

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**CARRERA DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**

**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**



**Tesis para optar al título de licenciado en Bioanálisis Clínico**

*“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de Candida causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”*

**Autor:**

**Br. Dionys Francisco Zapata.**

**Tutora: MSc. Kenia Abigail Castro**

**Profesora titular, Dpto de Microbiología y Parasitología.**

**UNAN-León.**

**“A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD”**



## ÍNDICE

<b>Dedicatoria</b> .....	<b>I</b>
<b>Agradecimientos</b> .....	<b>II</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>III</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>IV</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Justificación</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Planteamiento del problema</b> .....	<b>5</b>
<b>5. Objetivos</b> .....	<b>6</b>
<b>6. Marco teórico</b> .....	<b>7</b>
<b>6.1. Generalidades de <i>Candida spp</i></b> .....	<b>7</b>
<b>6.2. Etiopatogenia de <i>Candida spp</i></b> .....	<b>8</b>
<b>6.3. Epidemiología de las infecciones por <i>Candidaspp</i>.en neonatos</b> .....	<b>10</b>
<b>6.4. Formas de transmisión de <i>Candida spp</i></b> .....	<b>11</b>
<b>6.5. Factores de riesgos que conllevan a padecer una candidemia en los neonatos de UCIN</b> .....	<b>12</b>
<b>6.6. Manifestaciones clínicas de la candidemia en neonatos</b> .....	<b>13</b>
<b>6.7. Especies de <i>Candida</i> más comunes asociadas a candidemia sistémica en neonatos ingresados en el área de UCIN</b> .....	<b>15</b>
<b>6.8. Mecanismos de resistencias de <i>Candida spp</i></b> .....	<b>17</b>
<b>7. Diseño metodológico</b> .....	<b>20</b>
<b>8. Operacionalización de variables</b> .....	<b>24</b>
<b>9. Resultados</b> .....	<b>25</b>
<b>10. Discusión</b> .....	<b>28</b>
<b>11. Conclusiones</b> .....	<b>29</b>
<b>12. Recomendaciones</b> .....	<b>30</b>
<b>13. Referencias bibliográficas</b> .....	<b>31</b>
<b>14. Anexos</b> .....	<b>34</b>



## **Dedicatoria:**

Al forjador de mi camino, a mi padre celestial, motor de mi existencia. Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.



### **Agradecimientos:**

A mi tutora MSc. Kenia Abigaíl Castro, por su acompañamiento y su dedicación durante todo el proceso de este trabajo Investigativo.

A mis docentes que contribuyeron a mi formación educativa durante estos 5 años, ellos fueron y son un ejemplo de perseverancia, dedicación y amor al trabajo. De ellos aprendí a que “Las cosas se hacen por amor y no por obligación”



## Resumen

El incremento en la frecuencia de nacimientos prematuros y el tiempo de permanencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales permite que hongos oportunistas como *Candida spp.* causen enfermedades como candidemias. Las candidemias en las unidades de cuidados intensivos neonatales están relacionadas con los factores que favorecen el crecimiento de levaduras, ya sea por sus factores intrínsecos del neonato y factores ambientales. Las principales manifestaciones clínicas de un neonato con candidemia son: Dificultades en la función respiratoria, apnea, trombocitopenia. Además, pueden presentar afectaciones en Boca, SNC y Ojos. Debido al cambio epidemiológico en los agentes etiológicos y modificaciones en sus perfiles de resistencia que dificulta su erradicación y tratamiento es un problema de índole mundial y por ende la disminución en la efectividad de algunos antifúngicos se debe, al surgimiento de levaduras resistentes, a la prescripción irracional de antimicóticos y al abuso de las dosis terapéuticas por la población.

El propósito del presente estudio fué determinar la Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del HEODRA de la ciudad de León; se recolectaron 70 muestras de neonatos de UCIN del HEODRA, el 57.1% (40) eran del sexo femenino y el 32.9% (23) estaban entre las edades de 21 a 28 días. La frecuencia de candidemia fue 12.9% (9 cultivos positivos). Las especies aisladas fueron: *Candida albicans* (4) *Cándida krusei* (2) y *Cándida parapsilosis* (3). Se realizó la Susceptibilidad a fluconazol de las especies aisladas, donde se determinó que de las especies de *Candida*, 2 de ellas fueron resistente 1 para *Cándida albicans* y 1 para *Cándida krusei* y 7 de ellos fueron sensibles, por lo tanto, la prescripción de fluconazol sigue siendo una buena elección para el tratamiento de las candidemias.

**Palabras claves:** *Candida*, Candidemia, Fluconazol, Susceptibilidad.



## Abreviaturas:

Abreviatura	Descripción
ABC	Atp-binding cassette
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C. krusei</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
CS	Candidemia Sistémica
DHI	Diámetro del Halo de Inhibición
EE. UU.	Estados Unidos
FCZ	Fluconazol
HEODRA	Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello
MF	Facilitadores Mayores
MHA	Agar Mueller Hinton
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
WLBW	Bebe con bajo peso al nacer
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal



## 1. Introducción:

Actualmente los problemas sociales, económicos y culturales han aumentado el número de prematuros y el tiempo en que estos permanecen en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), permitiendo que hongos oportunistas como *Candida* causen enfermedades (candidemias y candidiasis) con mayor frecuencia. <sup>(1)</sup>

Aunque la distribución epidemiológica de las enfermedades intrahospitalarias ha cambiado, el agente etiológico que más frecuentemente se ha encontrado en las infecciones micóticas, ya sea en procesos patológicos o de colonización natural han sido las especies de *Candida*: *Candida albicans* (*C. albicans*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida glabrata* (*C. glabrata*) y *Candida krusei* (*C. krusei*); las especies no *albicans* han adquirido una importancia desde el punto de vista clínico, por su resistencia natural a algunos antifúngicos y provocar estados severos de inmunosupresión en pacientes hospitalizados. <sup>(2)</sup>

Las principales características clínicas que puede presentar un neonato con candidemia son: Dificultades en la función respiratoria, apnea, trombocitopenia. Además, pueden presentar afectaciones en Boca, Piel y membranas mucosas, SNC, Ojos, Corazón y Riñones. <sup>(3)</sup>

Las candidemias en las UCIN están relacionadas con los factores que favorecen el crecimiento de levaduras, ya sea por sus factores intrínsecos del neonato como por factores ambientales. Los mecanismos de transmisión pueden variar según su origen; pueden ser tipo vertical (canal de parto) u horizontal; endógenos, a partir de flora colonizante o exógenos a través de la piel, fómites o manos de personal médico. <sup>(4)</sup>

Siendo los neonatos una población de alto riesgo y teniendo en cuenta que la facilidad de la transmisión es muy alta, se hace necesario tomar medidas de prevención y control, dentro de las cuales están la identificación de levaduras en las UCIN. Además de los elementos o dispositivos con los cuales ellos han tenido algún contacto, incluyendo el personal médico. <sup>(1)</sup> Por estas razones se hace necesario realizar una investigación que permita saber cuál es la frecuencia de candidemia en niños en la sala de UCIN del hospital HEODRA y la Susceptibilidad de las especies de *Candida* causantes de esta.



## 2. Antecedentes:

La prevalencia de las infecciones fúngicas sistémicas, especialmente las asociadas con el género *Candida*, aumentó en los últimos años como consecuencia del mayor número de pacientes con compromiso del sistema inmunológico. Si bien *C. albicans* es el patógeno más común, recientemente se han comunicado casos de candidemia sistémica (CS) atribuibles a otras especies.<sup>(5)</sup>

La incidencia de infecciones micóticas, en particular con especies de *Candida*, se ha elevado dramáticamente en la década de los 80 a los 90. Además de causar 86% de todas las infecciones hospitalarias por hongos y 8-15 % de las hematógenas, constituyen el cuarto aislamiento más comúnmente recuperado en los cultivos de sangre, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos de Norteamérica.<sup>(6)</sup>

En España, según el estudio multicéntrico Sepsis Data realizado entre 1994 - 1997 y en el que participaron 24 hospitales, las infecciones fúngicas representan el 3,1% de todas las sepsis, siendo *Candida* spp el octavo agente causante de infección sistémica. Según este estudio, el 72,1% de los casos de fungemia fue de origen nosocomial, con una tasa de mortalidad del 33,3%. En Estados Unidos, *Candida* spp, es el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en las sepsis con un 8% y con una tasa de mortalidad del 38%, en este país el 85,6% de las micosis nosocomiales son debidas al género *Candida*.<sup>(7)</sup>

Según un estudio realizado en el 2013 en Kuwait por Majeda. S. y cols, en el cual tuvo una participación de 89 recién nacidos se determinó que 54 niños tenían CS y de estos 49 (90.7 %) tuvieron CS persistente. La mayoría de estos niños eran del sexo femenino, además tenían como factor de riesgo el uso de catéter vascular central en el momento del diagnóstico y un bajo recuento de plaquetas. Todas las especies de *Candida* aisladas eran susceptibles a agentes antifúngicos.<sup>(8)</sup>

Así mismo, las infecciones micóticas diseminadas ocurren en aproximadamente 6-7% de todos los neonatos ingresados en las UCIN; pero su incidencia se correlaciona inversamente proporcional con el peso al nacer.





“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”



En una investigación realizada por E. Cantón, A. Viudes y J. Pemá, en el 2001 con una población de 2,847 neonatos de diferentes servicios, encontrando que la frecuencia de CS en los que tenían un peso menor de 800 gramos fue de 8%, en tanto disminuyó a 3 % en los que tenían un peso mayor a 1500 gramos. De acuerdo con esos datos los niños que pesan menos de 800 gramos tienen 25 veces más riesgo de adquirir una CS. <sup>(9)</sup>

Estudios realizados por D. Rocío. y cols, en año 2011 en Inglaterra y Gran Bretaña muestran que *Candida spp.*, es el principal microorganismo causal de micosis oportunistas en el medio intrahospitalario. En el grupo de neonatos con bajo peso al nacer *C. albicans* ocupa el tercer lugar como agente causante de sepsis neonatales tardías, definidas como aquellas que ocurren después de las 72 horas de vida, luego de *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus*. En los neonatos *C. albicans* ocupa el 58% de los aislados en sangre; sin embargo, la frecuencia de otras especies como *C. parapsilosis* (34%) ha ido en aumento en los últimos 10 años y con una menor frecuencia *C. glabrata* (4%) y *C. tropicalis* (2%). <sup>(10)</sup>

En Cuba, con el incremento de los recién nacidos con pesos menores de 1,500 gramos, es cada vez más frecuente los aislamientos de especies de *Candida* en las UCIN. Las especies de *Candida* son responsables aproximadamente del 15% de todas las infecciones nosocomiales, de más del 72 % de todas las infecciones adquiridas en los hospitales por hongos y del 8-15 % de todas las infecciones del torrente circulatorio y del 25-50 % de las Candidemias que ocurren en las UCIN. Un estudio realizado en Cuba por Tania Roig Álvarez en el año 2008 demostró que *C. albicans* ha sido responsable en 40% de las Candidemias, mientras que *C. parapsilosis* es la especie más frecuentemente aislada de las Candidemias en los neonatos nacidos prematuramente. Este estudio también muestra que la incidencia de infecciones por *Candida* varía inversamente con la edad gestacional y el peso al nacer. <sup>(11)</sup>

En Nicaragua no se han reportado datos donde se observe la incidencia de las especies de *Candida* en los neonatos ingresados en el área de UCIN y la Susceptibilidad micótica de las mismas.



### 3. Justificación:

Las especies de *Candida* son levaduras poco patógenas y necesitan un huésped con alteraciones inmunitarias para ir más allá de la colonización y producir una enfermedad. Son el tercer microorganismo causante de infecciones intrahospitalarias, teniendo una mortalidad del 60% en los neonatos, es por ende que los neonatos que están en UCIN se encuentran entre los más susceptibles a padecer una infección por *Candida*.<sup>(2, 12)</sup>

Hoy en día debido al cambio epidemiológico en los agentes etiológicos y modificaciones en sus perfiles de resistencia, el combatir enfermedades de origen infeccioso se ha tornado un problema de índole mundial. En la actualidad se observa una disminución en la efectividad de algunos antifúngicos, esto debido principalmente, al surgimiento de levaduras resistentes, a la prescripción irracional de antimicóticos y al abuso de las dosis terapéuticas por la población.<sup>(4)</sup>

Por esta razón el presente estudio se orientó a determinar la Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causantes de candidemia en neonatos de UCIN del HEODRA.



#### 4. Planteamiento del problema:

¿Cuál es la Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León?



## 5. Objetivos:

### 5.1.General:

Determinar la Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León.

### 5.2.Específicos:

- ✓ Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
- ✓ Conocer la frecuencia de candidemia en los neonatos de UCIN del HEODRA.
- ✓ Identificar las especies de *Candida* que afectan a los neonatos de UCIN del HEODRA.
- ✓ Determinar la Susceptibilidad de las especies de *Candida* a Fluconazol.



## 6. MARCO TEÓRICO:

### 6.1. Generalidades de *Candida spp.*

El género *Candida* está constituido por levaduras de desarrollo unicelular que comprende más de 150 especies, de las cuales algunas hacen parte de la flora normal de la piel, de las mucosas y del tracto digestivo. Este género puede presentar diferentes morfologías y características fisiológicas que permiten su clasificación. Presentan patrones diferentes de asimilación y fermentación de carbohidratos en donde todas las especies logran asimilar y fermentar la glucosa como fuente de carbono, pero ninguna de estas asimila el nitrato como fuente de nitrógeno. Las especies de *Candida* crecen generalmente en medios aerobios con un pH entre 2.5-7.5 y una temperatura alrededor de 25-37°C. El medio más utilizado para el aislamiento de este microorganismo es el Agar Sabouraud en ocasiones con adición de cloranfenicol para inhibir la flora acompañante, este medio contiene peptona como fuente de nitrógeno, glucosa como fuente de carbono y agar, sin embargo existen especies que requieren para su crecimiento otros componentes como la biotina o algunas vitaminas. <sup>(13)</sup>

La pared celular es de espesor variable y depende de la etapa de crecimiento celular, del modo de crecimiento (como levadura o como filamento) y del medio de cultivo seleccionado para su crecimiento. Uno de sus componentes, la quitina, ayuda durante la formación de las células en el ciclo celular ya que forma la unión durante la separación de la célula madre e hija en el proceso de gemación. El glucano tiene importancia en la estructura y la rigidez de la pared y confiere resistencia a los cambios osmóticos y mecánicos; y las manoproteínas son importantes en la adhesión a los tejidos, así como en la protección a los ataques químicos y enzimáticos. Adicionalmente, estas pueden reconocer diversos receptores en el hospedero, las cuales se encuentran en los componentes de la matriz extracelular, como la laminina, el colágeno y la fibronectina o en componentes de suero como la fibrina y el fibrinógeno. <sup>(14)</sup>

*Candida* puede encontrarse en diferentes estadios: conidias que conforman el fenotipo para la extensión, diseminación y transmisión del hongo, además es la forma de resistencia y se asocia a las colonizaciones asintomáticas y los micelios que es la forma germinativa, le confiere la capacidad invasora tisular y es la causante de la sintomatología de la enfermedad. <sup>(15)</sup>



## 6.2. Etiopatogenia de *Candida spp*:

La etiopatogénia implica diferentes factores, los cuales dependen tanto de la efectividad de los mecanismos defensivos del hospedero como de la capacidad de adhesión y crecimiento del hongo.

*Candida* posee una gran cantidad de adhesinas que son proteínas y glicoproteínas en su mayoría que se unen a receptores del hospedero de naturaleza similar. También poseen adhesinas semejantes a materiales plásticos que son usados en prótesis y catéteres. Otro factor de virulencia importante es la producción de la enzima aspartil-proteinasa que facilita la penetración a los queratinocitos. También son importantes porque permite la degradación de proteínas humanas, la digestión de moléculas para la obtención de nutrientes, la digestión y distorsión de las membranas celulares del huésped para permitir una mayor adhesión e invasión tisular, la digestión de células y moléculas del sistema inmune como mecanismo de resistencia contra la respuesta inmune del huésped. <sup>(16)</sup>

Por otro lado, la hifa se considera la forma invasora y es la causante de la aparición de las manifestaciones clínicas de la candidemia. Esta posee una proteína, la Hwp-1 que ayuda a la adherencia de la hifa al queratinocito. Además, las hifas son más difíciles de fagocitar y permiten el escape al romper la membrana citoplásmica del fagocito. <sup>(16)</sup>

Para su crecimiento *Candida* requiere la adquisición y el metabolismo del nitrógeno y además posee un regulador transcripcional que ayuda a atrapar el zinc, conocido como el factor “GATA” que tiene como función ayudar al hongo a tener una correcta utilización de las fuentes de zinc. Cuando las fuentes de zinc están limitadas o ausentes el factor “GATA” activa la expresión de vías catalíticas del nitrógeno y esto hace que no se altere el dimorfismo y que no haya alteración en el crecimiento y la utilización de los aminoácidos séricos. <sup>(16)</sup>

*Candida* contiene en su pared celular manano (50-70%), quitina (20%), proteínas (3-6%), lípidos y carbohidratos (1-5%), los cuales son importantes en los procesos de adherencia al epitelio antes de invadirlo, además con la obtención de ácidos carboxílicos de cadena corta, producto del metabolismo de los azúcares, logra un ambiente ácido óptimo para su crecimiento. El componente antigénico es una glicoproteína que se encuentra en la pared celular, que asociado a la producción de fosfolipasas capaces de destruir la membrana celular del hospedero y



proteinasas que ejercen un efecto sobre la superficie celular, juegan un papel importante en la fase inicial de las infecciones en mucosas. Igualmente, la pared celular de *Candida* puede inhibir la fagocitosis por neutrófilos ya que cuenta con un mecanismo competitivo entre el polisacárido de la pared celular y los receptores de la superficie del neutrófilo. <sup>(17)</sup>

El comportamiento patógeno de *Candida* se debe principalmente a una biodiversidad fenotípica elevada. Incluso modificaciones ambientales mínimas pueden cambiar su comportamiento mediante la aparición de propiedades nuevas y amplificadas, como la formación de tubos germinales, entre otras características. Estas nuevas propiedades invasivas unidas a la alteración de las defensas del huésped provocan una patogenicidad oportunista de *Candida*. Los neutrófilos son particularmente importantes, ya que la proliferación de *Candida* en los tejidos está principalmente asociada con la neutropenia. Cualquiera que sea el proceso patogénico, éste se debe a fundamentalmente a las modificaciones asociadas con los avances médicos que hace a los pacientes más susceptibles. <sup>(17)</sup>

#### **6.2.1. Respuesta inmune contra *Candida spp*:**

La inmunidad celular es el más importante mecanismo de defensa frente a las infecciones fúngicas utilizando las células T ( $CD4^+$  y  $CD8^+$ ) que ayudan a la eliminación de las formas fúngicas. El neutrófilo es el principal mediador de la inmunidad contra las levaduras, ya que libera sustancias fungicidas como derivados reactivos de oxígeno, libera también enzimas lisosómicas y además fagocita a la levadura para su muerte intracelular. <sup>(18)</sup>

Otra célula que ayuda a la eliminación de las levaduras es el macrófago que posee receptores que reconocen moléculas de ciertos microorganismos como la manosa. Al tener contacto con el antígeno extraño los macrófagos liberan lisozimas, colagenasas, elastasas, hidrolasas ácidas, leucotrienos, prostaglandinas, óxido nítrico, peróxido de hidrógeno, superóxido, radicales hidroxilo, Interleucinas (1,6,8,12),  $TNF\alpha$  y complemento que ayuda a la destrucción del microorganismo. <sup>(18)</sup>



### 6.3. Epidemiología de infecciones por *Candida spp* en neonatos:

Durante las últimas décadas se han observado cambios en la epidemiología y formas de presentación clínica de las infecciones por *Candida*, así como un aumento de la incidencia debido a la cantidad de pacientes susceptibles (neoplasias, trasplantes, enfermedades crónicas debilitantes, inmunosupresores más potentes, mayor número de procedimientos invasivos y diseminación de la infección por el VIH).<sup>(19)</sup>

Las levaduras del género *Candida* son comensales humanos, que pueden causar infección oportunista en cualquier parte del organismo. En conjunto, las especies de *Candida* representan casi el 80% de todos los hongos patógenos causantes de infecciones intrahospitalarias. (19)

La incidencia global de infecciones intrahospitalarias se ha incrementado en los últimos años, las producidas por el género *Candida* han presentado un aumento, siendo la candidemia la infección por levaduras más frecuente en nuestro medio. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados en Estados Unidos (EE. UU.), desarrolla una infección fúngica la cual es causada principalmente por las especies de *Candida*.<sup>(20)</sup>

Actualmente, se considera que el 1,2% de los pacientes ingresados al año en UCIN, desarrollan una candidemia. Estudios realizados en EE. UU., revelan que el 19% del personal sanitario es portador de *C. parapsilosis* en sus manos y el 5% de *C. albicans*, lo cual indica la deficiente aplicación de medidas de higiene del personal sanitario al cuidado de neonatos y prematuros.<sup>(21)</sup>

Por otro lado, se encontró que la incidencia de candidemia en neonatología durante el periodo entre 1998 hasta 2002 en Argentina fue de 2 a 3 casos por año observándose que el 54% de los casos se relacionan a *C. albicans* y el 46% a *C. parapsilosis*.<sup>(20)</sup>





#### 6.4. Formas de transmisión de *Candida* spp:

*Candida* spp, son microorganismos que son parte de la flora normal en el hombre que residen principalmente en el tracto gastrointestinal pero que también pueden estar presentes en la uretra, la vagina, la piel, las unas o el entorno humano; han sido identificados en el suelo, en el aire y en el agua, en fómites como la ropa y en objetos manipulados. Cuando las defensas naturales del huésped están debilitadas, de manera local o sistémica, *Candida* puede adquirir la capacidad de desarrollar infecciones en cualquier localización en la que se halle. <sup>(22)</sup>

Como las especies de *Candida* forman parte de la flora normal del organismo, además de que es uno de los microorganismos más comunes que se pueden aislar en pacientes hospitalizados y que se puede adquirir por vía horizontal, vertical, endógena y exógena es importante conocer las vías de transmisión que utiliza esta levadura para colonizar y causar infección. <sup>(22)</sup>

La formación de hifas y la capacidad para ubicarse en el medio donde se encuentran posiblemente sean los responsables de la traslocación mucosa en el tracto gastrointestinal de *Candida* con su acceso a la circulación sanguínea y su posterior crecimiento fúngico. Esta situación se produce en una respuesta inmune deficiente por neutropenia, déficit de inmunidad celular o malnutrición y por el uso de antibióticos de amplio espectro. <sup>(22)</sup>

Estas formas de transmisión se pueden dar por contacto con secreciones de boca, vagina, heces de pacientes infectados, también se puede transmitir de madre a hijo por el canal del parto o por diseminación endógena. Otro modo de transmisión es por el uso de drogas, el uso de catéteres intravenosos, sondas o por lesiones en las mucosas <sup>(23)</sup>

En los niños la colonización inicial se da en el tracto gastrointestinal mientras que en los adultos se da en el tracto urinario y después en el tracto respiratorio. <sup>(17)</sup>



## 6.5. Factores de riesgos que conllevan a padecer una candidemia en los neonatos de UCIN:

La mayoría de los factores de riesgo para la adquisición de candidemia son muy comunes en todos los pacientes hospitalizados, siendo difícil determinar el grupo de pacientes con mayor riesgo para desarrollar este tipo de infección. Algunos de estos factores actúan produciendo inmunosupresión (neutropenia, malnutrición, quimioterapia, radioterapia); otros, facilitan la ruta de la infección (catéter, quemaduras, colonización previa).<sup>(3)</sup>

Debido a esto existen diversos factores que pueden facilitar la colonización y posterior infección de un neonato por *Candida*, como es el bajo peso al nacer, la corta edad gestacional (menor a 27 semanas), la nutrición parenteral y el tiempo de hospitalización superior a 3 semanas, así como otros factores igualmente asociados a candidiasis y candidemias en adultos como, uso de antibióticos en tratamientos prolongados, el uso de catéteres intravenosos centrales, procedimientos quirúrgicos como cirugía abdominal o gastrointestinal, entubación endotraqueal, uso de corticosteroides y malformaciones congénitas, entre otros factores que condicionan a los recién nacidos son la transmisión horizontal, a través del contacto humano con el personal médico y/o familiares; y la transmisión vertical, la cual se refiere a la infección que puede ser adquirida por el canal del parto.<sup>(20)</sup>

En un estudio realizado en el Hospital Universitario San Ignacio de Colombia, donde se tomaron 50 neonatos con más de 7 días de estancia en la UCIN donde se demostró que el uso de nutrición parenteral es un factor que protege de la colonización por *Candida* ya que proporciona un mejor pronóstico, mientras que el uso de soluciones no nutritivas de uso parenteral es un factor de riesgo para la colonización pero no es estadísticamente significativo ya que depende de otras variables como el tiempo de estancia que es el factor estadísticamente significativo que predispone al neonato a ser colonizado por *Candida*. Otro punto importante para tomar en cuenta es la presencia de colonización causada por contacto humano con el personal médico en donde en este estudio se encontró que el 32% de la población resulto positiva para alguna de las levaduras del género *Candida*.<sup>(3)</sup>



## 6.6. Manifestaciones clínicas de la candidemia en neonatos:

Las manifestaciones clínicas clásicas en los neonatos son parecidas a la sepsis bacteriana. Los síntomas que comúnmente se presentan son: Dificultades en la función respiratoria, apnea, trombocitopenia y la localización de los signos de la infección por *Candida* se puede encontrar en uno o más sitios:

- ❖ Bucal: más conocido como Muguet, es la manifestación clínica más frecuente de la candidiasis humana. La infección se manifiesta como manchas o placas blancas en la mucosa bucal y en la lengua. Estas placas están adheridas con firmeza al epitelio, y dejan una base enrojecida y edematosa cuando se extraen. <sup>(24)</sup>

Las especies de *Candida spp* son oportunistas y dentro de ellas es *C. albicans* es la especie que más comúnmente produce las infecciones orales, aunque también se han descrito otras especies como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. <sup>(25)</sup>

La patogénesis es compleja e implica diferentes factores y mecanismos de los hongos y del hospedador. La posibilidad de que *Candida spp* colonice las superficies orales depende tanto de la efectividad de los mecanismos defensivos del hospedador, como de la capacidad de adhesión del hongo y de su poder de crecimiento. El balance entre colonización y candidemia depende de la capacidad de *Candida spp* para modular la expresión de los factores de virulencia en respuesta a los cambios ambientales, combinado con la competencia del sistema inmunológico del hospedador unido a las pautas terapéuticas antifúngicas. <sup>(25)</sup>

- ❖ Piel y membranas mucosas: La infección mucocutánea de *Candida spp* en neonatos es poco frecuente, en recién nacidos prematuros, la infección en mucosas precede a una infección fúngica sistémica. Las dermatitis del pañal en los recién nacidos también es una manifestación frecuente. Las infecciones de la piel suelen involucrar las áreas intertriginosas húmedas, como los espacios interdigitales de las manos y pies. <sup>(24)</sup>
- ❖ Sistema Nervioso Central: la meningitis se presenta en un 64% y es fatal, cuando hay sobrevivientes pueden tener un gran impacto en el desarrollo neuronal como retardo mental e hidrocefalia. *C. albicans* es la levadura que más se aísla en este tipo de infección



“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”

sistémica, siendo el factor de riesgo más predisponente el extremado bajo peso del neonato. <sup>(26)</sup>

- ❖ Ojos: la incidencia de endofthalmitis y retinopatías producida por *Candida spp* es baja. Es esencial realizar exámenes para poder diagnosticar temprano una infección invasiva. Afecta a los neonatos que presentan prematuridad y bajo peso. Las especies más comúnmente encontradas son: *C. albicans* y *C. tropicalis*. <sup>(26)</sup>
  
- ❖ Corazón: La presencia de masas fúngicas pueden manifestarse con una falla cardiaca. Los factores de predisposición de sufrir una endocarditis fúngica son: las condiciones cardiacas, catéter central intravenoso, el bajo peso, la prematuridad y uso previo de antibióticos de amplio espectro. Las levaduras son la causa más importante de infección, siendo las especies de *Candida spp* con una incidencia del 94,1%, en las que la levadura más importante causantes de este tipo de infección es *C. albicans* con un 45.5% de incidencia. <sup>(27)</sup>
  
- ❖ Riñones: *Candida spp* es la causa más frecuente de infección tracto urinario en las unidades de cuidados intensivos neonatal. Más de un 50% de los neonatos presentan candidemia, con el desarrollo de bolas fúngicas con obstrucción unilateral y bilateral, la principal especie es *C. albicans*. <sup>(28)</sup>



## 6.7. Especies de *Candida* más comunes asociadas a candidemia sistémica en neonatos ingresados en el área de UCIN:

Los hongos del género *Candida* son potencialmente patógenos y levaduras de reproducción asexual, actualmente con 81 especies reconocidas siendo la más importante, *C. albicans*, única que vive de forma natural y exclusiva en el tubo digestivo, siendo responsable de un porcentaje elevado, de cuadros clínicos superficiales y las CS. Otras especies menos frecuentes han sido descritas en diversos cuadros clínicos: *C. parakrusei* (cuadros cutáneos y viscerales); *C. tropicalis* (digestivos, vaginales, broncopulmonares, viscerales); *C. krusei* (vaginales); *C. parapsilosis*; *C. glabrata* y *C. lusitanae*, entre otras. La distinción entre ellas se realiza teniendo en cuenta sus propiedades biológicas, manifestadas en el análisis micológico (aspecto de las colonias, fermentación de distintos azúcares y crecimiento en determinados cultivos, por citar algunos). Desde el punto de vista morfológico puede presentarse en 2 formas: la levaduriforme (unicelular) y la micelar o filamentosa (pluricelular); la primera se observa en los frotis cuando está en estado saprofito. <sup>(29)</sup>

La forma unicelular o pseudomicelar, consiste en una estructura filamentosa sin los tabiques propios de los verdaderos micelios; las levaduras la adquieren cuando las células hijas no se separan de sus progenitoras, sino que alcanzan forma alargada y en puntos concretos, dan lugar a una agrupación de células redondeadas (blastoporas) que al desprenderse originan otros ejemplares. *C. albicans*, además de su acción patógena propia como célula biológicamente extraña al organismo, ejerce sus efectos nocivos a través de una actividad enzimática (sacarolítica y proteolítica) y tóxica (en especial por endotoxinas liberadas tras la muerte y fragmentación celular). Desde el punto de vista inmunológico, *Candida* estimula especialmente la inmunidad celular y cuando esta falla, se producen infecciones con mayor frecuencia. <sup>(29)</sup>

*C. albicans* se involucra en el 80-90% de las infecciones humanas por hongos y se estima que es responsable del 75% de infecciones neonatales. Otras especies también son responsables de un bajo porcentaje de infecciones sistémicas: *C. tropicalis* (10%) y *C. parapsilosis* (6%). <sup>(30)</sup>



“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”



Los avances en el manejo neonatal han llevado a una mejora considerable en la supervivencia de recién nacidos. Sin embargo, las infecciones sistémicas tempranas (48 horas) y tardías (72 horas), tanto bacterianas como fúngicas, siguen siendo una complicación devastadora y una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos bebés. La mayoría de las infecciones fúngicas neonatales son debidas a especies de *Candida*, particularmente *C. albicans*. Las fuentes de candidemias en UCIN son a menudo endógenas después de la colonización de los bebés con hongos. Aproximadamente el 10% de estos bebés se colonizan en la primera semana.

Las infecciones micóticas sistémicas, que antes se consideraban una complicación rara, se producen en hasta un 5% de los bebés de bajo peso al nacer. Son aún más frecuentemente diagnosticados en bebés de muy bajo peso al nacer (VLBW) que reciben cuidados intensivos. Alrededor del 20% de los bebés que pesan menos de 1,000 g desarrollan infecciones fúngicas invasivas. La tasa global de mortalidad por infecciones fúngicas diseminadas en este grupo de bebés es muy alta y a menudo se acerca al 50%.<sup>(31)</sup>

Otros tipos, como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y otras especies pueden causar 30 a 50% de las septicemias por este hongo. El paso inicial de la infección es la colonización, en particular a nivel digestivo, que puede alcanzar 6 a 85% de los neonatos para las 2 o 4 semanas de edad. En UCIN esta colonización es más rápida y por cepas distintas a *C. albicans*. La infección se piensa que se adquiere por un mecanismo de translocación.<sup>(30)</sup>

El recién nacido es más susceptible a la infección tanto por su sistema inmune inmaduro como por los procedimientos invasivos a los que se ve sometido o por el uso de antibióticos de amplio espectro o de esteroides. La infección se observa más con el uso de los catéteres intravasculares o de la nutrición parenteral prolongada, en especial de los lípidos endovenosos. La infección sistémica por *Candida* ha aumentado y puede representar hasta 10% de los casos de septicemia tardía o nosocomial. Su frecuencia y gravedad es mayor cuando la edad gestacional es menor.<sup>(31)</sup>



## 6.8. Mecanismos de resistencias de *Candida spp*:

La resistencia microbiológica se define como el crecimiento del microorganismo a dosis normales del antifúngico, sin embargo, éste puede ser inhibido a una concentración más alta. La resistencia clínica se define como el crecimiento del microorganismo a pesar de la administración de un agente antifúngico lo que esto se asocia con una alta probabilidad de falla terapéutica. En otras palabras, el patógeno no se puede inhibir a dosificaciones normales, pero si a concentraciones más altas las cuales podrían ser no seguras para el paciente. La determinación de la susceptibilidad a fármacos de la cepa de *Candida*, es fundamental para el establecimiento del tratamiento adecuado, porque existen cepas específicas que son intrínsecamente resistentes a los azoles; por ello, el conocimiento de la sensibilidad a cada grupo de fármacos antifúngicos de la cepa de *Candida* puede repercutir en la toma de decisiones con respecto al tratamiento y pronóstico.<sup>(32)</sup>

En cuanto a las características genómicas de *C. albicans* relacionadas con resistencia, se han descrito mutaciones en los genes que codifican para la síntesis de ergosterol de la membrana plasmática, o bien con la sobreexpresión de genes que codifican para bombas de expulsión de fármacos fuera del microorganismo. Existen dos mecanismos por los que *Candida* puede adquirir resistencia a un azol.<sup>(33)</sup>

El primer mecanismo se debe a mutaciones moleculares de la enzima diana del antifúngico, como la alteración de las enzimas relacionadas en la síntesis del ergosterol; el segundo mecanismo se debe a la formación de barreras de permeabilidad o sistemas de bombeo del antifúngico fuera de la célula, como la alteración en las bombas de expulsión: ATP-binding cassette (ABC) y facilitadores mayores (MF).<sup>(32)</sup>

Fluconazol (FCZ) es un agente triazol hidrosoluble con una biodisponibilidad de más del 90% cuando se administra oralmente, este fármaco por su alta eficacia y tolerabilidad se ha convertido en una de las drogas más utilizadas para dar tratamiento de las infecciones causadas por *Candida*. El desarrollo de resistencia al fluconazol es un proceso complejo en el cual intervienen factores, como del huésped y del microorganismo. Los derivados triazólicos como el FCZ





“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”

inhiben de forma selectiva la enzima 14  $\alpha$  esterol demetilasa en la síntesis del ergosterol, que es dependiente del citocromo p450. La depleción del ergosterol, en conjunto con la acumulación de compuestos intermedios en la síntesis del mismo, conlleva a una pérdida de la funcionalidad de la membrana plasmática. <sup>(34)</sup>

La modificación de la enzima blanco, la incapacidad de alcanzar concentraciones adecuadas del antibiótico en el sitio de acción por la presencia de barreras de permeabilidad o sistemas de bombeo activo; y por último, la inactivación del antibiótico por modificación del mismo. De todos éstos, en el caso de los azoles sólo se conocen los dos primeros como potenciales causas de resistencia. En las especies de *Candida* y en muchos otros hongos, el gen ERG11 se encarga de la síntesis de la Erg11p o la enzima 14  $\alpha$  demetilasa indispensable para la síntesis del ergosterol, esta enzima sufre alteraciones, provenientes desde la expresión de los genes que la codifican (ergG11) originando sustituciones en aminoácidos, disminuyendo con ello la afinidad de la enzima por los azoles. La resistencia a los azoles se ha descrito en aislamientos clínicos en los que se demuestra una disminución de la expresión de dicha enzima o la presencia de mutaciones específicas que la afectan en su estructura o función; y puede ser inducida por regulación negativa de su síntesis tras la exposición prolongada al fluconazol. Otras enzimas involucradas en la síntesis del ergosterol como la  $\Delta 5-6$  desaturasa pueden también ser responsables de este fenómeno. <sup>(35)</sup>

El primero de ellos definido en *Candida* fue MDR1, el cual codifica una proteína MDR1p que pertenece a una superfamilia de proteínas transportadoras transmembranales con 6 dominios, MFS: (Major Facilitators Superfamily). Se ha demostrado en ratones que la sobreproducción de esta proteína confiere resistencia al fluconazol. <sup>(36)</sup>

### **Factores farmacológicos que contribuyen a la resistencia de *Candida spp.***

Diversos factores relacionados a la farmacocinética, farmacodinamia, interacciones fármaco-fármaco o bien con la dosificación de los antifúngicos se encuentran asociados con la resistencia antimicótica. Los antifúngicos presentan con frecuencia efectos secundarios y colaterales, por lo que su margen terapéutico es estrecho, limitando su utilización. Cada uno muestra características farmacológicas distintas, que deben tomarse en consideración a la hora de tratar a enfermos con





*“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de Candida causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”*



micosis sistémicas. El perfil de actividad de los azoles depende de cada fármaco pero en términos generales, muestran un espectro de acción amplio. La resistencia ante los tratamientos antimicóticos no es el único motivo de preocupación; también la toxicidad y las interacciones medicamentosas clínicamente importantes a través de sus efectos sobre las enzimas humanas del citocromo P450, motivan a la realización de estudios farmacocinéticos profundos de estos compuestos, contemplando los grupos poblacionales a los que van dirigidos los tratamientos, además de las características demográficas, clínicas y genéticas de cada individuo y del contexto ambiental en el que éste se desarrolla.<sup>(36)</sup>

Por otro lado, las vías de administración son otra línea de investigación para encontrar una formulación con la capacidad de integrar todo el compuesto activo, causando la menor toxicidad posible. Los azoles pueden interactuar con fármacos favoreciendo la disminución en el pH gástrico, lo cual altera su absorción hasta un 40% por ser altamente lipofílicos. También pueden inducir cambios en la pKa de otros medicamentos y tener múltiples interacciones medicamentosas produciendo hepatotoxicidad, aunque este efecto es más raro con los nuevos azoles.<sup>(35)</sup>



## **7. Diseño metodológico:**

**Tipo de estudio:** Descriptivo de corte transversal.

**Área de estudio:** Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA). Ubicado en la zona central de la ciudad de León. Está dividido en las áreas de UCIN y UCI.

**Población de estudio:** Neonatos de UCIN del HEODRA.

**Muestra:** Constituida por 70 neonatos que estuvieron en UCIN, en el periodo de agosto del 2017 a marzo del 2018.

**Criterios de inclusión:** se incluirán a neonatos que:

- ✓ Tengan más de 4 días de estar en UCIN.
- ✓ Que hayan sido diagnosticados previamente con una infección.
- ✓ Niños que no estén recibiendo tratamiento con antimicóticos.

**Fuente de información:**

Primaria: análisis de laboratorio.

Secundaria: donde se realiza la consulta al expediente clínico para obtener la información necesaria (variables) para cumplir con los objetivos del estudio.

**Recolección de información:** Para la recolección y registro de los datos se aplicó el llenado de una ficha de recolección de datos en la que contenía las características generales de las participantes del estudio, y datos de laboratorio; esta información se recopiló mediante la consulta del expediente clínico y los resultados del procesamiento de las muestras en el laboratorio de Microbiología y Parasitología de la UNAN-León.

**Toma y transporte de la muestra:**

Para la obtención de la muestra se realizó una punción venosa, donde se tomó un volumen de sangre aproximadamente de 1.0 ml, en un tubo Minicoeth conteniendo anticoagulante EDTA, la cual la realizó el personal de enfermería o el médico de turno y luego trasladada al laboratorio



“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”



clínico del HEODRA, posteriormente se trasladó a temperatura ambiente hasta el laboratorio de Microbiología y Parasitología de la UNAN-León donde se llevó a cabo el procesamiento de esta.

### **Procesamiento de la muestra:**

Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Microbiología y Parasitología de la UNAN-León.

Para la identificación de *Candida spp*, se llevó cabo el siguiente protocolo de trabajo:

1. Todas las muestras se cultivaron y Agar Sabouraud (AS) con cloranfenicol y se incubaron a temperatura ambiente por un período de 24 a 48 hrs.
2. En los cultivos que no tuvieron crecimiento en 48 horas de incubación se descartaron y se reportaron como: No hubo crecimiento de levaduras en 48 hrs de incubación.

Mientras que en los cultivos con crecimiento de colonias características del género *Candida* se procedió a realizar la prueba de **Filamentación en suero**: se toma un inóculo de la colonia sospechosa de *Candida* y se colocó en un tubo que contiene 500 µl de suero humano, se incubó a 37°C por 2 horas; pasado el período de incubación se observa al microscopio colocando para ello una gota de la suspensión entre porta y cubre-objeto. La visualización de tubos germinativos permite la identificación de *C. albicans*.

### **Identificación de las especies de *cándida* en BBL™ CHROMagar™:**

Se tomó una colonia de *Candida spp* y se inoculó en las placas de **CHROMagar™** por el método de estrías, luego se procedió a incubar las placas a  $35 \pm 2,5^\circ\text{C}$  durante 24 horas y se observó el crecimiento y viraje de color de las colonias para la identificación de las especies del género de *Candida*. Las colonias de *C. albicans* son verdes, las de *C. tropicalis* son de color azul oscuro o azul metálico, las de *C. glabrata* son de color marrón y las colonias de *C. krusei* aparecen rosadas.

### **Susceptibilidad a los antibióticos:**

Preparación del inóculo: Se preparó tocando con el asa de cultivo cinco colonias  $\geq 1\text{mm}$  y de 24 horas de crecimiento en AS, se resuspendió en un tubo de solución salina estéril, se agita bien y



“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”



se ajusta a una densidad óptica 0.5 McFarland. Dicha solución tiene una concentración aproximada de  $1 \times 10^6$ -  $5 \times 10^6$  unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml).

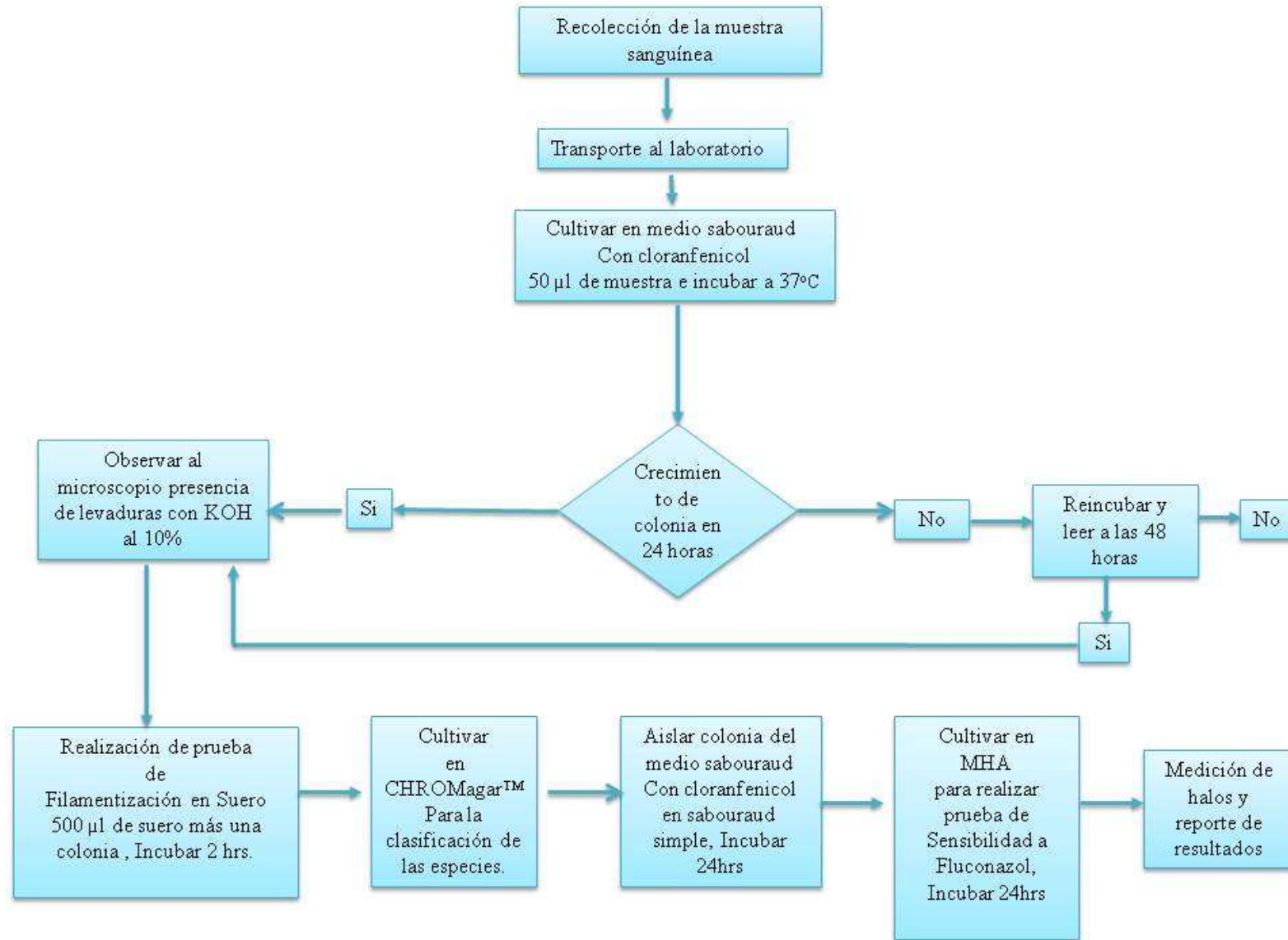
- ❖ Para realizar la Susceptibilidad, se utilizó el método de difusión en disco (Documento M44-A del *Clinical and Laboratory Standards Institute*) por el método de Kirby-Bauer. Se inoculan en agar Mueller Hinton (MHA) suplementado con 2% de glucosa y 0.5  $\mu\text{g/ml}$  de azul de metileno, para proporcionar un mejor crecimiento de las levaduras y aumentar la definición de los halos de inhibición.
- ❖ Inoculación de las placas: Se sumergió un hisopo o torunda en la suspensión del inóculo de 0.5 Macfarlán, retirando el exceso de líquido rozando con las paredes del tubo. Se sembró en la placa, estriando de manera que se creen 4 cuadrantes y sin ningún espacio entre el rayado. Se dejó secar 3 a 5 minutos y luego aplicamos los discos, se incubaron a 35-37°C por 24 horas.
- ❖ Se utilizaron discos comerciales de la marca Oxoid: fluconazol 25 $\mu\text{g}$ , los diámetros de los halos de inhibición fueron medidos con regla milimetrada, las cepas fueron clasificadas como resistentes, sensibles y de sensibilidad intermedia o dosis dependiente al antifúngico, en virtud del diámetro del halo de inhibición (DHI).

**Control de calidad:** El laboratorio de Microbiología y Parasitología no cuenta con cepas ATCC, solo tiene cepas identificados por métodos propios del laboratorio, de las cuales se conoce su Susceptibilidad a fluconazol.

**Plan de análisis de datos:** Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico de SPSS versión 19.0. Todas las variables se analizadas mediante frecuencias absolutas y relativas, y tablas de contingencia para la realizar la comparación de datos, y se agruparon en tablas y gráficos para su mejor entendimiento.

**Consideraciones éticas:** No se realizó el llenado de consentimiento informado, ya que no existió un contacto directo con el neonato ni con el tutor del mismo. La autorización para el traslado de las muestras al laboratorio de Microbiología y Parasitología fue autorizada por la dirección del Hospital, después de ellos utilizar la muestra para realizar la Biometría Hemática Completa.

Figura No. 1. Flujograma de trabajo para la identificación de las especies de *Candida* con muestras sanguíneas.





## 8. Operacionalización de variables:

Variable:	Definición:	Indicador:	Escala:	Valor:
<b>Sexo</b>	Condición biológica que distingue al hombre de la mujer.	Expediente clínico	Femenino Masculino	1= Femenino. 2= Masculino.
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Expediente clínico	0 -28 días	1= 1-6 días. 2= 7-13 días. 3= 14-20 días. 4= 21-28 días.
<b>Candidemia</b>	Presencia <i>Candida</i> en el torrente sanguíneo.	Análisis de la muestra	Si No	1= Si 2= No
<b>Levadura encontrada</b>	Cualquier tipo de levadura encontrada en la muestra.	Análisis de la muestra	<i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i>	1= <i>C. albicans</i> 2= <i>C. parapsilosis</i> 3= <i>C. tropicalis</i> 4= <i>C. glabrata</i> 5= <i>C. krusei</i>
<b>Susceptibilidad a fluconazol</b>	Capacidad de presentar resistencia o sensibilidad a los efectos del fluconazol los microorganismos patógenos.	Análisis de la muestra	Resistente Intermedio Sensible	1= $\leq 14$ mm 2= 15 – 18 mm 3= $\geq 19$ mm



## 9. Resultados:

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, donde se analizaron 70 muestras sanguíneas de Neonatos. Se encontró que 57.1% de la población eran del sexo femenino y el 32.9% estaban entre las edades de 21-28 días. A como se muestra en la tabla No. 1.

**Tabla No. 1. Características socio-demográfica de los neonatos de UCIN del HEODRA.**

		N = (70 neonatos)
Característica		N (%)
<b>Sexo:</b>	Masculino	30 (42.9%)
	Femenino	40 (57.1%)
	Total	70 (100%)
<b>Edad:</b>	1-6 días	19 (27.1%)
	7-13 días	18 (25.7%)
	14-20 días	10 (14.3%)
	21-28 días	23 (32.9%)
	Total:	70 (100%)

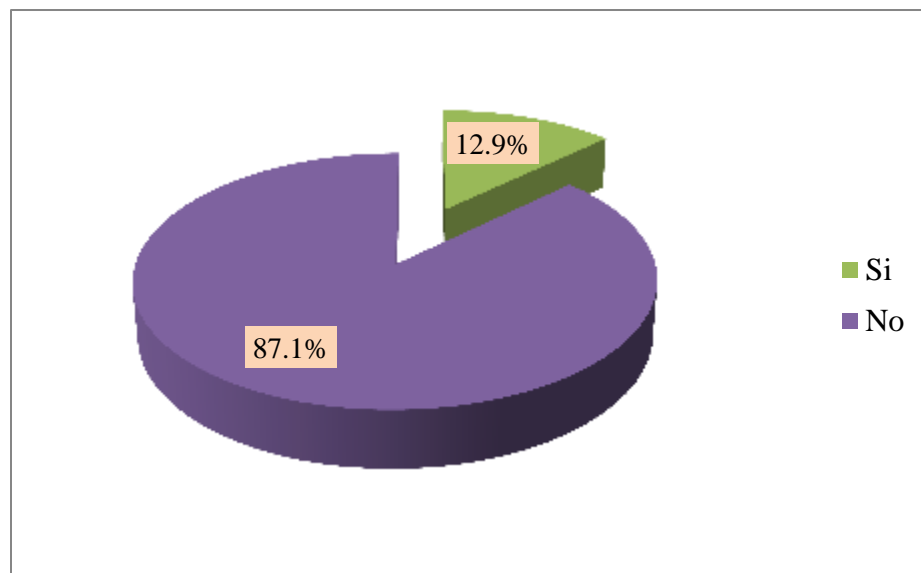
**Fuente: Secundaria.**



De las 70 muestras de los neonatos analizadas se encontró una frecuencia del 12.9%, equivalente a 9 cultivos positivos. A como se muestra en el gráfico No. 1.

**Gráfico No. 1. Frecuencia de candidemia en los neonatos de UCIN del HEODRA.**

**N = (70 neonatos)**



**Fuente: Primaria**

Las especies de *Candida* identificadas fueron *C. albicans* (44.4%) equivalentes a 4 aislados, *C. krusei* (22.2%) equivalentes a 2 aislados y *C. parapsilosis* (33.3%) equivalentes a 3 aislados. A como se muestra en la tabla No. 2.

**Tabla No. 2. Especies de *Candida* en los neonatos con candidemia.**

**N: (9 Cultivos Positivos)**

Especie	N (%)
<i>C. albicans</i>	4 (44.4%)
<i>C. krusei</i>	2 (22.2%)
<i>C. parapsilosis</i>	3 (33.3%)
<b>Total:</b>	<b>9 (100%)</b>

**Fuente: Primaria.**





Con respecto a la relación entre la edad y las especies de *Candida* en los neonatos, se observó que el primer lugar fue ocupado por *C. albicans* (4). El grupo de edad más afectado fue el de 21-28 días con 5 cultivos positivos a como se muestras en la tabla No. 3.

**Tabla No. 3. Especies de *Candida* según la edad del Neonato.**

**N: (9 Cultivos Positivos)**

Grupo de edad	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	Total:
	N	N	N	N
1-6 días	1	0	0	1
7-13 días	1	0	0	1
14-20 días	1	0	1	2
21-28 días	1	2	2	5
<b>Total:</b>	4	2	3	9

Se realizó la Susceptibilidad a fluconazol de las especies aisladas, donde se determinó que 2 especies de ellas fueron resistente, correspondiendo *C. albicans* (1), *C. krusei* (1). Y 7 de ellos fueron sensibles a fluconazol correspondiendo a; *C. albican*, (3), *C. parapsilosis* (3), y *C. krusei* (1). A como se muestra en la tabla No.4.

**Tabla No. 4. Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida*.**

**N: (9 Cultivos Positivos)**

Especie	Intermedio	Sensible	Resistente	Total:
	N	N	N	N
<i>C. albicans</i>	0	3	1	4
<i>C. krusei</i>	0	1	1	2
<i>C. parapsilosis</i>	0	3	0	3
<b>Total:</b>	0	7	2	9

**Fuente: Primaria.**



## 10. Discusión:

De acuerdo con el último reporte Epidemiológico del MINSA señala que la incidencia de las muertes neonatales pasó de 66.1 por cada 10,000 habitantes en el 2016 a 70.8 por cada 10,000 habitantes en el 2017. Las cuales muchas están asociados a diferentes tipos de factores propios del neonatos y microorganismos que están presente en los hospitales. Los principales microorganismos son las bacterias, seguidos de los parásitos, en un tercer los virus, y en cuarto lugar los hongos, siendo las especies de *Candida* las que predominan. En un estudio realizado en estados unidos, se determinó que *Candida* spp, es el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en las sepsis neonatales con un 8% y con una tasa de mortalidad del 38%.<sup>(2,12)</sup>

En el presente estudio se determinó una frecuencia de candidemia de un 12.9% en neonatos del área de UCIN del HEODRA de la ciudad de León, los cuales se relacionan con los datos obtenidos en un estudio en cuba por Tania Roig Álvarez en el año 2008, en el cual se determina que la frecuencia de candidemia se encuentra en un intervalo del 25-50%, además en él se determinó que la incidencia de candidemias varía inversamente con la edad gestacional y el peso al nacer.<sup>(7)</sup>

Las especies aisladas en los Neonatos de UCIN del HEODRA fueron: *C. albicans* (4) *C. krusei* (2), y *C. parapsilosis* (3), estos resultados se asemejan a los resultados obtenidos en el estudio realizado por D. Rocío. y cols, en el año 2011 en Inglaterra y Gran Bretaña los cuales mostraron que *Candida* spp, es el principal microorganismo causal de las candidemias en el medio intrahospitalario. En el que se identificó que *C. albicans* ocupa el 58% de los aislados sin embargo la frecuencia de otras especies como *C. parapsilosis* (34%), *C. glabrata* (4%) y *C. tropicalis* (2%) fueron menores.<sup>(10)</sup>

En cuanto a la Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* aisladas en los neonatos del área de UCIN del HEODRA se determinó que las especies resistente fueron 2 de las cuales *C. albicans* obtuvo 1 y *C. krusei* 1. Estos resultados se relacionan con los obtenidos en el estudio realizado en el 2013 en Kuwait por Majeda. S. y cols, en el cual tuvo una participación de 89 recién nacidos en el que se determinó que 54 (60.7%) tenían CS, y de los cuales 49 (90.7%) fueron resistente a fluconazol.<sup>(8)</sup>



## 11. Conclusiones:

- En relación a las características sociodemográficas de los neonatos se determinó que el 57.1% eran del sexo femenino y el 32.9% estaban entre las edades de 21 a 28 días.
- La frecuencia de candidemia en los neonatos de UCIN del HEODRA es de del 12.9%.
- Las especies aisladas fueron: *C. albicans* (4), *C. krusei* (2) y *C. parapsilosis* (3).
- En relación a la Susceptibilidad a fluconazol de las especies aisladas, se encontró que 2 especies de ellas fueron resistente, correspondiendo *C. albicans* (1), *C. krusei* (1). El resto fueron sensibles.



## **12. Recomendaciones:**

Al momento de solicitar un hemocultivo por el personal médico, también debe solicitar un cultivo para hongos, ya que las infecciones sistémicas causadas por bacterias y hongos, comparten muchas características clínicas y de esta manera realizar un diagnóstico más asertivo de los agentes causales de las infecciones sistémicas, con la finalidad de brindar un tratamiento más efectivo a los neonatos y de esta manera disminuir el número de muertes neonatales, y además contribuir a la disminución de la resistencia antimicrobiana, el cual es un problema de salud pública.



### 13. Referencias bibliográficas:

1. Aliy. S. Enoch. D. y Ali. R. Candidemia in a large teaching hospital: a clinical audit. oxford 2006;99:655-663.
2. Benjamin. D. Poole. C. y Rowen. J. Neonatal candidemia and End-Organ damage; a critical appraisal of the literature Using meta-analytic techniques, pediatric. . 2003. ;112:634-640.
3. Orozco. P. Colonización por levaduras en la unidad de neonatología del Hospital San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Ciencias medicas. 2006.
4. Yalili. P. Brooks. I. y Pubillones. P. Systemic infection by *Candida* in neonatal intensive care units. Revistas científicas San. 22 de abril de 2011;15.
- Lupetty. A. Tavanti. A. y Davini. P. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. Journal of clinical Microbiology. 2002;40:2:363-369.
5. Valdivia. M. y Colbs. Diagnóstico y Tratamiento de la Candidemia Sistémica en Pacientes Inmunocomprometidos. . Dermatología Argentina. 2010 5:337-343.
6. Lupetty. A. Tavanti. A. y Davini. P. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. Journal of clinical Microbiology. 2002;40:2:363-369.
7. Santolaya. G. y Colbs. (Candidemias invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención). 25 de noviembre de 2013.
8. Majeda. S. y colbs. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. . International Journal of Infectious Diseases. 2013;17:624-8. .
9. Cantón. E. Viudes. A. y Pemá. J. (Infección sistémica nosocomial por levaduras). Revista Iberoamericana de Micología. 2001 18:51-5
10. Arévalo. R. López. A. y Robledo J. (Frecuencia y curso clínico de candidiasis neonatal). medigraphic. 2011:11-3
11. Álvarez. T. Infección por especies de *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales. revista cubana de pediatría 2008 3.
12. Garcia. J. Micosis Invasoras en inmunocompetentes . Revista Iberoamericana de Micología 2004.;21.:55-62.
13. Jawetz. E. y Colbs. Microbiología Médica. . Editorial el Manual Moderno México 2005;18ª edición.
14. Aguilar. B, y Solis. J. Estudio de Variación de la Composición de los polisacáridos contenidos en la Pared celular de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. . Red de revistas científicas de America Latina y el Caribe. 2005. ;3:2-8. .



15. Muriel. M. y Colbs. Identificación de levaduras y sensibilidad in vitro a diferentes antifúngicos. *Enfermedades Infecciosas*. 2000. ;18:120-4.
16. Villanueva. J. y Arenas. R. Candidiasis mucocutánea. Universidad del Valle Hospital General “Dr Manuel Gea Gonzalez. 2007.
17. Saiman. L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. . *Curr Opin Pediatr* 2006. ;2:101-6.
18. Hernández. A. y Masmela. M. Presencia de *C. albicans* en bolsas periodontales activas. Facultad de Odontología Pontificia Universidad Javeriana 2002. .
19. Singhi. S. y Colbs. *Candida* colonization and candidemia in a Pediatric Intensive Care Unit. . *Pediatric Critical Care Medical*. 2008.;9:91-5.
20. Tiraboschi. I. y Colbs. Brote de Candidemia por *C. albicans* en neonatología. . *Revista Iberoamericana de Micología* 2007. ;24:263-7.
21. Celi. Ana. Riera. F. y Thompson. L. Manual de infecciones fúngicas sistémicas. Asociación Panamericana de Infectología (API) Mayo, 2015.:32-36.
22. Raymond. J. Epidemiology of nosocomial infections in pediatrics. *Pathol Biol (Paris)*. 2000. ;10.:879-84.
23. Benenson. A. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre, Informe oficial de la Asociación Americana de Salud Pública. Comité de Programas de Enfermedades transmisibles, Organización Panamericana de Salud. 1970. ;Undecima Edición.:27-39.
24. Koneman. E. y Colbs. *Diagnostico Microbiologico*. . Panamericana. 2004. ;1:1012-9.
25. Aguirre. J. Candidiasis orales. *revista iberoamericana de Micologia*. 2002. ;19.:17-21. .
26. Friedman. S. y Colbs. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. . *Pediatr Infect Dis*. 2000.;6:499-504.
27. Pittet. D. y Colbs. *Candida* Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients. *Annals Of Surgery*. 1994. ;6.:751-8.
28. Sanchez. M. Espectro clínico de la candidiasis invasora en el paciente critico no neutropenico. *Revista Iberoamericana de Micologia* 2006.;23. :08-11.
29. Arenas. R. *Micología médica ilustrada*. MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A de C.V. 2008 3:218-230
30. Gómez. F. y S. Brenes. M. Brenes M. Candidemia Sistémica en Recién Nacidos en el Hospital Nacional de Niños. *Revista Acta Pediátrica Costarricense* 11:1990-5.
31. Rao. S. y Ali. U. Infecciones fúngicas sistémicas en recién nacidos. 2005 3:27-9.



“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”

32. Powell. B. y Drutz. D. Identification of a 17p-estradiol binding protein in *C. albicans* and *Candida (Torulopsis) glabrata*. . Mycology.8:304-13.
33. Gacser. A. y Colbs. Lipase 8 affects the pathogenesis of *C. albicans*. Infect Immun. PubMed. 2007;10:47-50.
34. Fleck. C. Schobel, F. y Brock. M. Nutrient acquisition by pathogenic fungi: nutrient availability, pathway regulation, and differences in substrate utilization. PubMed. 2011 5 400-7.
35. Smeekens. S. y Colbs. Genetic susceptibility to *Candida* infections. . PubMed. 2013;6:805-13. .
36. Pam. V. y Colbs. Fluconazole susceptibility and ERG11 gene expression species isolated from Lagos Nigeria. Int J Mol Epidemiol Genet. . PubMed. 2012;1:84-90.



## 14. Anexos:

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León.

Facultad de ciencias médicas

Departamento de Microbiología y Parasitología

“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en niños del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”

Edad	1-5 días		6-10 días		11-15 días		16-20 días		21-28 días	
------	----------	--	-----------	--	------------	--	------------	--	------------	--

Sexo:			
Masculino		Femenino	

### Análisis de laboratorio:

Código de la muestra \_\_\_\_\_

Fecha de la toma de muestra \_\_\_\_\_ Fecha de análisis de la muestra \_\_\_\_\_

Presencia de levaduras en Agar Sabouraud: 

Si		No	
----	--	----	--

Prueba en suero para identificación de *C. albicans*

Si		No	
----	--	----	--

Identificación de las especies de *Candida* en **CHROMagar™**

<i>C. albicans</i>	Si	No
<i>C. parapsilosis</i>		
<i>C. tropicalis</i>		
<i>C. glabrata</i>		
<i>C. krusei</i>		





“Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León”



Determinación de la Susceptibilidad micótica de las especies de *Candida* a fluconazol:

<b>Especie de <i>Candida</i></b>	<b>Sensible (<math>\leq 14</math> mm)</b>	<b>Intermedio (15 – 18 mm)</b>	<b>Resistente (15 – 18 mm)</b>
<i>C. albicans</i>			
<i>C. parapsilosis</i>			
<i>C. tropicalis</i>			
<i>C. glabrata</i>			
<i>C. krusei</i>			