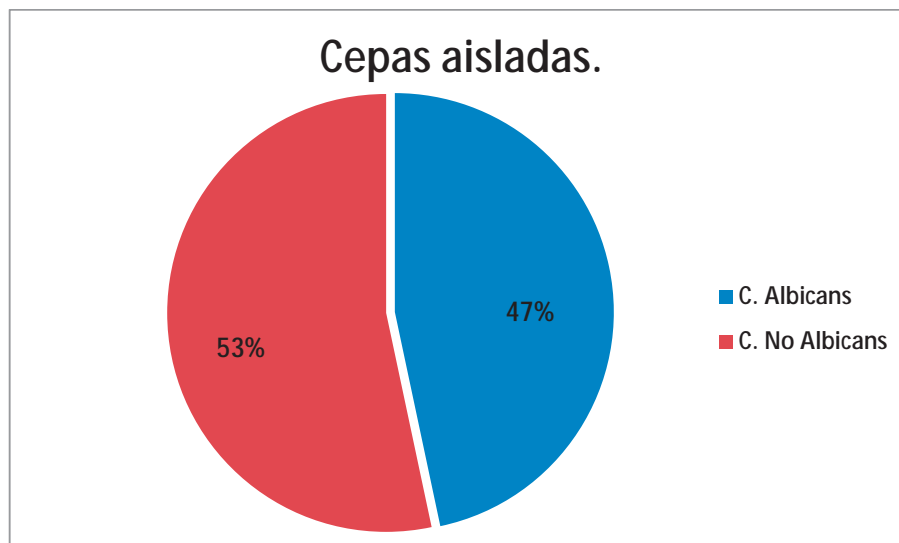
4. RESULTADOS

Se estudiaron 15 cepas de Candida, las especies más frecuentes fueron: Candida no albicans con 53%, y en menor frecuencia la Candida albicans con 47%, como se muestra en la gráfica 1.

TABLA 1: CEPAS DE CANDIDA IDENTIFICADAS EN LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA.

CEPA AISLADA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Candida Albicans	7	47%
Candida no Albicans	8	53%

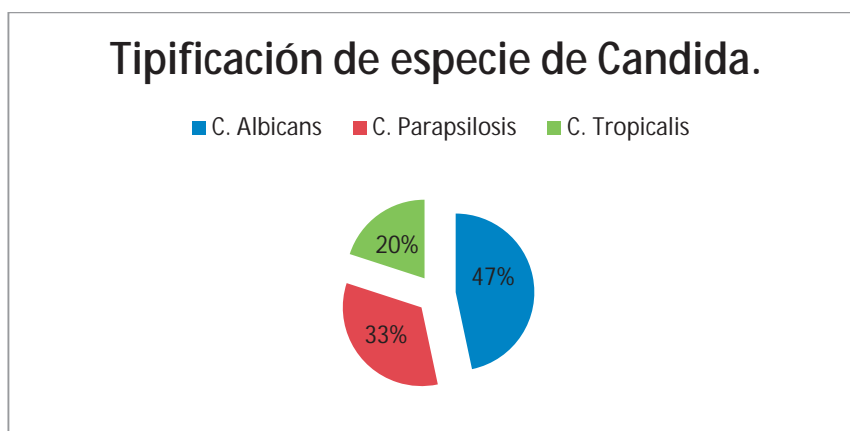
GRAFICA 1: CEPAS DE CANDIDA IDENTIFICADAS EN LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA.



De las 15 cepas aisladas de Candida, 53% pertenece a Candida no albicans, en la siguiente tabla se muestra la tipificación de especie.

TABLA 2. TIPIFICACIÓN DE ESPECIE DE CANDIDA NO ALBICANS.

CEPA AISLADA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Candida Albicans	7	47%
Candida parapsilosis	5	33%
Candida tropicalis	3	20%



En las siguientes tablas 3,4 Y 5 se presenta la incidencia de Candida por Grupo de Edad y sexo, encontrando que la edad más afectada es entre 2 a 12 años, con una prevalencia en el sexo femenino en un 53% (8 mujeres).

TABLA 3.

GRUPO DE EDAD	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Menores de 1 mes	0	0
1 mes a 2 años	6	40%
2 años a 12 años	8	53%
12 años a 15 años	1	7%

GRAFICA 3.

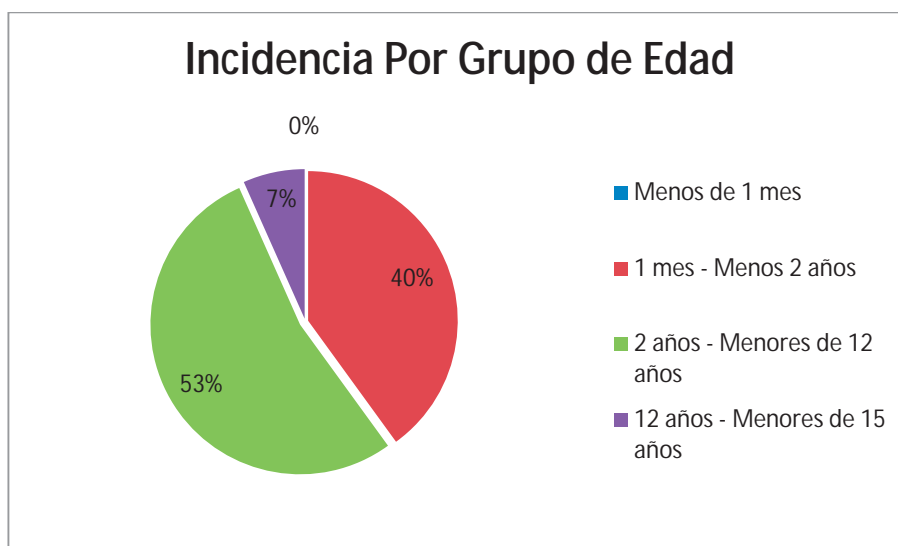
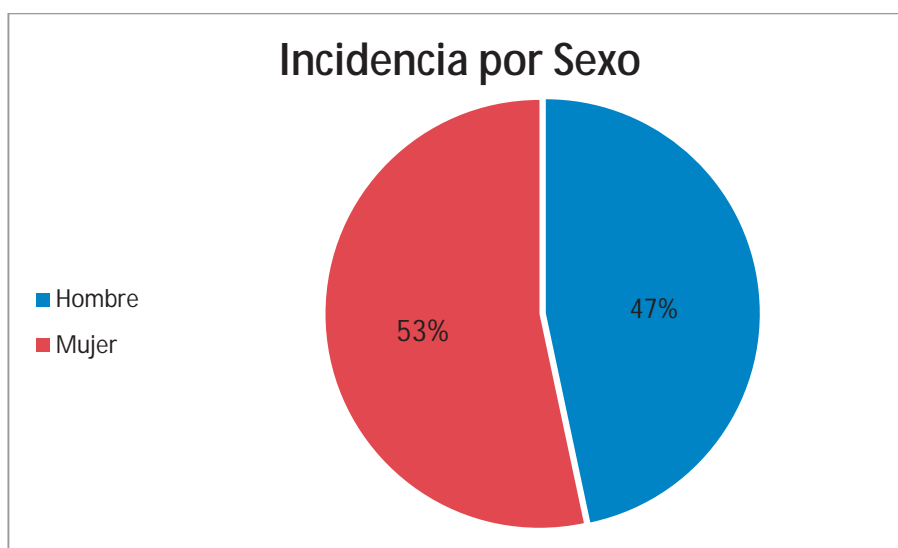


TABLA 4. INCIDENCIA POR SEXO.

SEXO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Hombres	7	47%
Mujeres	8	53%

GRAFICA 4.



GRAFICA 4.1.

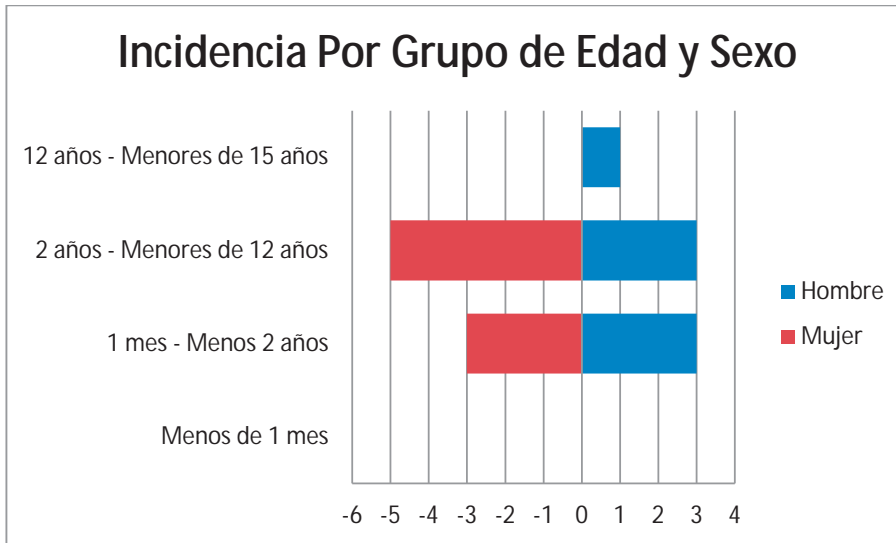


Tabla 5. Susceptibilidad a Itraconazol

Itraconazol		
Susceptibles*	SDD**	Resistentes+
3	11	1
*Menor o igual a 0.125		
**De 0.25 a 0.5 mcg		
+Mayor de 0.5 mcg		

Gráfica 5. Susceptibilidad a Itraconazol.

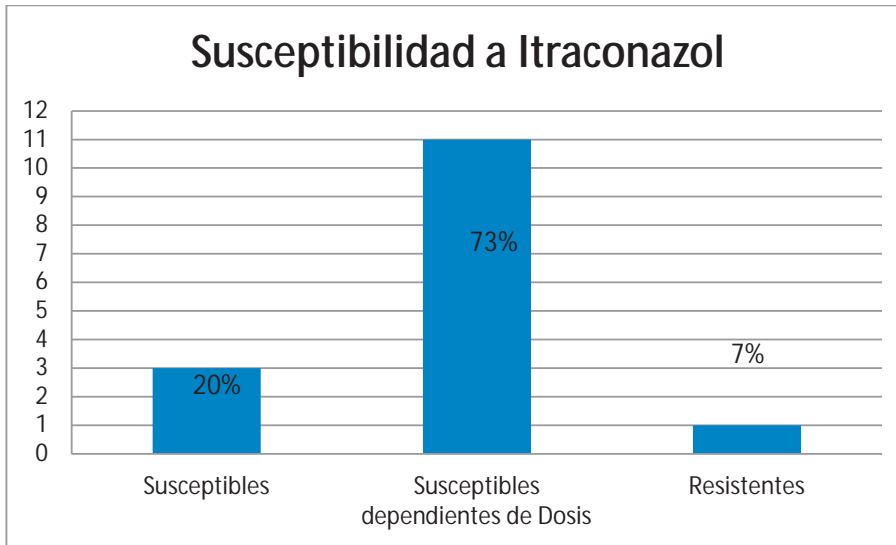


Tabla 6. Susceptibilidad a Fluconazol.

Fluconazol		
Susceptibles*	SDD**	Resistentes+
15	0	0
*Menor o igual a 8 mcg		
**De 16 a 32 mcg		
+Mayor o igual a 64 mcg		

Gráfica 6. Susceptibilidad a Fluconazol.

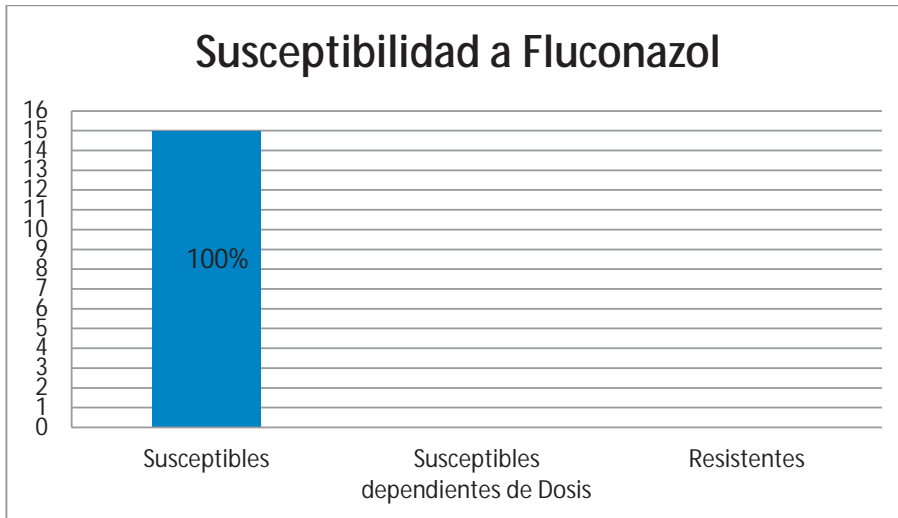


Tabla 7. Susceptibilidad a Anfotericina.

Anfotericina	
Susceptible*	Resistente**
15	0
*Menor o igual a 1	o
**Mayor de 1	

Gráfica 7. Susceptibilidad a Anfotericina.

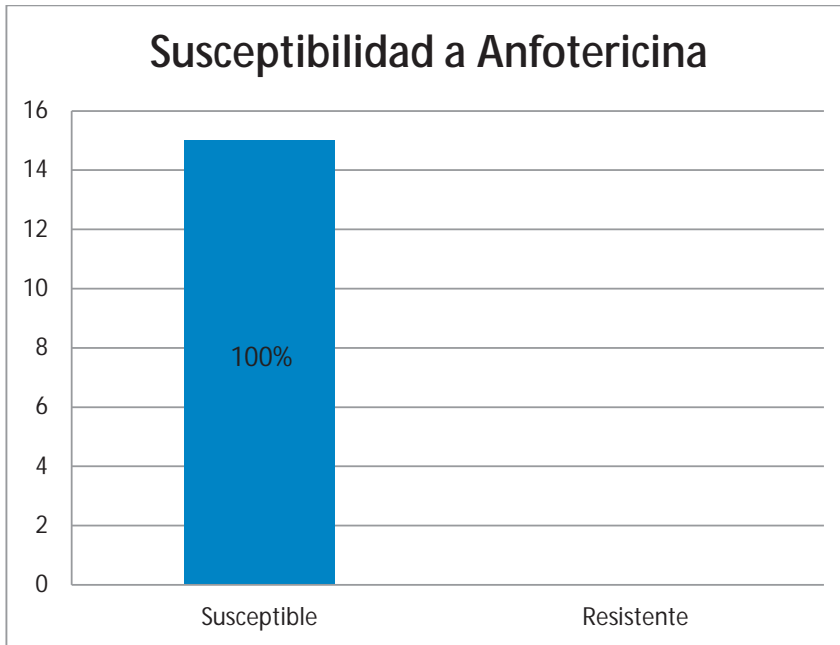


Tabla 8. Susceptibilidad a Voriconazol.

Voriconazol		
Susceptibles*	SDD**	Resistentes+
15	0	0
*Menor o igual a 1 mcg		
**		
+Mayor o igual a 4 mcg		

Gráfica 8. Susceptibilidad a Voriconazol.

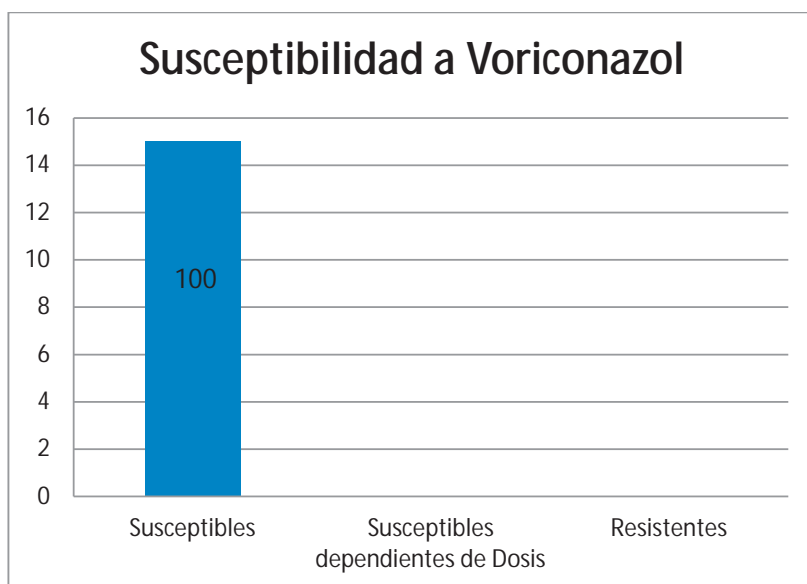
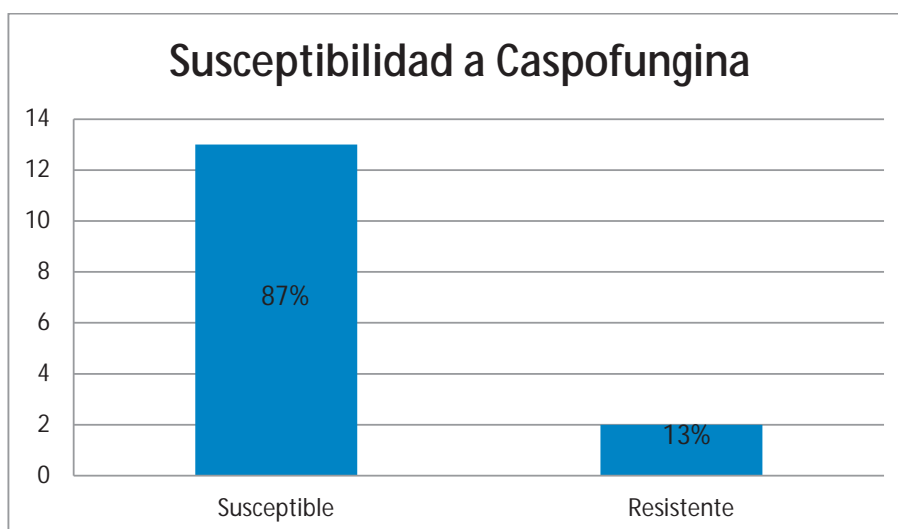


Tabla 9. Susceptibilidad a Caspofungina.

Caspofungina	
Susceptible*	Resistente+
13	2
*Menor o igual a 2 mcg	
+mayor o igual a 2 mcg	

Gráfica 9. Susceptibilidad a Caspofungina.



5. DISCUSION

Debido a la evolución antibiótica en pacientes críticamente enfermos y mayor supervivencia, los gérmenes oportunistas son cada vez más frecuentes, si bien se ha reportado por diferentes autores un aumento en el aislamiento de especies de *Candida* no albicans, hasta el 70% en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica; si bien en este estudio se tipificaron las 15 cepas de *Candida*, las cuáles resultó que la mayoría corresponde a *Candida* no albicans en un 53% de los casos, con lo que se hace evidente el predominio de especies de *Candida* no albicans y también se hace evidente que la cepa más aislada en población pediátrica es *Candida* parapsilosis seguida de *Candida* Tropicalis, lo que corresponde con lo reportado en la literatura. La importancia de esclarecer las especies involucradas va más allá del simple conocimiento de la epidemiología, ya que la identificación y sensibilidad dependerá el éxito del tratamiento antifúngico. Es bien sabido que las especies de *Candida* no albicans presentan mayor resistencia a los tratamientos antimicóticos que las especies de *C. albicans*, en este estudio la especie de *Candida* parapsilosis fue la cepa que mostró resistencia a dos antifúngicos, que aunque no son terapia de primera, se utilizan en el Hospital ante pacientes críticamente enfermos con candidemia que no responden a los antifúngicos de primera línea como la Caspofungina, donde se mostró resistencia en dos cepas de *Candida* parapsilosis.

La mortalidad global reportada en este estudio fue similar a lo descrito en la literatura, de un 20%.

En cuanto al factor edad, se observó que los pacientes que fallecieron tenían menor edad a los pacientes que sobrevivieron, sin observar diferencia estadísticamente significativa; no se encontraron datos que evaluaran la edad en la literatura, sólo en los estudios realizados en neonatos. Se pone especial interés en los prematuros como factor de riesgo para mortalidad.

En la literatura mundial se ha reportado que la presencia de enfermedad maligna subyacente es un factor de riesgo importante para una mayor mortalidad, sin embargo, el factor cáncer en este estudio no resultó significativo, esto probablemente debido al tamaño de la muestra.

La colocación de catéteres venosos centrales es uno de los factores más frecuentemente encontrados en la mayoría de los estudios reportados en la literatura, en este estudio todos los aislamientos se obtuvieron de catéter central, lo que limitó el análisis de este factor de riesgo.

Dentro de los hallazgos importantes de este trabajo se encuentra el aspecto de los antibióticos, ya que si bien se reporta el uso de éstos como factor de riesgo para desarrollar infecciones por *Candida* y muerte por la misma, en el presente trabajo, un hallazgo interesante fue que más que el uso de antibióticos, el uso de glucopéptido, como la vancomicina resulta en un factor de riesgo para mortalidad por la misma.

Otro punto importante a abordar son los hallazgos en la biometría hemática, ya que se ha mostrado que la neutropenia^{11,19} es un factor de riesgo para mortalidad por infecciones por *Candida*, en este estudio no se encontró una diferencia significativa al momento del evento infeccioso; sin embargo, sí hubo diferencia cuando se consideró el antecedente de neutropenia en los últimos 30 días. Igualmente resultó significativo el hallazgo de trombocitopenia al momento de la infección por hongos, así como el antecedente de ésta.

6. CONCLUSIONES

Por lo tanto, se puede concluir que las infecciones por *Candida* continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad; varios factores influyen en la mortalidad, destacando la presencia de neutropenia, intubación endotraqueal, uso de antibióticos, así como la edad. Existe un incremento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*

7. RECOMENDACIONES

Para fines prácticos, en el momento que tengamos diagnóstico de candidemia, es importante tener en cuenta, el empleo de antibióticos de amplio espectro, como la Vancomicina, por la asociación de mortalidad en estos pacientes.

Debido al cambio epidemiológico que se ha presentado en los últimos años, respecto al aislamiento de cepas de *Candida* no *albicans*, considerar el uso

cauteloso de antifúngicos como la Caspofungina, que se encuentra como terapia de segunda línea en estos pacientes, ya que se ha visto resistencia de esta última con especies de Candida Parapsilosis en nuestro Hospital.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Candida albicans at NCBI Taxonomy browser, url accessed 2006-12-26
2. (Ryan KJ; Ray CG (e ditors) (2004). *Sherris Medical Microbiology* (4th ed. edición). McGraw Hill.)
3. Enfert C; Hu be B (e ditors) (2007). *Candida: Comparative and Functional Genomics*. Caister Academic Press
4. Jones T, Federspiel N, Chibana H, Dungan J, Kalman S, Magee B, Newport G, Thorstenson Y, Agabian N, Magee P, Davis R, Scherer S (2 004). «The diploid genome sequence of Candida albicans». *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** (19): pp. 7329-34
5. Han SS, Yim JJ, Yoo CG, Kim Y W, Han SK, Shim YS, Lee SM. Clinical characteristics and risk factors for nosocomial candidemia in medical intensive care units: experience in a single hospital in Korea for 6.6 years. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 671-6.
6. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP , Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in p atients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1103–10.
7. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP , Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in U.S.hospitals: analysis of 24,17 9 cases from a prospective nationwide surveillance study . *Clin Infect Dis* 2004;39:309–17.
8. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP ,Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in p ediatric patients in Unit ed States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:686–91.
9. 5. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit p atients in the United States during 1989–1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627–30.
10. Pfaller MA, Dieke ma DJ. Epide miology of invasive candidiasis: a 2 persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 : 133 – 163.
11. Lass-Fl ö rl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal 6 disease in Europe. *Mycoses* 2009; 52 : 197 – 205.

12. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 4): 5 – 24.
13. Almirante B, et al. 2005. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J. Clin. Microbiol.* 43:1829–1835.
- 14.- Efficacy and safety of antifungals in pediatric patients. Andreas H. Groll. A.H. Groll / *Early Human Development* 87S (2011) S71–S74
- 15.- Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented Candida or Aspergillus infections in pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123:877–84
- 16.- Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:820–6
- 17.- Groll AH, Tragiannidis A. Update on antifungal agents for paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1343–53.
- 18.- Groll AH, Tragiannidis A. Recent advances in antifungal prevention and treatment. *Semin Hematol* 2009;46:212–29.
- 19.- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009;48:503–35.
- 20.- Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahra mani P, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:240–8.
- 21.- Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:167–74.
- 22.- Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:415–20.
- 23.- Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin

B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711–8.

24.- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients.

MMWR Morb

Mortal Wkly Rep. 2000;49(RR-10):1-95

25.- Groll AH, Tragiannidis A. Recent advances in antifungal prevention and treatment. *Semin Hematol* 2009;46:212–29.

26.- Chiou CC, Walsh TJ, Groll AH. Clinical pharmacology of antifungal agents in pediatric patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:2465-89.

27.- Edwards J. *Candida* species. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Ed. Panamericana; 2005. Chapter 255. p. 2931–57

28.- A. Torrelo. Dermatología en Pediatría General. Libros Princeps. Biblioteca Aula Médica.

29.- Hughes WT, Flynn PM. Candidiasis. En: Feigin D, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. Textbook of pediatric infectious diseases. Fifth ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2004. Chapter 200. p. 2569–79

30.- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 2349–53.

31.- Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 1531–4.

32.- Verduyn–Lunel FM, Wenzel RP. Nosocomial fungal infection: *Candida*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 34: 213–20.

33.- Hadley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway SA. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Crit Care Med.* 2002; 30: 1808–14.

34.- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ. Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 1829–35.

- 35.- Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH. Nosocomial infection rates in adult and pediatric care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991; 91: 185S–91
- 36.- Roilides EJ, Farmaki E, Evdoridou J. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 745–50.
- 37.- Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 685–702
- 38.- Resendiz S.J, Morales -Aguirre J.J. Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. En niños. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* v.64 n.2 México mar./abr. 2007.

9. ANEXOS

**DATOS SOLICITADOS EN EL PACIENTE CON HEMOCULTIVO POSITIVO
PARA *Candida* spp.**

PROTOCOLO:

Vigilancia epidemiológica de candidemia en pacientes pediátricos hospitalizados: distribución de especies y susceptibilidad *in vitro* a agentes antifúngicos convencionales.

Hospital: Hospital Infantil de Morelia

Registro:

Nombre:

Sexo:

Edad

El hemocultivo se tomó por punción periférica o a través de catéter:

Fecha de reporte de hemocultivo positivo para *Candida* spp:

Dx:

Nombre del médico:

