

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"CANDIDIASIS SISTEMICA Y CANDIDURIA, FACTORES  
DE RIESGO, EVOLUCION Y PRONOSTICO EN  
PACIENTES DE CUIDADO CRITICO"

(ESTUDIO REALIZADO EN PACIENTES QUE DURANTE EL AÑO 1993  
ESTUVIERON INTERNADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTEN-  
SIVOS Y SERVICIO DE OBSERVACION DE ADULTOS DEL  
HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA C.A.)

T E S I S

PRESENTADA A LA HONORABLE JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE SAN  
CARLOS DE GUATEMALA.

P O R

*Débora Adalgiza Méndez*

EN EL ACTO DE INVESTIDURA DE:

**MEDICO Y CIRUJANO**

**GUATEMALA, ABRIL DE 1994.**

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

DL  
05  
+(6840)

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 7 de abril

de 1994

Director Unidad de Tesis  
Centro de Investigaciones de las Ciencias  
de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILLER EN CIENCIAS Y LETRAS DEBORA ADALGIZA  
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos  
MENZE Carnet No. 88-12587  
completos

Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:  
"CANDIDIASIS SISTEMICA Y CANDIDURIA, FACTORES DE RIESGO, EVOLUCION Y  
PRONOSTICO EN PACIENTES DE CUIDADO CRITICO"

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:

  
Firma del estudiante

  
Firma y sello personal

DR. CARLOS MEILA  
Medicina Interna-Intoxicología  
Colegiado 4118

  
Revisor  
Firma y sello

Registro Personal 12125

Dr. Henry Briceno Alvarado  
MEDICO Y CIRUJANO  
Colegiado No. 3492

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

H A C E   C O N S T A R   Q U E :

El Bachiller:           DEBORA ADALGIZA MENDEZ          



Carnet Universitario No.           88-12587          

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General  
Público ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:  
          "CANDIDIASIS SISTEMICA Y CANDIDURIA, FACTORES DE RIESGO, EVOLUCION  
          Y PRONOSTICO EN PACIENTES DE CUIDADO CRITICO"

Avalado por asesor(es) y revisor, por lo que se emite la presente  
O R D E N   D E   I M P R E S I O N :

Guatemala, 7 de abril de 1994

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Edgar R. De León Barillas.  
Por Unidad de Tesis

  
  
\_\_\_\_\_  
Dr. Raúl A. Castillo Rodas  
Director del Centro de Investigaciones  
de las Ciencias de la Salud

I M P R I M A S E :

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Jafeth Cabrera Franco

# HOSPITAL ROOSEVELT

AREA DE SALUD GUATEMALA SUR

TELEFONOS: 713384 - 713387

Guatemala, C. A.

DIRECCION CABLEGRAFICA

"HOSPVELT"

Al contestar al presente oficio sírvase  
hacer referencia al

No. \_\_\_\_\_

08 de abril de 1994


Doctor Raúl Alcides Castillo Rodas  
Director del Centro de Investigaciones  
de las Ciencias de la Salud  
Universidad de San Carlos  
Guatemala, Guatemala.

Estimado Doctor Castillo:

Por medio de la presente certificamos que el INFORME FINAL del Tema de Investigación "CANDIDIASIS SISTEMICA Y CANDIDURIA, FACTORES DE RIESGO, EVOLUCION Y PRONOSTICO EN PACIENTES DE CUIDADO CRITICO" realizado por la Br. DEBORA ADALGIZA MENDEZ, fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y por el Departamento de MEDICINA INTERNA del Hospital, y reúne todos los requisitos exigidos para su divulgación.

En base al Artículo 110. del Reglamento de Investigaciones del Hospital, se extiende la presente constancia.

Atentamente

  
Dr. Octavio Figueroa Aguilar  
Presidente  
Comité de Docencia e Investigación



OFA/edb

## INDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCION .....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	2
III.	JUSTIFICACION .....	4
IV.	OBJETIVOS .....	5
V.	MARCO TEORICO CONCEPTUAL .....	6
VI.	METODOLOGIA .....	28
VII.	PRESENTACION DE RESULTADOS .....	34
VIII.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS .....	45
IX.	CONCLUSIONES .....	47
X.	RECOMENDACIONES .....	49
XI.	RESUMEN .....	50
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	51
XIII.	ANEXOS .....	54

## I. INTRODUCCION:

El estudio que a continuación se presenta, es de carácter médico basado en un tipo de investigación observacional analítico de casos y controles, que tuvo como objetivo determinar la asociación existente entre la presencia de factores de riesgo con respecto a la evolución y pronóstico de pacientes con Candidiasis Sistémica, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos y Servicio de Observación del Hospital Roosevelt de Guatemala.

Inicialmente, se plantea el problema, definiendo qué es lo que se desea investigar, delimitando el tiempo y espacio en el que se realizara la investigación. Un marco teórico conceptual que incluye aspectos básicos sobre medición de riesgo por un lado, y por el otro, aspectos fisiopatológicos de *Cándida Albicans* fundamenta el fenómeno, lo que brinda la oportunidad de tener una visión general de la patología en estudio.

También se incluye la metodología de la investigación realizada con todos los instrumentos, técnicas, procedimientos estadísticos y medios utilizados para realizar el trabajo de campo. La interpretación de resultados, está elaborada por medio de estadísticas simples que arrojan los elementos de juicio para formular las conclusiones y recomendaciones pertinentes.

Al finalizar este estudio, fue posible obtener datos de sumo interés, que nos llevaron a identificar cinco factores de riesgo para Candidiasis Sistémica, dentro de los que se incluyen Intubación endotraqueal, Uso de ponche, Antibioticoterapia de amplio espectro e Infecciones bacterianas comunitarias y nosocomiales.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

### Su Definición:

La Candidiasis Sistémica constituye hoy en día un problema serio para el médico, puesto que se ha notado que afecta a un número considerable de pacientes, principalmente aquéllos que se encuentran hospitalizados en áreas de cuidados intensivos. A lo anterior, se han asociado gran número de condiciones las cuales se consideran propicias para el establecimiento de la enfermedad, teniendo todas ellas un denominador común: La inmunosupresión del huésped.

En un artículo publicado por Janssen Pharmaceutica, se menciona que "Con la posible excepción de las regiones polares, probablemente no existe ningún continente donde no se hallen las micosis sistémicas. En otras palabras, la infección micótica sistémica, constituye un problema patológico mundial". (20)

Dicho problema presenta dos aspectos importantes de ser considerados: Primero, el hecho de que el microorganismo esté siempre con nosotros en forma de germen dentro de su habitat natural, y Segundo, el considerarlo como patógeno invasivo, situación que a la vez, puede ser inducida por el mismo tratamiento médico del problema primario del paciente; ambos aspectos indiscutiblemente se relacionan entre sí. Cabe entonces el preguntarnos si Serán realmente los factores de riesgo determinantes en la evolución y pronóstico del paciente con Candidiasis invasiva?, y de ser así, qué factores son los más importantes en la incidencia de la enfermedad?.

J. Müller dice a este respecto: "No hay duda que los factores de riesgo del huésped son importantes en las infecciones oportunistas, particularmente cuando el patógeno es considerado como de baja virulencia".(27)

Estas inquietudes surgen del hecho de haber notado que la enfermedad parece incrementarse paralelamente al avance de la tecnología médica, que ha introducido muchas técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, lo que nos hace pensar en la posibilidad de que la enfermedad pudiera ser más bien el reflejo de actos iatrogénicos de dicha tecnología, o bien del desconocimiento de uso adecuado de la misma en contraposición

con los datos que la literatura aporta sobre la patogénesis de la Candidiasis Sistémica.

Es importante considerar que la propuesta de programas educativos de prevención al personal médico y paramédico que trata con pacientes de alto riesgo, coadyuvaría a la disminución de la incidencia de la enfermedad.

Por todo lo anterior, se estima necesario "establecer si los factores de riesgo son determinantes en la evolución y pronósticos del paciente con Candidiasis Sistémica".

#### Delimitación y Ubicación del Problema:

Para realizar esta investigación, se delimitó el problema de la siguiente manera:

##### Límites Teóricos:

La investigación estuvo orientada a aspectos relacionados con factores predisponentes a la infección fúngica, aspectos epidemiológicos de las infecciones candidiásicas, datos clínicos de la enfermedad en estudio, terapéutica y pronóstico de dicha patología.

##### Límites Temporales:

Se hizo una investigación de carácter retrospectivo seleccionando para su estudio el período que comprende los doce meses del año 1993.

##### Límites Espaciales:

Se ubicó la realización del estudio en la sección de Archivo de registros médicos del Hospital Roosevelt de Guatemala.

##### Unidad de Análisis:

Pacientes de ambos sexos de doce años de edad en adelante, que estuvieron ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos y Servicio de Observación de Adultos del Hospital Roosevelt de Guatemala, durante el período antes especificado.



### III. JUSTIFICACION:

Cándida como agente patógeno, se ha relacionado en la literatura extranjera con gran número de condiciones del huésped, constituyéndose en un problema de gran magnitud para el clínico, desde el momento en que dicha literatura reporta casos múltiples de infecciones micóticas invasivas que ponen en peligro la vida del paciente, o aún, dan fin a la misma. De lo anterior se deduce, la importancia real de contar con datos estadísticos nacionales respecto a este problema, que nos ayuden a identificar la invasión por Cándida, luego de correlacionar aspectos clínicos y de laboratorio, iniciar tempranamente el esquema terapéutico más adecuado con el fin de disminuir en lo posible los índices de morbi-mortalidad en las micosis sistémicas y todas las implicaciones socioeconómicas que para la institución hospitalaria en la cual se encuentre recluido el paciente representan.

Por otra parte, con el avance de la tecnología médica, se ha notado un gran aumento del uso de procedimientos invasivos, muchos de los cuales, según revisiones bibliográficas efectuadas, representan puertas de entrada para las infecciones de diversa etiología, incluyendo las fúngicas; debemos ser más acusiosos para realizar diagnósticos tempranos, y considerar a las infecciones fúngicas en el diagnóstico diferencial de fiebre, infiltrados pulmonares, dolor focal, hipotensión, etcétera. Debemos ser capaces de encontrar el camino a través de las dificultades, de distinguir la colonización de la enfermedad, la candidemia de la candidiasis invasiva y la candiduria.

Por todo lo anterior, se fundamenta la realización de la presente investigación en el sentido de aportar nuevas luces, tratar en lo posible de corregir errores que frecuentemente se cometen en la atención de pacientes hospitalizados y que como se mencionó, coadyuvan al desarrollo de la enfermedad.

#### IV. OBJETIVOS:

##### GENERAL:

Determinar la asociación existente entre los factores de riesgo con respecto a la evolución y pronóstico de pacientes con Candidiasis Sistémica, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos y Servicio de Observación del Hospital Roosevelt de Guatemala, durante el período comprendido durante los meses de enero a diciembre del año 1993.

##### ESPECIFICOS:

1. Tipificar la patología de base más frecuentemente asociada al desarrollo de Candidiasis Sistémica y Candiduria del Adulto para llevar un monitoreo más estricto de los pacientes que la presentan.
2. Realizar una evaluación de los factores externos que son considerados como coadyuvantes en la incidencia de la Candidiasis Sistémica y Candiduria.
3. Cuantificar por medio de datos estadísticos propios del Hospital Roosevelt, la magnitud del problema en estudio en pacientes de cuidado crítico.
4. Recomendar medidas profilácticas o de diagnóstico temprano en pacientes con riesgo elevado de contraer la enfermedad, con el fin de disminuir en lo posible, los índices de morbi-mortalidad por Candidiasis Sistémica.

## V. MARCO TEORICO CONCEPTUAL:

Es bien conocido el papel de *Cándida* en la enfermedad vulvovaginal y orofaríngea.

Antes de la década de los sesenta, eran extremadamente raros los reportes de casos de Candidiasis Sistémica. "Una revisión de la literatura mundial en 1964 reportaba únicamente 48 casos de Candidiasis diseminada".(5) El desarrollo de regímenes quimioterapéuticos contra el cáncer, la disponibilidad de transplantes de órganos y el uso de hiperalimentación parenteral, así como otras técnicas terapéuticas, han contribuido al incremento notable de la incidencia de esta enfermedad.

Según Bodey-Anaissie, "En un estudio realizado en cadáveres de pacientes leucémicos, la incidencia de infecciones fúngicas sistémicas fue del 10% en el período comprendido entre 1954-1958, incrementándose al 30% entre 1959-1964". (5)

Se ha observado en las últimas dos décadas un incremento de Candidiasis en su forma invasiva en contraposición con estudios anteriores que referían el problema de tipo localizado como predominante.

B. Leclercq comenta que "la enfermedad resulta de la combinación de la colonización por *Cándida* con la presencia de uno o más factores de riesgo del huésped". (25)

### DEFINICION DE RIESGO:

El riesgo es una medida que refleja la probabilidad de que se produzca un hecho o daño a la salud.

Una probabilidad es una medida de algo incierto, así considerando al riesgo como una probabilidad, es posible comprender por qué el enfoque de riesgo se basa en la medición de esta probabilidad, lo cual es una herramienta útil para determinar la necesidad de atención por parte de una población.

### FACTORES DE RIESGO:

Considerando el término riesgo como la probabilidad de que un hecho ocurra, (según Diccionario de Epidemiología) se llega a determinar entonces, como factor de riesgo todas aquellas características que tienden a aumentar dicha probabilidad, como ejemplo puede mencionarse el tabaquismo como factor de riesgo en el Infarto Agudo al Miocardio; y para el tema que nos compete, como es la Candidiasis Sistémica, la inmunosupresión

del huésped aumenta la probabilidad de la ocurrencia del proceso mórbido.

Tipos de Factores de Riesgo:

1. Causales:

Se menciona que estos factores de riesgo, producen directamente el proceso patológico, tal es el caso del uso de drogas endovenosas con agujas contaminadas.

2. Contribuyentes:

Son aquellas características que se asocian con la probabilidad mayor de desarrollar la enfermedad; por ejemplo la antibioticoterapia de amplio espectro.

3. Biológicos:

En el caso de Candidiasis Sistémica en particular podría mencionarse el estado de inmunosupresión del huésped.

4. Ambientales:

Toda característica del medio ambiente en el que se encuentre el paciente, que coadyuve a la ocurrencia de la enfermedad.

5. De Comportamiento:

Pueden incluirse ciertos patrones de comportamiento como el abuso de drogas por vía endovenosa, en el caso de las personas adictas.

6. Relacionados con la Atención en Salud:

Incluyen baja calidad de la atención, reflejándose por ejemplo, en falta de medidas higiénicas en el manejo de los pacientes; en el ambiente hospitalario puede mencionarse el no lavado de manos y zonas de humedad descuidadas.

Como se verá más adelante, no podemos dudar que todos los factores de riesgo anteriormente expuestos, juegan un papel importante para que se produzca la infección fúngica; sin embargo no debe dejarse de lado la importancia que tienen los factores del microorganismo causante, en este caso, los hongos, y específicamente, CANDIDA.

## MEDICION DEL RIESGO:

Existen tres diferentes maneras de medir el riesgo, siendo las siguientes:

1. En primer lugar, existe el riesgo de que ocurra un daño a la salud en una población determinada, comprendiéndose dentro de este grupo a quienes tienen factores de riesgo definidos y a quienes no lo tienen, esta medición se conoce como **Riesgo Absoluto** y se refiere a una incidencia.

### 2. Riesgo relativo:

Representa la probabilidad de que el daño se presente en aquellos sujetos con uno o más factores de riesgo, comparándolo con la frecuencia con la que el mismo daño se presenta en la población expuesta, es por lo tanto una medida de la fuerza de asociación entre dicho factor de riesgo y el daño a la salud.

### 3. Riesgo atribuible:

Es una medida útil para mostrar la proporción en que el daño podría ser reducido, si los factores causales desaparecieran de la población total.

## LOS HONGOS:

Los hongos forman el quinto reino de los organismos vivos (animal, vegetal, bacterias y protistas); siendo los únicos organismos vivos que juegan un papel importante en la vida del hombre.

Los hongos son definidos como setas, mohos y levaduras. Morfológicamente puede decirse que en general tienen núcleos pequeños, pero cada uno con su membrana nuclear y varios cromosomas como en el reino animal y vegetal. Como las plantas, los hongos tienen una pared celular rígida y puentes de glicolato del ciclo de Krebs, pero los hongos carecen de clorofila, requieren oxígeno y liberan CO<sub>2</sub> como producto metabólico final. Los hongos dependen de una fuente externa de carbono orgánico para alimentarse como los animales, aunque algunas especies son hábiles para utilizar el nitrógeno inorgánico. Durante los procesos sexuales, algunos hongos pueden comunicarse por mediadores parecidos a las hormonas.

La pared celular rígida de los hongos, consiste en varios componentes que incluyen polímeros amorfos de glucosa, llamados glucanos que forman la matriz de la pared celular. Este polisacárido microcristalino da la rigidez a la pared celular como la celulosa a las plantas y los peptidoglicanos a las bacterias. Varios complejos Proteína-Polisacárido (glucoproteínas), representan un componente mayor del estrato liso de la pared celular. Este componente parece ser el responsable de la respuesta inmunológica del huésped.

Actualmente, se considera a las setas como un estadio del crecimiento de ciertas especies de mohos; tiene estructuras tisulares especializadas en la parte superior de la seta, donde se desarrollan las esporas sexuales.

Un estadio sexual, es donde los genes se intercambian, ocurre en casi todos los organismos. Los hongos han desarrollado una variedad de ingeniosas vías para intercambiar genes en el orden que este proceso esencial sea más eficiente para la continuidad de las especies.

Un moho, tiene una estructura tubular, microscópica, ramificada. Algunos mohos tienen Septum (paredes cruzadas), formando un tubo dentro de las series de células; otros mohos no tienen esta estructura. Cada septum, tiene usualmente uno o más poros pequeños a través de los cuales fluye el citoplasma. El núcleo de algunas especies puede pasar a través de los poros septales. Las células usualmente contienen uno o más núcleos. En una estructura vascular que no llena las condiciones propicias para la vida, los mohos utilizan el flujo citoplasmático para mantener la continuidad de las células adyacentes.

Los mohos crecen por extensión del extremo de la hifa (una ramificación de la estructura tubular rígida), así como la producción de nuevas ramificaciones (hifas), con extremidades en crecimiento. El citoplasma interno del extremo de la hifa es una área de intensa actividad metabólica. En el citoplasma en el extremo envejecido de la hifa, forma vesículas que coalescen dentro de una vacuola que ocupa el centro de la mayoría de los tubos; el citoplasma es empujado contra la pared celular por el ensanchamiento de las vacuolas.

Una colonia de mohos es llamada micelio y crece por expansión marginal dada la elongación de los extremos de las hifas. Una colonia de moho en crecimiento en un líquido nutritivo, tiene la apariencia de una bola esponjosa. El moho plano se desarrolla sobre las superficies planas, como el moho verde que crece en

las superficie de una naranja en mal estado. Sin embargo, las hifas penetran en la naranja para su nutrición.

La levadura, constituye otra forma que puede adoptar un hongo. Las levaduras, son células singulares ovoides o esféricas con pared rígida. Para multiplicarse, cada célula de levadura desarrolla una yema (llamada blastoconidia). El citoplasma y una pequeña parte del núcleo se mueven dentro de la yema, seguido el desarrollo del septum de doble pared que separa la pared de la levadura de la yema.

“La mayoría de las levaduras producen de 20-30 yemas durante su ciclo vital”.(16).

Ciertas levaduras patógenas y mohos, cambian su morfología cuando crecen bajo condiciones de vida diferentes; la *Cándida Albicans* constituye un típico ejemplo de esto, como se verá adelante.

#### Hongos Indígenas:

“Algunos hongos ocupan un lugar en la flora microbiana normal del hombre. Estos hongos indígenas son las levaduras mencionadas anteriormente. De éstas, *Cándida Albicans* y *Glabrata*, están presentes en pequeños números como flora normal de la superficie de la mucosa de la lengua, tracto gastrointestinal y vagina” (16); cambios en la composición o cantidad de la flora normal bacteriana, pueden producir crecimiento de levaduras y hacerlas potencialmente infecciosas; existen varios factores que pueden ocasionar esta situación, los cuales se enumerarán más adelante.

#### CANDIDA:

“La *Cándida*, es un organismo fúngico (levadura), pequeño, unicelular, de pared delgada, se reproduce por medio de esporas. *Cándida Albicans*, la principal especie de ese género, produce blastosporas (blastoconidias), pseudohifas y clamidosporas. *Cándida Albicans*, es la más ubicua en la biosfera humana interna y el principal hongo involucrado en la enfermedad del hombre; no es patógena primariamente en el hombre, pues debe ocurrir alguna alteración previa de las defensas del huésped o bien en su fisiología para que pueda darse la infección por este microorganismo”(18)

“*Cándida Albicans*, cuando crece sobre superficies de células mucosas en el cuerpo o como una colonia en el laboratorio, es una levadura ovoide. Sin embargo cuando invade los tejidos, las

yemas se elongan grandemente y permanecen unidas. Esta cadena con apariencia superficial de hifa es llamada pseudohifa (pseudomicelio), y es característica de *Cándida Albicans* en su forma más invasiva. Un examen cuidadoso del microorganismo revela un pinzamiento de la pseudohifa en la coyuntura de la yema. Blastoconidias esféricas pueden estar presentes cerca de este sitio”(16).

#### Demostración, aislamiento e identificación:

“El examen directo de muestras clínicas frescas es, usualmente, la forma de diagnosticar la infección por *Cándida Albicans*. Una tinción de Gram, muestra células con levaduras y pseudohifas Gram positivas, las últimas frecuentemente unidas a las blastosporas presentes en los sitios de unión entre algunas hifas individuales.

La adición de KOH al 10% o 20% al esputo o a secreciones purulentas, ayuda a revelar luego de 5 a 10 minutos de incubación a temperatura ambiente la presencia de *Cándida* en estos especímenes. El uso de Calcoflúor, subsecuentemente iluminado con la luz ultravioleta de onda larga, optimiza la detección y la definición de los elementos micóticos.

Cuando se examina el esputo, es imperativo que sean utilizados especímenes frescos, dado que la *Cándida Albicans* crece rápidamente en el esputo a temperatura ambiente.

El microorganismo crece bien en los medios micológicos y bacteriológicos más comunes en 48 a 72 horas, aunque es, frecuentemente reconocido después de una noche de incubación. Las colonias nuevas son, usualmente planas, convexas, brillantes y de aspecto blanco cremoso. Con el tiempo, las colonias pueden adquirir un color castaño brillante y un tamaño mayor. El uso de agar verde de bromocresol o de agar paganolevin, puede ser de utilidad en el aislamiento de diversas especies de levaduras. La producción de clamidosporas puede ser demostrada utilizando el agar de harina de maíz; las claminosporas de *Cándida Albicans*, son vesículas de pared gruesa que no germinan ni producen conidias”.(18)



## DIAGNOSTICO DE CANDIDIASIS DISEMINADA POR VIA HEMATOGENA:

### I. Presentación clínica:

Cuando se trata de un paciente con recuento de neutrófilos normal, son 4 hallazgos clínicos que pueden despertar la sospecha de Candidiasis:

#### I.1. Endoftalmitis Candidiásica:

Aún cuando este tipo de afección pudiera darse tanto en pacientes neutropénicos como los no neutropénicos, debe recordarse que el paciente neutropénico no cuenta con el número suficiente de neutrófilos para que se desarrolle plenamente la lesión ocular característica observada en la endoftalmitis, y es por este motivo que los científicos consideran este hallazgo predominantemente en el paciente no neutropénico.

#### I.2. Lesiones macronodulares cutáneas:

Evidentemente, cuando se produce este tipo de lesiones debe siempre sospecharse candidiasis en otra parte del organismo, y sirve como punto de partida para el inicio de un tratamiento más agresivo.

#### I.3. Osteomielitis:

Se ha observado que tanto la osteomielitis como la osteoartritis, son más frecuentes en pacientes que han sufrido trauma o posterior a procedimientos quirúrgicos.

#### I.4. Candiduria en ausencia de instrumentación vesical:

Cuando un paciente sin cateterismo vesical actual o previo, presenta candida en orina, debe pensarse como primera posibilidad en diseminación hematógena hacia los riñones e iniciar antibioticoterapia lo más pronto que sea posible.

### II Cultivos sanguíneos:

El diagnóstico de candidiasis sistémica, basado en hemocultivos, representa serios problemas pues según la literatura consultada, la mayoría de dichos cultivos, son reportados como negativos, lo cual se observa con mayor frecuencia cuando los pacientes presentan candidemia coexistente con bacteriemia, ya que se ha notado que la

presencia de las bacterias dificulta grandemente la recolección de candida en la sangre.

### III Detección de antígenos y metabolitos:

Se mencionan varios métodos a través de los cuales puede identificarse Cándida, sin embargo todos ellos tienen la desventaja de ser sumamente honorosos para ser realizados rutinariamente en los centros hospitalarios. Dentro de éstos se mencionan la prueba de aglutinación de látex para detectar antigenemia candidiásica, prueba que además de ser de costo elevado brinda muchos resultados falsos negativos. Por otra parte, se menciona el sistema de detección de D-arabinatol en suero y la medición de enolasa candida-sérica. (18).

### Cultivos de esputo, orina y secreciones corporales:

Como es bien sabido, Cándida, forma parte de la microflora normal de varias partes de nuestro organismo, dentro de las que se cuenta el tracto respiratorio; por esto, el hecho de que sea reportada la presencia de Cándida por esputo no debe tomarse per se como evidencia de invasión sistémica, pues puede deberse a una contaminación de la muestra; en cambio si debe orientarnos dependiendo la clínica del paciente a efectuar otros procedimientos que determinan la presencia de Cándida en los pulmones la cual se diagnostica a través del estudio histológico de los mismos.

Otros líquidos corporales que la literatura refiere pueden ayudar al diagnóstico de invasión sistémica por Cándida, incluyen el análisis de humor vítreo, líquido peritoneal principalmente en pacientes dializados.

### PATOGENESIS DE LAS INFECCIONES MICOTICAS OPORTUNISTAS:

Como se mencionó anteriormente, las infecciones fúngicas oportunistas son causadas en su mayoría por las levaduras del género Cándida y Torulopsis, Criptococcus Neoformans, Aspergillus ssp. y algunos zygomycetos. Sin embargo, la incidencia de Candidiasis y Torulopsis son las más importantes.

“Al igual que en infecciones de otra etiología, las infecciones fúngicas pueden ser secundarias a factores de virulencia del agente patógeno, factores mecánicos, endotoxinas, exotoxinas y enzimas invasivas. Lo anterior, sin embargo, no pone en duda la importancia que tienen los factores de riesgo que presenta el huésped”.(27)

## VIRULENCIA DE LOS HONGOS:

### 1. Factores Mecánicos:

Se menciona que los filamentos del hongo son un factor de virulencia, ya que se ha observado en el caso de *Cándida* en particular, que dichos filamentos son capaces de penetrar los vasos sanguíneos del huésped; además se ha observado que gracias a este factor de virulencia, *Cándida* logra muchas veces escapar de la acción de los leucocitos polimorfonucleares en fase de levadura, cambiando dentro del mismo leucocito a su fase filamentosa, penetrando la membrana celular destruyendo por consiguiente la célula blanca del huésped.

### 2. Exotoxinas y Endotoxinas:

Se han descrito para *Cándida Albicans* ciertas endotoxinas, glucoproteínas y otras toxinas de alto y bajo peso molecular, algunas de las cuales se consideran sumamente específicas y otras poseen bajo grado de toxicidad para el huésped.

Varios autores mencionan que *Cándida*, produce una gran cantidad de exoenzimas, las cuales evidentemente contribuyen a la invasión del huésped y a que se mantenga el proceso infeccioso. Sin embargo, estos datos no han sido correlacionados cuantitativamente con la letalidad de dichas sustancias, por lo que se sugiere que las enzimas no juegan un papel verdaderamente importante en la patogénesis de la infección. Entre las enzimas se mencionan las proteinasas de varias especies de *Cándida* ante las cuales se ha observado que el huésped responde produciendo anticuerpos.

## MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED:

### 1. Mecanismos de Defensa No Específica del Huésped:

La inmunidad no específica del huésped, constituye la primera línea de defensa contra la invasión de gran cantidad de microorganismos incluyendo los hongos.

La eficacia de muchos elementos del sistema inmune se ve afectada por diversos factores dentro de los que se mencionan el estado nutricional y endócrino, así como la edad del huésped. Con respecto al estado nutricional del paciente, es común que éste sea deficiente en pacientes con enfermedades malignas así como en politraumatizados; esto conlleva a la depleción protéica que provoca la reducción de la inmunocompetencia y

por consiguiente aumenta la susceptibilidad a la infección por microorganismos oportunistas.

“Algunos estudios demuestran que las mujeres son más resistentes que los hombres a la Candidiasis Sistémica; la razón de ésto es desconocida, pero se ha asociado a factores endócrinos”.(27) Por otra parte, se ha considerado a la hiperglicemia como factor predisponente de las micosis sistémicas, lo cual viene a ser determinante en pacientes que reciben hiperalimentación parenteral, en pacientes diabéticos de edad avanzada y aquéllos que reciben tratamiento con corticoides. También se mencionan pacientes con SIDA.

Desde el punto de vista farmacológico, varios agentes presentan cierta interacción con elementos inmunitarios del huésped. Los esteroides constituyen un grupo de suma importancia pues como es bien sabido, ocasionan depresión a varios niveles del sistema inmune, pudiéndose mencionar dentro de este aspecto, la supresión de la respuesta inflamatoria aguda y crónica, interferencia con el proceso de cicatrización de heridas y disminución de la producción de anticuerpos.

Un segundo grupo de agentes farmacológicos, lo constituyen los inmunosupresores ampliamente usados en oncología y trasplantes de órganos los cuales, “por definición interactúan en el sistema inmune”.(28,32)

Algunos elementos como el hierro y el cobre pueden jugar cierto papel en la resistencia del huésped, principalmente se ha asociado con *Cándida Albicans*. Esto se deduce del hecho que se ha notado que los niveles séricos altos de hierro incrementan notablemente la susceptibilidad del huésped a ser atacado por diversos agentes patógenos, a la vez, “los niveles séricos disminuídos de este elemento, no predisponen directamente a la invasión, pero si la enfermedad se establece, sí se incrementa la persistencia de ésta, puesto que se reduce la capacidad del huésped para eliminar *Cándida* de los tejidos”,(28)

Dentro de los aspectos de inmunidad no específica, es fundamental el mencionar que las barreras mecánicas constituidas por la piel, mucosas, secreciones superficiales y respuesta inflamatoria proveen protección contra un gran número de hongos potencialmente invasivos.

## A. Las Barreras Mecánicas:

### A.1. La Piel:

Constituye una barrera mecánica superficial de suma eficacia contra la invasión de los microorganismos. Para que una infección se establezca a través de ella, es necesario que exista disrupción ya sea micro o macroscópica de la misma; ésto puede producirse por muchas causas que incluyen traumatismos locales, heridas cortantes, así como abrasiones menores. "La humedad excesiva de la piel, también se ha asociado principalmente a micosis superficiales (por ejemplo en área perineal y en pliegues cutáneos)".(28, 32)

Los procedimientos invasivos que interesan piel, también constituyen una ruta de entrada para las micosis sistémicas y muchas otras infecciones.

A este respecto, se mencionan en la literatura consultada, principalmente la colocación de catéteres intravenosos de los cuales los más asociados a la candidemia han sido los catéteres venosos centrales, así como aquéllos utilizados para la hiperalimentación parenteral en pacientes de cuidado crítico.(28) Este es un punto muy importante, pues actualmente el uso de dichos catéteres está muy difundido en los centros hospitalarios, puesto que pacientes en estado crítico requieren un monitoreo estricto. Por otra parte, las altas concentraciones de nutrientes que contienen las soluciones administradas en la hiperalimentación parenteral, constituyen un medio ideal para el crecimiento de diversos microorganismos. "En un estudio americano se reportó que el 54% de pacientes que presentan septicemia recibiendo hiperalimentación parenteral, fue secundaria a infección fúngica"(28). Dentro de la comunidad puede observarse este problema principalmente en drogadictos que abusan de drogas por vía endovenosa.

El sistema renal se ve sumamente afectado por las infecciones fúngicas debido al incremento de la utilización de catéteres urinarios los cuales rompen las defensas no específicas del huésped; aparentemente la mayoría de estas infecciones permanecen localizadas y se resuelven al retirar los catéteres.

#### A.2. Mucosas:

Las mucosas son barreras mecánicas mucho menos efectivas contra la invasión micótica. “Las secreciones mucosas proveen cierta protección atrapando ciertas partículas microbianas que son removidas por diversos mecanismos como la tos, el estornudo, etc. otros líquidos como la saliva, las lágrimas y la orina tienen efectos similares”(28).

Sin embargo, las mucosas son más afectadas por los hongos pues presentan sitios ideales a los cuales los hongos pueden adherirse firmemente en la superficie epitelial y resistir así la acción de las secciones arriba mencionadas. En este sentido, “Cándida tiene la gran predilección por la mucosa oral y vaginal, incluso se han identificado receptores para Cándida en estos sitios”(24, 28).

Los factores más frecuentemente implicados con la ruptura de la barrera mucosa incluyen trauma, maceración, uso de esteroides tópicos y sistémicos, cateterización uretral, peritoneal, endotraqueal y enfermedad péptica ulcerada.(28)

#### A.3. Secreciones de la Superficie Corporal:

La producción de sudor y secreciones sebáceas por piel, provee un tipo de defensa no específica adicional. Estas secreciones incluyen varios componentes como ácidos grasos y ácido láctico los cuales ejercen efectos inhibitorios sobre el crecimiento de los hongos.

Secreciones de otro tipo también tienen propiedades antimicrobianas, pudiéndose mencionar la lisozima de las lágrimas y la saliva, así como el ácido gástrico del estómago.

Todas las anteriores secreciones pueden alterarse por diversos factores como por ejemplo en el paciente hospitalizado con áreas de maceración y heridas alrededor de las cuales se reduce la cantidad de dichas secreciones, muchos agentes farmacológicos, así como desequilibrios hidroelectrolíticos también contribuyen a alterar los mecanismos de defensa del huésped.

La flora endógena puede ser destruída de varias formas, sin embargo, el factor que más se ha relacionado con esto es el uso de antibióticos de amplio espectro, o contra bacterias gram negativas, encontrándose una “alta incidencia de

Cándida en el recto y lengua de los pacientes, en especial aquéllos tratados con cloranfenicol y tetraciclina, cefalosporinas, imipenem, etc. Otro factor importante, lo constituye el uso de regímenes de esterilización intestinal que barren con la microflora y produce el crecimiento de microorganismos oportunistas como Cándida".(28)

#### B. La Respuesta Inflamatoria:

La inflamación aguda es una reacción común del organismo ante la presencia de cuerpos extraños en los tejidos; constituye el mecanismo de defensa no específica más importante del huésped (6, 28). Este mecanismo entra en juego siempre que la defensa específica falla, y cuando ésta está presente, la respuesta inflamatoria se incrementa substancialmente.

La respuesta inflamatoria está constituida por dos elementos:

1. La producción de varios componentes químicos solubles tóxicos al microorganismo invasor; éstos incluyen lisozimas, citokinas, interferón y proteínas de la fase aguda. (6, 28)
2. Elementos celulares que incluyen a los neutrófilos y macrófagos encargados de fagocitar cuerpos extraños. "Otras células de la respuesta no específica incluyen basófilos, mastocitos, eosinófilos, plaquetas y los asesinos naturales (killer). (6, 28)

#### B.1. Los Neutrófilos:

La respuesta celular inicial en la inflamación está dada por los neutrófilos, los cuales migran de la circulación, a través de las paredes de los capilares dentro de los tejidos, a los sitios de invasión. Las plaquetas juegan un papel importante, facilitando el paso de los fagocitos de la circulación a los tejidos y activando factores quimiotácticos de los leucocitos.

El proceso de fagocitosis puede ser dividido en dos estadios:

1. El fagocito ataca a la célula fúngica. Aún cuando no esté claro por qué mecanismo lo hace, se cree que lo hace de manera similar a la que el hongo se adhiere a las superficies corporales.

Algunos hongos como *Cándida Albicans*, atacan rápidamente al fagocito y son rápidamente ingeridos. Algunos estudios muestran que los neutrófilos humanos poseen un receptor protéico de superficie que puede identificar a las pseudohifas de *Cándida*.

El complemento puede actuar como una opsonina. Si el C3 está presente en la superficie celular del hongo, es atacado por el sitio receptor de C3 de los neutrófilos, facilitándose así la fagocitosis.

2. Una vez que la adherencia se produjo, el neutrófilo rodeado de los pequeños pseudópodos del hongo, degranula liberando lisosomas que se fusionan con los fagosomas y liberan sus productos.

Inmediatamente después que la fagocitosis ha ocurrido, se produce una especie de explosión metabólica oxidativa por el neutrófilo generando peróxido de hidrógeno y otros metabolitos tóxicos como los radicales libres de oxígeno y los iones hidroxilos, que constituyen un mecanismo importante fungicida.

#### Neutropenia y su Relación con Micosis Sistémicas:

La disminución en el número de neutrófilos circulante a menos de  $500/mm^3$ , constituye uno de los factores mayormente implicados en la predisposición del huésped a padecer tanto infecciones bacterianas como micóticas. "La neutropenia es el resultado de la disfunción tanto de la respuesta inflamatoria como de mecanismos inmunes más específicos" (6, 28, 34)

Existen múltiples trastornos que pueden producir neutropenia; dentro de ellos se mencionan enfermedades malignas predominantemente de tipo hematológico y por la quimioterapia recibida donde las drogas están designadas a inhibir la proliferación celular. Otras drogas como los esteroides y la azatriopina, son también causa de neutropenia. Hay una gran lista de factores que tienden a producir neutropenia, los antes mencionados constituyen sólo un pequeño grupo de ellos.

"La neutropenia, es particularmente importante cuando hay una reducción de los linfocitos circulantes y estos dos problemas, coexisten frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos" (27, 28). La neutropenia por sí misma predispone a infecciones bacterianas, la sobreinfección micótica es un problema mayor en individuos que han sido neutropénicos por largos períodos de



tiempo y quienes han recibido quimioterapia antibacteriana” (28, 33).

A todo lo anterior, se suman la disminución de la microflora endógena y el uso de antibióticos como aminoglucósidos, los cuales se han relacionado con alteraciones sobre los neutrófilos, así como el uso de anfotericina B que puede causar inhibición de la migración de neutrófilos.

## 2. Mecanismos de Defensa Específica del Huésped:

La inmunidad específica y adquirida constituye la segunda línea de defensa contra la invasión de microorganismos que logran atravesar las barreras no específicas “los linfocitos T y B son los mayores responsables de la inmunidad específica. Estas células emplean un mecanismo que involucra reconocimiento y memoria de organismos extraños con amplificación de sus acciones y capaces de responder rápidamente a la presentación del antígeno.

Los linfocitos B, los cuales maduran en la médula ósea, son los responsables de la respuesta humoral con producción de anticuerpos. Los linfocitos T, maduran en el timo y están relacionados con la inmunidad mediada por células. La inmunidad mediada por células es particularmente importante en la ejecución micótica”. (6, 28)

Cuando un antígeno invade por primera vez al organismo del huésped, es atacado por el macrófago que juega un papel clave en la inmunidad celular, ya que la proliferación de los linfocitos T requiere que éstos se pongan en contacto con dichos macrófagos que han asimilado y procesado el antígeno. Posteriormente, los linfocitos B se unen rápidamente al antígeno, lo que ocasiona que se inicie la división celular, produciendo poblaciones grandes con sitios de unión idénticos al antígeno. Generalmente este hecho se produce en algún lugar donde exista tejido linfoideo; las células T cooperadoras facilitan este proceso.

Se ha notado que la mayoría de los pacientes con infecciones por Cándida tienen la capacidad normal de producción de anticuerpos por lo que su relación con la enfermedad no está plenamente establecida.

A. Alteración de la Inmunidad Mediada por Células y su Relación con las Micosis Sistémicas:

“La protección de las mucosas contra la invasión por Cándida involucra mecanismos de hipersensibilidad tardía mediada por los linfocitos T” (6, 28); por esta razón, cualquier anormalidad en la función linfocítica ocasiona el aumento de la incidencia de Candidiasis en el huésped. Se mencionan diversos factores incluyendo los siguientes:

1. “Disgenesia del Timo
  - a) Displasia Con Agammaglobulinemia (tipo Swiss).
  - b) Displasia sin Agammaglobulinemia (Nezelof-Alliborne)  
(Síndrome de Di George).
2. Deficiencias Endócrinas:
  - a) Hipoparatiroidismo Familiar Juvenil
  - b) Hipoadrenocorticismo
  - c) Timomas.
3. Defectos de la Función de los Leucocitos.
4. Hereditarios
  - a) Síndrome Autosómico Recesivo-Acrodermatitis.
5. Falta de respuesta al antígeno de Cándida.
6. Anormalidades del Sistema del Complemento.
7. Idiopática” (28).

**INFECCION POR CANDIDA:**

Como es bien sabido, Cándida constituye un microorganismo comensal del intestino, que habitualmente no provoca ningún daño; sin embargo, si la fisiología del organismo experimenta algún trastorno, el hongo cambia su forma de vida y puede entonces tornarse patógeno para el huésped, produciendo infección en el mismo. “Las infecciones por Cándida pueden ser divididas en cuatro categorías:

1. Localizada o Superficial
2. Afección a Organos Mayores
3. Candidiasis Diseminada
4. Candidemia”(5)

1. Infección Localizada:

“Este tipo de infección se ha observado básicamente en pacientes inmunológicamente debilitados” (5, 32). Dentro de este tipo de infección se enumeran esofagitis, laringitis, peritonitis e infecciones cutáneas y urinarias superficiales.

2. Infección a Organos Mayores:

Según Bodey-Anaissie, la afección a órganos mayores en particular la invasión candidiásica, es rara; es mucho más frecuente que el daño se produzca por diseminación hematógena, por ejemplo pielonefritis por Cándida se observa frecuentemente como complicación del uso de catéteres urinarios y no por daño directo; igual situación se presenta en casos de osteoartritis y osteomielitis, las cuales se observa posterior a un trauma o procedimientos quirúrgicos.

3. Candidiasis Diseminada:

Esta puede involucrar cualquier órgano del cuerpo. Se han descrito dos patrones de infección: El primero de ellos, involucra el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones; este tipo de infección, se observa en pacientes que reciben quimioterapia que a veces ocasiona ulceración de la mucosa gastrointestinal sirviendo ésta como puerta de entrada a la infección por Cándida, quien ingresa al sistema porta produciendo afección hepato-esplénica.

En el segundo tipo de infección, se involucra principalmente los riñones y el corazón, considerando que la vía más probable de infección sea a través de los catéteres intravenosos que se utilizan. (5)

De igual manera, el cuadro clínico presenta diferentes patrones de comportamiento. En algunos pacientes toma las características de un Shock endotóxico por lo que si el paciente está recibiendo antibioticoterapia de amplio espectro, debe considerarse seriamente la posibilidad de la presencia de Cándida como agente causal del cuadro clínico del paciente.

En otros pacientes, el inicio puede ser insidioso, o con fiebre repentina, sin otro patrón clínico característico.

Un tercer grupo de pacientes, puede mostrar un deterioro clínico progresivo, el cual puede o no acompañarse de fiebre. Por último, puede presentarse fiebre hectica y acompañarse ésta de una radiografía de tórax que muestre infiltrados difusos bilaterales no específicos.

### 3.1. Los Principales Organos Blanco de la Candidiasis Sistémica:

#### A. El Riñón:

Este es posiblemente el órgano más importante que se ve afectado en la candidiasis sistémica. En contraposición a lo observado en otro tipo de enfermedades crónicas en las cuales se afectan principalmente las pelvis renales, en la candidiasis se ven afectas principalmente las cortezas renales, y debido a la fermentación que *Cándida* produce en la glucosa urinaria, puede hacerse evidente la neumatúria en el paciente.

#### B. El Ojo:

Este órgano es de gran valor diagnóstico, pues revela datos significativos en pacientes con Candidiasis Sistémica, encontrándose que se producen procesos exudativos clásicos que interesan incluso el humor vítreo y la cámara anterior del ojo.

#### C. El Pulmón:

La afección de este órgano es un tanto difícil de diagnosticar, por el hecho de que *Cándida* forma parte de la microflora del tracto respiratorio del ser humano, por lo que idealmente se requeriría de un estudio histológico pulmonar para establecer un diagnóstico certero de infección a este nivel.

#### D. El Esófago:

Este órgano presenta susceptibilidad mayor en pacientes inmunosupresos y cobra importancia pues se reportan incrementos en la incidencia de afección de hasta el 27% (32); sin embargo, es un órgano que responde favorablemente a la antibioticoterapia convencional.

#### E. Sistema Nervioso Central:

“La frecuencia con que *Cándida* puede atacar el sistema nervioso central, ha sido reportada que puede ser tan alta como del 50% de pacientes con Candidiasis Sistémica”. (5)

#### 4. Candidemia:

La candidemia está asociada básicamente con el uso de catéteres intravenosos y se ha notado su incremento en pacientes que reciben hiperalimentación parenteral “La candidemia se ha reportado en 0.8-16% de pacientes con hiperalimentación”(5). Se considera de suma importancia el hecho de que en estudios realizados se ha encontrado que la candidemia se presenta hasta en un 50% de pacientes cateterizados sin que ésto conlleve a Candidiasis Sistémica. (5, 13, 22).

#### 5. Diagnóstico Presuntivo de Candidiasis Sistémica.

### ESQUEMAS TERAPEUTICOS VIGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS SISTEMICAS:

#### 1. Anfotericina B:

La anfotericina B es la más ampliamente usada en el tratamiento de las infecciones causadas por cualquier tipo de hongo. Este agente, se une a la membrana citoplasmática de la célula micótica e incrementa su permeabilidad, provocando la salida de los constituyentes celulares del hongo. La Anfotericina B interfiere de igual manera con las funciones celulares del ser humano, es ésta la razón por la que a muy bajas dosis puede causar efectos adversos severos. Por otra parte, la droga no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, por inyección intramuscular o después de irrigaciones vesicales.

#### Dosificación:

La dosis diaria es de 0.5-0.6 mg/kg. de peso corporal, o de 0.3mg/kg. de peso corporal cuando se administra en combinación con flucitosina; el protocolo para la administración intravenosa en las infecciones sistémicas por *Cándida* se resume en el cuadro No. 2 (Anexos).

#### Efectos Adversos:

La primera inyección intravenosa de Anfotericina B, usualmente causa una reacción febril típicamente benigna, que se inicia entre dos y tres horas de iniciada la infusión, terminando aproximadamente luego de 2 horas. Por este motivo, algunos clínicos tratan las reacciones agudas administrando hidrocortisona intravenosa a dosis de 25-50mgs. o bien la agregan a la infusión. Las reacciones adversas severas a la administración de la droga, pueden acompañarse de delirio, hipotensión, estridor e hipoxemia, particularmente en pacientes con enfermedades pulmonares; las reacciones anafilácticas ocurren con muy poca frecuencia.

El daño renal es sin duda el efecto tóxico más importante de la Anfotericina B. Este es dependiente de la dosis y usualmente es reversible si se identifica tempranamente y se toman las medidas apropiadas. La nefrotoxicidad permanente ha sido relacionada con dosis totales de la droga. Por todo lo anterior se recomienda que si la creatinina sérica se encuentra por arriba de 3.0 mgs\100ml., la dosis debe disminuirse o suprimir el tratamiento algunos días hasta que la función renal mejore.

#### 2. Flucitosina (5-Fluorocitosina):

La Flucitosina es un agente antimicótico sintético derivado de las pirimidinas cuyo espectro es menor que el de la Anfotericina B, pero es mejor tolerada y puede administrarse por vía oral. Su mecanismo de acción se basa fundamentalmente en la interferencia de la síntesis de ARN y ADN. El problema más importante de su uso es la posibilidad de resistencia primaria del huésped y el desarrollo de resistencia secundaria; por lo tanto no debe ser usada como droga única, excepto para las infecciones bajas del tracto urinario.

La aplicación principal de la flucitosina es en combinación con la Anfotericina B. La dosis propuesta es de 37.5 mg\kg. de peso corporal cada 6 horas. Ya que la droga se excreta principalmente por la orina, la dosis debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal.

#### Efectos Adversos:

La flucitosina puede causar erupciones cutáneas, hepatitis, diarrea severa y depresión de la médula ósea. Se recomiendan recuentos plaquetarios y de glóbulos blancos bisemanales,

especialmente cuando la droga se administra en conjunto con la Anfotericina B.

### 3. Los Imidazoles:

Las drogas imidazólicas inhiben la síntesis, la biosíntesis del ergosterol, causando de esta manera cambios en la membrana celular micótica.

#### a) Miconazol:

Las dosis sugeridas de esta droga van de 600-1200 mgs. por vía endovenosa cada ocho horas.

Sus efectos adversos incluyen anafilaxia, fiebre, escalofríos, arritmia, flebitis, hiponatremia, anemia, trombocitosis e hiperlipidemia, algunos de los cuales probablemente se deban al vehículo donde se porta la droga.

#### b) Ketoconazol:

La ventaja principal de esta droga es que se absorbe bien por el tracto gastrointestinal; su absorción depende de la acidez gástrica y puede ser inhibida por los antiácidos.

Dosificación:

La dosis usual es de 200-400mgs. diarios.

Efectos Adversos:

Debido al efecto que ejerce la droga sobre el citocromo P-450, el ketoconazole puede interferir con la síntesis humana de los esteroides causando ginecomastia, insuficiencia renal y osteomalacia. Se ha asociado a disminución sérica de los niveles de testosterona, oligospermia, disminución de la libido y pérdida de la potencia sexual.

### 4. Los Triazoles:

Los triazoles más importantes que están siendo evaluados actualmente son dos: El Fluconazol y el Itraconazol.

#### a) Fluconazol:

Es un miembro nuevo de la clase de agentes triazolados, inhibidores potentes y específicos de la síntesis de esteroides fúngicos. Es un triazol soluble en agua que puede ser administrado por vía oral o intravenosa.

Dosificación:

Para candidemia, candidosis diseminada u otras infecciones invasivas por Cándida, la dosis usual es de 400 mgs. el primer día de tratamiento, seguido de 200 mgs. diarios; sin embargo

dependiendo de la respuesta clínica puede aumentarse la dosis a 400 mgs. diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.

**Efectos Adversos:**

Los efectos adversos más comunes se relacionan con el tracto gastrointestinal, incluyendo náusea, diarrea, dolor abdominal. Después de los síntomas gastrointestinales, lo más frecuente son las erupciones cutáneas. En pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, se han observado alteraciones hepáticas, renales y hematológicas.

**b) Itraconazol:**

Es una droga lipofílica con alta unión a las proteínas. Su eliminación es casi toda extrarrenal.

**Dosificación:**

La dosis propuesta es de 100-200 mgs. diarios, pero las infecciones invasivas pueden requerir dosis mayores hasta 400-800 mgs. al día.

Su mayor desventaja es que no puede administrarse por vía intravenosa por lo que constituye un problema su uso en pacientes en estado crítico" (2, 11, 14, 23, 34).

**EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN RELACION A LAS MICOSIS SISTEMICAS:**

El paciente con SIDA está más propenso por su mismo estado de inmunosupresión a padecer cualquier tipo de infección oportunista. Se ha notado que en este tipo de pacientes, Cándida tiene predilección por orofaringe y esófago; incluso se menciona un nuevo síndrome en cuyo cuadro clínico, la candidiasis oral es importante como primera manifestación, y se reporta que a ésta, siguen infecciones oportunistas más graves tales como el Sarcoma de Kaposi. (5)



## VI. METODOLOGIA:

### A. TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles pareados, con el fin de permitir aumentar la eficiencia de la prueba de hipótesis.

Técnicas que se utilizaron:

#### a) De fuentes primarias:

Observación del fenómeno a través de :

1. Revisión de reportes de cultivos sanguíneos y de secreciones corporales en general, de libros del Departamento de Microbiología del Hospital Roosevelt, a partir de los cuales se identificaron los casos del estudio, y se procedió a:

2. Revisión de fichas clínicas de pacientes con cultivos positivos para *Cándida* y sus respectivos controles, en el Departamento de Archivo del Hospital Roosevelt.

### B. POBLACION Y MUESTRA:

Debido a que la patología en estudio es de baja frecuencia, se tomó la totalidad de la población con Candidiasis Sistémica durante el año 1993.

La unidad de análisis estuvo constituida por pacientes de ambos sexos, mayores de doce años de edad, que estuvieron internados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos y Servicio de Observación del Hospital Roosevelt de Guatemala durante el período comprendido de enero a diciembre de 1993.

### C. SUJETOS DE ESTUDIO:

CASOS:

Pacientes de ambos sexos mayores de doce años de edad, internados en los servicios de encamamiento antes mencionados, que hallan tenido cultivos de sangre, orina, aspirado traqueal y líquido peritoneal positivos para *Cándida Albicans*

CONTROLES:

Pacientes que no hallan tenido cultivos positivos para *Cándida Albicans* en las secreciones antes especificadas y

que hallan estado internados durante el mismo período que los casos.

Criterios de Selección:

CASOS:

Por tratarse de una patología de baja frecuencia se estudiaron únicamente los casos prevalentes de Candidiasis Sistémica.

CONTROLES:

Para la selección de los controles, se utilizó el pareo individual, de acuerdo a las siguientes variables:

Edad: Se pareó en intervalos etáreos de 10 años; por ejemplo si un caso tenía 40 años de edad, el control debía estar también en la década de los 40-50 años.

Sexo

Mes y Año de Ingreso.

#### D. ANALISIS ESTADISTICO:

Por tratarse de un estudio de casos y controles pareados, el análisis incluyó el cálculo de la razón de disparidad.

donde:

R= pares con el factor de riesgo + en el caso y el control

S= pares con el factor de riesgo + en el caso y - en el control

T= pares con el factor de riesgo - en el caso y + en el control

U= pares con el factor de riesgo - en el caso y el control

La razón de disparidad= Estimación del Riesgo Relativo.

Para la prueba de la hipótesis se utilizó el estadístico Chi cuadrado de Mantel-Haenzel en donde:

Hipótesis  $H_0 P_c = P_c$

$H_a P_c > P_c$

Decisión de aceptar  $H_a$  si:

$x = x = 5. GL 2 = 3,84$

$x = \frac{(S- T)}{S+T} = \text{Chi cuadrado de Mantel-Haenzel}$

## **HIPOTESIS:**

### **HIPOTESIS NULA:**

La presencia de cateterismo venoso central, sonda foley, intubación endotraqueal, hiperalimentación parenteral, gastrostomía, uso de ponche, antimicrobianos de amplio espectro, cultivos positivos para bacterias, Diabetes Mellitus, Cirugía actual, infección nosocomial y Estado al Egreso, no tienen asociación de causalidad con la evolución y pronóstico en pacientes con Candidiasis Sistémica internados en áreas de Cuidado crítico.

### **HIPOTESIS ALTERNA:**

La presencia de cateterismo venoso central, sonda foley, intubación endotraqueal, hiperalimentación parenteral, gastrostomía, uso de ponche, antimicrobianos de amplio espectro, cultivos positivos para bacterias, Diabetes Mellitus, Cirugía actual, infección nosocomial y Estado al Egreso, tienen asociación de causalidad en la evolución y pronóstico en pacientes con Candidiasis Sistémica internados en áreas de cuidado crítico.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

E. INSTRUMENTOS:

1. Boleta de Recolección de Datos.
2. Tabla de A.M. Sugar sobre Consideraciones Diagnósticas en Candidiasis Sistémica.

F. RECURSOS:

1. Materiales:

a) Económicos:

Fotocopias  
Gastos Mecanográficos  
Papelería  
Impresión de Tesis

b) Físicos:

Departamento de Microbiología del Hospital Roosevelt, utilizando los libros de registro de cultivos de secreciones corporales de pacientes hospitalizados del año 1993.

Departamento de Archivo del Hospital Roosevelt de Guatemala.

3. HUMANOS:

- a) Personal técnico del Departamento de Microbiología.
- b) Personal administrativo del Departamento de Archivo del Hospital Roosevelt.
- c) Investigadora
- d) Asesor y Revisor de Tesis.

## VARIABLES

VARIABLE	CATEGORIA	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION
CANDIDIASIS SISTEMICA	Dependiente	Paciente que halla tenido cultivos positivos para <i>Cándida Albicans</i> , en sangre, orina, aspirado traqueal y líquido peritoneal	Nominal	Positivo Negativo
CATETER VENOSO CENTRAL	Independiente	Paciente a quien se halla realizado cateterismo venoso central	Nominal	Sí-No
SONDA FOLEY	Independiente	Catéter Vesical permanente en pacientes bajo estudio	Nominal	Sí-No
INTUBACION ENDOTRAQUEAL	Independiente	Presencia de tubo endotraqueal oral, nasal o de traqueostomía en pacientes.	Nominal	Sí-No
HIPERALIMENTACION PARENTERAL	Independiente	Paciente que de acuerdo a órdenes médicas, halla recibido Hiperalimentación parenteral	Nominal	Sí-No
GASTROTOMIA	Independiente	Paciente sometido a colocación de sonda de gastrotomía	Nominal	Sí-No

USO DE PONCHE	Independiente	Paciente que de acuerdo a registro clínico halla recibido suplemento nutricional de ponche	Nominal	Sí-No
ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO	Independiente	Paciente que de acuerdo a registro clínico halla sido tratado con antibióticos de amplio espectro	Nominal	Sí-No
CULTIVOS + PARA BACTERIA	Independiente	Paciente con uno o más cultivos positivos para bacterias	Nominal	Sí-No
DIABETES	Independiente	Paciente con Diabetes Mellitus	Nominal	Sí-No
CIRUGIA ACTUAL	Independiente	Paciente sometido a procedimientos quirúrgicos de cualquier tipo	Nominal	Sí-No
INFECCION NOSOCOMIAL	Independiente	Paciente a quien según registro médico se halla documentado y tratado alguna infección nosocomial	Nominal	Sí-No
ESTADO AL EGRESO	Independiente	Estado del paciente al egresar	Nominal	Vivo Muerto
INMUNOSUPRESION	Independiente	Paciente con enfermedad debilitante, incluyendo politraumatismo	Nominal	Sí-No

## VII. PRESENTACION DE RESULTADOS:

A continuación se presenta la interpretación y análisis de todas las variables del presente estudio.

Se incluyen aquí, cuadros generales de variables que, aún cuando estadísticamente no pueden considerarse significativas se considera importante mencionar, ya que algunas de ellas arrojaron datos de sumo interés.

Por último se muestra la tabla resumen de resultados obtenidos; dentro de ella no se incluye la variable hiperalimentación parenteral, ya que no fue posible establecer comparación entre casos y controles, pues la variable no estuvo presente en ninguno de los controles.

Posterior a la representación gráfica de los datos, se interpretaron y analizaron los resultados, lo cual permitió establecer las conclusiones y recomendaciones.

**CUADRO No. 1**  
**TIPO DE INFECCION POR CANDIDA**  
**DE CASOS ESTUDIADOS**

TIPO DE INFECCION	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Infección Localizada	03	6.52
Infección a Organo Mayor	18	39.13
Candidiasis Diseminada	20	43.48
Candidemia	05	10.87
TOTAL	46	100.00%

**CUADRO No. 2**  
**CANDIDA RELACIONADA CON INMUNOSUPRESION**

CARACTERISTICAS	NUMERO DE CASOS
Politraumatismo	08
SIDA	02
Neoplasias	04
Disrupción de Barrera mecánica	04
Uso de esteroides	01
TOTAL	19

En este cuadro puede observarse que el tipo de inmunosupresión más frecuentemente encontrada para los casos de Candidiasis Sistémica, fue el traumatismo múltiple, seguido por las Neoplasias y la disrupción de barreras mecánicas de defensa del huésped.



CUADRO No. 3  
 ORGANOS BLANCO AFECTADOS POR CANDIDA ALBICANS  
 EN RELACION A EDAD DEL PACIENTE

EDAD	RIÑON	PIEL	PULMON	PERITO- NEO	VAGINA	PAN- CREAS
0-14 a.	01	00	00	00	00	00
15-20	01	02	01	00	00	00
21-25	01	00	02	00	00	00
26-30	05	01	02	00	01	01
31-35	00	01	02	00	00	01
36-40	03	01	01	00	00	01
41-45	00	00	00	00	00	00
46-50	01	00	02	00	00	00
51-55	00	00	03	01	00	00
56-60	01	01	02	00	00	00
61-65	01	00	00	00	01	00
66-70	00	01	01	01	00	00
71-75	01	02	01	00	00	00
76-80	00	00	00	00	00	00
81-85	01	00	00	00	00	00
TOTAL	16	09	17	02	02	03

En este cuadro se muestra que los órganos blanco más afectados por *Cándida Albicans* para el presente estudio, son los pulmones y el riñón; en relación a los grupos etáreos mayormente afectados podemos mencionar que el aparato respiratorio se ve más afectado en la quinta década de la vida, mientras que el sistema renal se lesionó con mayor frecuencia en la segunda década de la vida.

**CUADRO No. 4**  
**TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA, SU RELACION CON**  
**CANDIDIASIS SISTEMICA**

TIEMPO ESTANCIA HOSPITALARIA	DE (d)	CASOS	CONTROLES
0-10		16	29
16-20		06	11
21-30		07	04
31-40		06	02
41-50		02	00
51-60		03	00
61-70		02	00
71-80		00	00
81-90		01	00
91-100		01	00
≥ 100		02	00
TOTAL		46	46

A través de este cuadro, puede establecerse que el promedio de estancia hospitalaria para los controles fue de 20-30 días, mientras que para los casos fue de 51-60 días; ésto demuestra que la infección por *Cándida* a nivel sistémico, contribuye notablemente a que se prolongue el tiempo de hospitalización de los pacientes, lo que se traduce en aumento tanto de morbi-mortalidad como de los costos que para la institución en la cual se encuentra internados representa.

CUADRO No. 5  
CINCO PRIMEROS DIAGNOSTICOS DE INGRESO EN  
CANDIDIASIS SISTEMICA

DIAGNOSTICO AGUDO	NUMERO DE CASOS	NUMERO DE CONTROLES
Diabetes Mellitus	08	06
Shock Séptico	07	08
Neumonía	03	00
Meningitis	02	02
Trauma de Cráneo	02	02
Otros	24	28
TOTAL	46	46

Este cuadro nos muestra que aún cuando la Diabetes Mellitus fue la patología de base más frecuente en los casos estudiados, no muestra una diferencia significativa con relación a la frecuencia de la misma en los controles; por otra parte shock séptico, muestra frecuencias muy similares con la patología antes mencionada en ambos grupos de estudio.

**CUADRO No. 6**  
**CANDIDIASIS SISTEMICA, DISTRIBUCION POR GRUPO ETAREO**

GRUPO ETAREO	NUMERO DE CASOS	NUMERO DE CONTROLES
≤ 20 años	06	07
21-30 años	11	09
31-40 años	09	10
41-50 años	03	02
51-60 años	08	09
61-70 años	04	05
71-80 años	05	04
TOTAL	46	46

Este cuadro, se realizó con el fin de ilustrar la distribución que la enfermedad siguió de acuerdo a grupos etáreos. Se observa que el grupo etáreo mayormente afectado por la Candidiasis Sistémica en general, estuvo en la segunda década de la vida, seguido por la tercera y quinta década respectivamente.

**CUADRO No. 7**  
**HIPERALIMENTACION PARENTERAL EN PACIENTES CON**  
**CANDIDIASIS SISTEMICA**

TIPO	POSITIVO	%	NEGATIVO	%
CASOS	10	22	36	78%
CONTROLES	00	00%	46	100%

Adultos hiperalimentados parenteralmente durante 1993:  
 TOTAL: 45 pacientes

Hiperalimentados parenteralmente que presentaron Candidiasis  
 Sistémica:  
 TOTAL: 10 pacientes

Entonces:  
 22% de los hiperalimentados parenteralmente durante 1993 en  
 áreas de cuidado crítico, presentaron Candidiasis Sistémica.

**CUADRO No. 8**  
**VALORES PORCENTUALES DE VARIABLES INDEPENDIENTES EN**  
**CASOS Y CONTROLES**

VARIABLE	No. CASOS	DE PORCENTAJE	No. CONTROLES	DE PORCENTAJE
Catéter Venoso Central	41	89%	36	78%
Sonda Foley	42	91%	31	67%
Intubación Endotraqueal.	32	69%	21	46%
Hiperalimentación Parenteral	10	22%	00	00%
Gastrostomía.	07	15%	02	04%
Uso de Ponche Antimicrobianos de Amplio Espectro	24	52%	10	22%
Cultivos Positivos Para Bacterias	42	91%	27	59%
Diabetes Mellitus	35	76%	17	37%
Cirugía Actual	13	28%	08	17%
Infección Nosocomial	25	54%	05	11%
Estado al Egreso	36	78%	16	35%
	23	50%	18	39%

NOTA: Los porcentajes están calculados en relación a la totalidad de casos y controles que fue de 46 para cada uno.

### TABLA RESUMEN DE RESULTADOS

VARIABLE	RAZON DE PRODUCTOS CRUZADOS	DE INTERVALO DE CONFIANZA	ESTADISTICO MANTEL-HAENZEL	INTERPRETACION	VALOR P
Catéter Venoso Central Sonda Foley	11.39	1.35<OR<253. es impreciso	7.44	NS	0.00639120
Intubación Endotraqueal	20.32	2.52<OR<441. es impreciso	13.67	NS	0.00021828
Gastrostomía	02.72	1.06<OR<7.09	05.33	S	0.02099697
Uso de Ponche Antimicrobianos de Amplio Espectro	04.05	0.69<OR<30.6	03.17	NS	0.07495804
Cultivos Positivos Para Bacterias Diabetes Mellitus	03.93	1.44<OR<10.9	09.04	S	0.00263468
Cirugía Actual	07.39	2.03<OR<29.3	12.90	S	0.00032828
Infección Nosocomial Estado al Egreso	06.63	2.33<OR<19.4	16.54	S	0.00004776
	01.87	0.62<OR<5.76	01.53	NS	0.21674063
	09.76	2.93<OR<34.6 es impreciso	19.57	NS	0.00000970
	07.50	2.62<OR<22.1	18.78	S	0.00001465
	01.56	0.62<OR<3.91	01.09	NS	0.29691562

OR: Razón de Productos Cruzados.

NS= No Significativo  
S= Significativo

## INTERPRETACION DE RESULTADOS:

En la tabla resumen de resultados se presentan las estadísticas obtenidas para las once variables en estudio; la primera variable estudiada fue la asociación entre la presencia de catéter venoso central con la infección sistémica por Cándida; la interpretación que se dio a esta variable fue de no significativa, pues aún cuando el valor de P es mayor de 0.05, y la razón de productos cruzados se encuentra dentro del intervalo de confianza, éste último es demasiado amplio, haciendo impreciso el resultado final; una situación similar puede observarse con las variables Sonda Foley y Cirugía Actual.

Como se observa en esta tabla, las variables gastrostomía, Diabetes y Estado de Egreso, no son significativas estadísticamente, lo cual se traduce en la no existencia de asociación causal entre dichas variables y la patología en estudio. Debe sin embargo, tomarse en cuenta que a este respecto, pudiera influir el hecho de que para el presente estudio se realizó el pareo individual entre casos y controles, lo que hasta cierto punto puede dar lugar a resultados insatisfactorios.

Por último, se observa una asociación causal entre las variable intubación endotraqueal, antimicrobianos de amplio espectro, uso de ponche, cultivos positivos para bacterias e infección nosocomial; si analizamos las estadísticas presentadas, podemos ver que todas las variables antes mencionadas, presentan razones de productos cruzados incluídas dentro de sus respectivos intervalos de confianza; para finalizar, se obtiene el cálculo del Chi cuadrado de Mantel-Haenzel que demuestra la validez de los datos.

Con respecto a la Intubación endotraqueal, de acuerdo a los datos obtenidos, se considera que los pacientes que presentan esta característica, tienen 1.5 veces mayor probabilidad de padecer Candidiasis Sistémica, que aquéllos que no la tienen.

Para la Variable Antimicrobianos de Amplio espectro, se deduce que para los pacientes sometidos a este tipo de antibiotico terapia, tienen también 1.5 veces mayor probabilidad de infectarse con Cándida, que aquéllos que no son sometidos a este factor.

El Uso de Ponche presenta una probabilidad incrementada 2.4 veces en relación a pacientes que no reciben este suplemento nutricional.



La presencia de cultivos positivos para bacterias y de infección nosocomial en el paciente, presentan un incremento 2 veces mayor con relación a los pacientes que no presentan estos factores, para sufrir la Candidiasis Sistémica.

La hiperalimentación parenteral no se incluye en la tabla de resultados; ésto se debe a que ninguno de los controles estuvo sometido a esta variable, por lo cual no pudo establecerse comparación. Sin embargo, en el cuadro No. 7 puede verse que 10 de los casos (22%) sí recibieron alimentación parenteral; si ésto se compara con un total de 45 pacientes adultos que durante el año 1993 recibieron hiperalimentación parenteral (según estadísticas anuales del Departamento de Nutrición del Hospital Roosevelt), el 22% de los pacientes de cuidado crítico que durante 1993 fueron alimentados parenteralmente, se infectaron con *Cándida Albicans*. El valor P calculado para esta variable fue de 0.00258759, con un Chi cuadrado de 9.08.

## VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS:

De acuerdo a la interpretación de las variables en estudio presentadas en la tabla resumen, se realizó un análisis y discusión que determinó lo siguiente:

Inicialmente tenemos que tanto la presencia de catéter venoso central así como vesical, no presentaron asociación causal con *Cándida Albicans*, siendo esta dato contrario a lo referido en la literatura consultada; sin embargo, cabe el mencionar la posibilidad de que el tiempo de exposición a dichas variables juegue un papel determinante en la fuerza de asociación; en el presente estudio, resulta difícil establecer tal situación ya que en los registros clínicos de los pacientes no se menciona a cabalidad si el tiempo de exposición fue al mismo catéter, o si hubo durante ese período cambio del mismo, y del lugar de colocación.

La intubación endotraqueal, presentó una moderada asociación causal, estimándose que un paciente con esta característica tiene 1.5 veces mayor probabilidad de sufrir Candidiasis Sistémica, que aquél que nunca la tuvo. Con respecto a este dato, puede considerarse lo siguiente: La intubación per se, constituye un método invasivo que provoca disrupción de las barreras mecánicas de defensa del huésped, lo cual evidentemente las hace menos efectivas contra la infección fúngica o de otro tipo. Se ha mencionado que las mucosas constituyen el sitio ideal de adherencia del hongo en la superficie epitelial, ya que incluso se han identificado receptores fúngicos a este nivel, puesto que durante el procedimiento se lesionan, se facilita la infección candidiásica; por último, cabe mencionar que en pacientes intubados, por lo general se encuentran abolidos los reflejos de la tos y el estornudo, que también constituyen mecanismos de defensa; a todo esto, no deja de sumarse la humedad permanente del tubo endotraqueal, que favorece el crecimiento fúngico.

El uso de ponche fue otro factor de riesgo identificado con una relación 2.5:1 en casos y controles respectivamente, y este factor también se caracteriza por lesión a mucosa gástrica, si consideramos la sonda nasogástrica como la causa del daño, aunque no puede descartarse que el ponche per se, por su alto contenido de carbohidratos, pudiese favorecer el crecimiento

fúngico y ésto conjugado con la patología primaria del paciente, ayudar al desarrollo de la infección por Cándida.

Con respecto a la asociación causal encontrada con Antibioticoterapia de amplio espectro, es explicable desde el momento que como es bien sabido, estos medicamentos barren con la flora endógena del individuo, repercutiendo una vez más en el sistema inmune del mismo.

Aún cuando Diabetes Mellitus resultó ser la patología primaria más frecuente, no se logró establecer asociación causal entre ella y la Candidiasis Sistémica.

La sobreinfección bacteriana es un factor de riesgo, puesto que disminuye la eficiencia del sistema inmune a otros microorganismos (hongos). Esto también se aplica a las infecciones nosocomiales en las cuales por lo general, los microorganismos causantes son mucho más agresivos que los encontrados a nivel comunitario.

## IX. CONCLUSIONES:

1. El uso de antimicrobianos de amplio espectro, la intubación endotraqueal, nasotraqueal o por traqueostomía, así como el uso de ponche, las infecciones bacterianas de la comunidad o nosocomiales, constituyen factores de riesgo asociados a la presencia de Candidiasis Sistémica en pacientes internados en áreas de Cuidados Intensivos del Hospital Roosevelt de Guatemala.
2. El uso de ponche en pacientes de cuidado crítico del Hospital Roosevelt durante 1993 presentó relación causal en la evolución y pronóstico del paciente con Candidiasis Sistémica, presentándose en un 52% de los casos. Este como cualquier procedimiento invasivo, lesiona el sistema inmune del paciente.
3. Los antimicrobianos de amplio espectro barren con la flora endógena del paciente, ante lo cual *Cándida Albicans* pasa de ser un microorganismo comensal del tracto gastrointestinal a constituirse en un verdadero invasor para el huésped. Este factor de riesgo se presentó en 91% de los casos, concluyéndose la asociación de causalidad con la patología en estudio.
4. La patología primaria más frecuentemente encontrada en pacientes con Candidiasis Sistémica en el Hospital Roosevelt es la Diabetes Mellitus, ya que aún cuando no se estableció relación causal directa, el 28% de los casos la presentaron.
5. Los factores de riesgo identificados para Candidiasis Sistémica presentan todos un denominador común: La lesión directa o indirecta al sistema inmune del huésped.
6. La hiperalimentación parenteral, presenta riesgo aunque no comparable por no haberse encontrado la presencia de este factor en los controles, en la incidencia de Candidiasis Sistémica, puesto que 22% de los pacientes que se someten a ella, presentaron en este estudio la patología antes mencionada.

7. La mortalidad en pacientes con Candidiasis Sistémica en áreas de cuidado crítico durante el año 1993, fue del 50%, mostrando un incremento del 10% en relación a los controles estudiados para la realización de esta investigación.

8. Los pacientes con Candidiasis Sistémica tuvieron un período de estancia hospitalaria promedio considerablemente prolongado de 60 días; mostrando un incremento del 50% en relación a los pacientes control estudiados que permanecieron un promedio de 25 días internados en el Hospital Roosevelt.

## X. RECOMENDACIONES:

1. Que en el Hospital Roosevelt se elabore, en forma prospectiva, una tabla de predicción para las cinco variables de riesgo identificadas en este estudio, con el fin de identificar con mayor precisión y facilidad a aquéllos pacientes en quienes debe utilizarse el tratamiento antimicótico profiláctico.
2. Insistir en la aplicación de medidas de asepsia y antisepsia en pacientes de cuidado crítico por parte del personal médico y paramédico coadyuvando así a disminuir la proporción de infecciones nosocomiales que como se determinó, influye determinadamente en la incidencia de Candidiasis Sistémica en los pacientes bajo estudio.
3. Sopesar la relación riesgo-beneficio de cualquier tipo de cateterización de los pacientes de cuidado crítico, así como el uso de alimentación parenteral, pues como pudo establecerse a través de ellas se expone al individuo tanto a la colonización, como a la infección franca por *Cándida Albicans* u otros tipos de *Cándida*.
4. Promover el diagnóstico y detección precoz de las infecciones por *Cándida*, con el fin de disminuir la morbimortalidad ocasionada por dicha patología, tomando las medidas terapéuticas pertinentes en fases tempranas de la enfermedad.

## XI. RESUMEN:

Durante los meses comprendidos de diciembre de 1993 a marzo de 1994, se procedió a realizar el estudio **CANDIDIASIS SISTEMICA Y CANDIDURIA, FACTORES DE RIESGO, EVOLUCION Y PRONOSTICO EN PACIENTES DE CUIDADO CRITICO**; (Estudio observacional analítico de casos y controles pareados), tomando como población a estudiar pacientes de doce años edad o más, que hallan estado internados en áreas de cuidado crítico del Hospital Roosevelt de Guatemala y que hallan presentado uno o más cultivos positivos para *Cándida Albicans*. Se parearon con controles individuales de acuerdo a sexo, edad y fecha de ingreso.

Para la identificación de los casos, se utilizaron los libros del Departamento de Microbiología del hospital antes mencionado. La información se obtuvo a través de la boleta de recolección de datos previamente elaborada. Al evaluar la asociación de causalidad para las variables en estudio, se encontró que únicamente 5 de las once variables analizadas presentaron fuerza de asociación significativa; estas variables fueron Intubación endotraqueal, uso de ponche, antibioticoterapia de amplio espectro, cultivos positivos para bacterias e infección nosocomial.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Andremont A. Candida in the Gastrointestinal Tract: From Colonization to Disease. Congress and Symposium Series. 153:29-32.
2. Andriole V, Wiernik P. Prevention and Management of Adverse Reactions to Systemic Antifungals. Cliniguide 4(3):1-8 1993.
3. Anon. Management of Oral Candidosis. Drug & Ther Bull. 28(Issue 658):36-38. 1984.
4. Bennet J. Las Ayudas de Laboratorio en el Diagnóstico de la Candidiasis. Pfizer Inc. 12-13. 1990.
5. Bodey G. Anaissie E. Oportunistic Fungal infections: A Major Problem in Immunocompromised Patients. International Congress and Symposium Series 153:1-16. 1989.
6. Catanzaro A. Immune Response to Fungi. Seminars in Respiratory Medicine 9(2):130-135. 1987.
7. Cerezo Ruiz A. Estadística Descriptiva e Introducción al Análisis. Colección Aula 9:77-117. 1987.
8. Chapetón G. Estadística Descriptiva. 3a. Edición. Guatemala 1965.
9. Chick E. Epidemiologic Aspects of Pulmonary Mycoses. Seminars in Respiratory Medicine. 9(2):123:129. 1987.
10. de Repentigny L. Serodiagnosis of Candidiasis, Aspergillosis and Criptococcosis. Clinical Infectious Diseases 14(Suppl 1):S 11-22. 1992.
11. Drugs for Treatment of Systemic Fungal Infections. The Medical Letter On Drugs and Therapeutics. 26(Issue 658):36-38. 1984.
12. Dupont B, Drohuet E. Los Problemas de la Candidiasis Orofaringea. Pfizer Inc. 26-28. 1990.



13. Edwards J.E., Filler S. Current Strategies for Treating Invasive Candidiasis: Emphasis on Infections in Nonneutropenic Patients. Clinical Infectious Disease 14(Suppl 1):S 106-113. 1992.
14. Esposito R. Current Therapeutic Regimens for Opportunistic Fungal Infections. Congress and Symposium Series. 153:47-52. 1989.
15. Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7a. Argentina 1988. 1725 págs.
16. Halde C. Basic Micology for the Clinician. Seminars in Respiratory Medicine 9(2):117-122. 1987.
17. Harrison: Principios de Medicina Interna. 11a. McGraw-Hill. México 1989. 2585 págs.
18. Isemberg H. D. Guía de Laboratorio para la Identificación de Hongos. Pfizer Centroamérica. 1-4 págs. 1993.
19. Janssen Pharmaceutica. Cándida y Candidiasis. Actualidades sobre Micosis Sistémicas. 2:1-6.
20. Janssen Pharmaceutica. Micosis Sistémicas. Un Problema Mundial. Actualidades sobre Micosis Sistémicas. 1:1-7.
21. Jawetz, Melnick, Adelberg. Microbiología Médica. 12a. Manual Moderno. México 1987. 636 págs.
22. Jones J. Laboratory Diagnosis of Invasive Candidiasis. Clinical Microbiology Reviews. 3:32-42. 1990.
23. Kerridge D. The Mode of Action of Antifungals Drugs. Medicine and Mycology 7:1103-1112. 1981.
24. Kinghorn G.R. Vulvovaginal Candidosis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 28(Suppl A):59-66. 1991.
25. Leclercq B. Colonization by Candida of The Immunocompromised Patient: Where to Treat?. Congress and Symposium Series 153:33-38. 1989.

26. Milliken M. Management of Opportunistic Fungal Infections in the High Risk Patient. Congress and Symposium Series. 153:39-46. 1989.
27. Müller J. Pathogenesis of Opportunistic Fungal Infections. Congress and Symposium Series. 153:25-28. 1989.
28. Pfizer International. Normal and Deficient Host Defense Mechanisms in Fungal Infections. 1-32. 1988.
29. Polak A., Heidemann H., Bartels O. Potente Antimykotica Erleichtern Therapie. InforMed 3:17-24. 1986.
30. Scheaffer-Mendenhall. Elementos de Muestreo. Editorial Iberoamérica. 321 págs. 1987.
31. Soll D. High Frequency Switching in Candida Albicans. Clinical Microbiology Reviews. 5:183-203. April 1992.
32. Stevens D. Infecciones por Candida y el Estado del Huésped. Pfizer Inc. 1-8. 1990.
33. Sugar A.M. Problems in the Diagnosis of Invasive Candidiasis in the Immunocompromised Patient. International Congress and Symposium Series. 153:17-24. 1989.
34. van't Wout Jan-van der Meer J. Los Problemas en el Tratamiento de la Candidiasis Sistémica. Pfizer Inc. 14-18. 1990.
35. W. Claiborne D., M.L. Ridner. Manual de Terapéutica Médica. Department of Medicine Washington University. 7a. Salvat. 689 págs.
36. Wegmann T. Mykosen werden oft verkannt. InforMed 3:6-16. 1986.

### XIII. ANEXOS

**TABLA 1**  
**"CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS EN**  
**CANDIDIASIS INVASIVA"**

**CLINICA:**

**1. Hallazgos Clínicos:**

- \* Neutropenia, especialmente luego de quimioterapia citotóxica.
- \* Déficits en la inmunidad mediada por células predisponen a Candidiasis mucocutánea y no enfermedad invasiva.
- \* Pacientes en unidades de cuidados intensivos, especialmente después de cirugía (en pacientes con cirugía de abdomen), post-trauma, quemaduras, antibioticoterapia de amplio espectro, hiperalimentación parenteral y esteroides.
- \* Catéteres intravenosos, especialmente terapia intravenosa prolongada.

**2. Signos y Síntomas No Específicos:**

- \* Fiebre
- \* Evidencia de Sepsis (hipotensión, cambios en el estado mental).

**3. Signos y Síntomas Sugestivos:**

- \* Lesiones cutáneas papulares
- \* Mialgia y estremecimiento muscular con o sin lesión cutánea.
- \* Lesiones retinales compatibles con infección por Cándida. (Casi nunca ocurren en pacientes con neutropenia).
- \* Lesiones hepáticas evidenciadas por ultrasonografía o Tomografía Axial Computarizada (el reconocimiento de lesiones hepáticas aisladas se ha incrementado en pacientes neutropénicos).

**MICROBIOLOGIA:**

**1. Cultivos Sanguíneos:**

- \* Total de Cultivos tomados y las razones por las cuales se tomaron.
- \* Materiales y métodos utilizados en el laboratorio para procesar las muestras.
- \* Número de días en que se positivizó el cultivo.
- \* Pruebas percutáneas vrs. las tomadas a través de catéteres internos.

2. Cultivos de Tejidos Profundos:
  - \* Heridas quirúrgicas.
  - \* Fluidos estériles del cuerpo (por ejemplo peritoneal, pleural, cerebroespinal).
3. Cultivos Urinarios:
  - \* Cultivos cuantitativos de poca ayuda diagnóstica.
  - \* Presencia de hifas y pseudohifas.
4. Cultivos de Punta de Catéter:
  - \* Método semicuantitativo de Maki.
  - \* Comparación de Cultivos Simultáneos Percutáneos.

#### LABORATORIO:

1. Hematología:
  - \* Células sanguíneas blancas (número de formas en banda°)
  - \* Anemia (como reflejo de problemas subyacentes)

#### RAYOS X:

1. Tracto Urinario:
  - \* Tamaño de los riñones.
  - \* Signos de Obstrucción (bolas de hongos)
2. Huesos:
  - \* Lesiones Focales
  - \* Evidencia de Osteomielitis.

#### ESTUDIOS ESPECIALES:

1. Serología:
  - \* Detección de Anticuerpos Anti-Cándida.
    - IgM
    - IgG
  - \* Detección de Antígenos de Cándida
    - Antígenos de pared celular
      - Mannan
      - Levaduras vrs. específicos de la hifa.
    - Antígenos Citoplasmáticos
    - Estudios Seriados (aparición de antígenos intermitentes).

- \* Detección de Metabolitos de Cándida
  - Arabinatol
  - Forma Esteroisomérica.

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS DE  
CANDIDIASIS SISTEMICA Y CANDIDURIA

**PROPOSITO:**

Analizar cómo se interrelacionan los factores de riesgo del huésped en la Candidiasis Sistémica.

**OBJETIVO:**

Recolectar datos sobre factores externos e internos de pacientes con Candidiasis Sistémica, con el fin de establecer su relación con la evolución y pronóstico del huésped.

**INSTRUCCIONES:**

En las líneas que aparecen a continuación de algunos indicadores, se escribirán los datos solicitados, y en las casillas que aparecen a la derecha de los mismos, se marcará con una X el indicador que se encuentre en la ficha clínica del paciente.

-----  
**DATOS GENERALES:**

No. de Registro:  
Edad años.

Sexo: M ~  
F ~

Procedencia: Emergencia ~  
Piso ~  
Otros

Fecha de Ingreso:

Fecha de Egreso:

Estado al Egreso:

Vivo ~  
Muerto ~

Necropsia: SI ~  
NO ~

Resultado:

ENFERMEDAD DE BASE:

Diagnóstico de Ingreso (Agudo):

Enfermedad Subyacente (Crónico):

Tratamiento Ambulatorio:

Esteroides	-
Inmunosupresores	-
Antibióticos	-
Otros	-

MANEJO EN U.T.I.A. Y OBSERVACION:

1. Catéter Venoso Central:

Inició

Finalizó

No. de Catéteres Venosos Centrales:

2. Sonda Foley:

Inició

Finalizó

No hay Datos ~

3. Intubación:

Orotraqueal	-	Inició	Finalizó
-------------	---	--------	----------

Nasotraqueal	-	Inició	Finalizó
--------------	---	--------	----------

Traqueostomía	-	Inició	Finalizó
---------------	---	--------	----------

No Hay Datos	-		
--------------	---	--	--

4. Hiperalimentación Parenteral:

SI	-	Inició	Finalizó
----	---	--------	----------

NO	-		
----	---	--	--

No Hay Datos	-		
--------------	---	--	--

5. Gastrostomía:

SI	-	Inició	Finalizó
----	---	--------	----------

NO	-		
----	---	--	--

No Hay Datos	-		
--------------	---	--	--

6. Uso de Ponche:

SI	-	Inició	Finalizó
----	---	--------	----------

NO	-		
----	---	--	--



7. Antimicrobianos de Amplio Espectro:

Esquema:

Inició:

Finalizó:

EXAMENES DE LABORATORIO:

1. Cultivos Positivos para Bacterias:

Sitio

Microorganismo Aislado

2. Cultivos Positivos para Cándida:

Sitio

Sitio

Sitio

3. Biopsia de Tejido Positiva para Cándida:

Sitio

OTROS:

Diabetes:

SI -

NO -

Cirugía Actual:

SI -

NO -

Procedimiento:

Fecha:

Infección Nosocomial:

Neumonía: -

I.T.U. -

Infección Herida Op.: -

Otros: -

Fecha Diagnóstico:

Fecha Diagnóstico:

Fecha Diagnóstico:

Fecha Diagnóstico:

CUADRO No. 1  
"INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIMICOTICO  
SISTEMICO EN LA INFECCION POR CANDIDA"(34)

1. Candidemia en el paciente neutropénico.
2. Candidemia asociada con hiperalimentación Intravenosa.
3. Endoftalmitis por Cándida.
4. Esofagitis por Cándida.
5. Cistitis y Pielonefritis por Cándida.
6. Pielonefritis por Cándida.
7. Candidiasis Mucocutánea Crónica.

CUADRO No. 2  
"PROTICOLO PARA LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE  
ANFOTERICINA B EN LAS INFECCIONES SISTEMICAS POR CANDIDA"  
(34).

ESQUEMA NORMAL:

Día 1: Dosis de prueba 1 mg. en 6 horas, después de un intervalo de 6 horas, 5 mgs. en 6 horas.

Día 2: 10 mgs. en 6 horas.  
Aumento en la dosis de 5 mgs. cada 24 horas, hasta lograr una dosis de 05.-0.6 mgs/kg. de peso corporal.

ESQUEMA ACELERADO:

Día 1: Dosis de Prueba 1 mg. en 2-6 horas, inmediatamente seguida de 5 mgs. en 6 horas.

Día 2: 15 mgs. en 6 horas; después de un intervalo de 6 horas administrar 20 mgs. en 6 horas.\*\*

Día 3: 0.5-0.6 mgs./kg. de peso corporal en una dosis.

\* Cada dosis se administra en 500 ml. de glucosa al 5%.

\*\*La segunda dosis debe ser ajustada cuando el paciente pesa menos de 70 Kgs. para no exceder la dosis diaria total.