



Caracterización clínico - micológica de candidiasis sistémica en niños. Hospital Pediátrico Provincial. Holguín. 2015

Clinical-mycological characterization of systemic candidiasis in children.
Pediatric Provincial Hospital. Holguín. 2015

Lilianne Dominguez Céspedes^{*†}, Yohorlin Marta Céspedes Fonseca^{*‡}, Yuniel Leyva Pérez[†]

Resumen

Introducción: La incidencia de candidemia se ha incrementado significativamente en la última década; por consiguiente, conocer las especies aisladas facilita la elección del mejor tratamiento.

Objetivos: Caracterizar las infecciones sistémicas por *Candida* spp. aisladas en hemocultivos de pacientes en edad pediátrica.

Métodos: Estudio descriptivo transversal, que tuvo como muestra de estudio 14 aislamientos de *Candida*, provenientes de hemocultivos de pacientes en edad pediátrica, durante el período enero-diciembre de 2015, en el Hospital pediátrico provincial de Holguín. Se analizaron edad, sexo, antecedentes patológicos personales, factores de riesgo, servicio de procedencia, identificación de especies y susceptibilidad antifúngica.

Resultados: Ocho casos fueron del sexo masculino (57,14 %) y 11 pacientes fueron menores de 1 año (78,57 %). Como antecedente patológico personal predominó la mal rotación intestinal con 4 (28,57 %) pacientes. Los factores de riesgo que predominaron fueron: el uso de antibióticos, ingresos anteriores y las intervenciones quirúrgicas (100,00 %); la distribución por servicios fue: Neonatología (71,42 %), Quemados y UCI (14,28 %); predominó *Candida parapsilosis* con 8 (57,14 %) aislamientos; un aislamiento de *Candida tropicalis*, fue resistente al FLC, ITC y al VRC, uno de *Wickerhamomyces anomalus* fue resistente a la AMB. Todas las cepas fueron sensibles a la 5FC.

Conclusiones: El trabajo refleja la distribución según sexo, edad y los factores de riesgo relacionados. La identificación de las especies de *Candida* contribuye a optimizar el tratamiento. Recomendamos incrementar la vigilancia microbiológica en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar candidemia, agregar al esquema de trabajo el sistema comercial API AUX 20 y las pruebas de susceptibilidad antifúngica con el propósito de mejorar significativamente la respuesta terapéutica.

Palabras clave: Candidemia, *Candida* spp., edad pediátrica, factores de riesgo, susceptibilidad antifúngica.

* Departamento de Microbiología. Hospital Clínico Quirúrgico "Lucía Íñiguez Landín", Cuba.

† Contacto: ldominguez@infomed.sld.cu

‡ Departamento de Biología. Universidad de Holguín, Cuba.

Recepción: 02/08/2021. Aceptación: 23/09/2021

Cómo citar este artículo: Dominguez-Céspedes L, Céspedes-Fonseca YM, Leyva-Pérez Y. Caracterización clínico - micológica de candidiasis sistémica en niños. Hospital Pediátrico Provincial. Holguín. 2015. Hechos Microbiol. 2021;12(2):24-34. DOI: 10.17533/udea.hm.v12n2a03

Abstract

Introduction: In the last decade, the incidence of candidemia has increased significantly; thus, knowing the isolated species facilitates choosing of the best treatment.

Objectives: To characterize systemic infections by *Candida* spp. isolated from the blood cultures of pediatric patients.

Methods: A descriptive and transversal study, which had as a sample of 14 isolates of *Candida* as a sample obtained from blood cultures of pediatric patients from January to December 2015, was conducted at Holguin provincial pediatric Hospital. The age, sex, personal pathological history, risk factors, service of origin, species identification, and antifungal susceptibility of the isolates were analyzed.

Results: Eight cases (57.14 %) corresponded to males, and eleven (78.57 %) patients were under one year of age. As a personal pathological history, intestinal malrotation predominated in four (28.57 %) patients. The risk factors that predominated were the use of antibiotics, previous income, and surgical interventions (100.00 %). The distribution of services was Neonatology (71.42 %), Burns, and UCI (14.28 %). *Candida parapsilosis* predominated with eight (57.14 %) isolates; one isolate of *Candida tropicalis* was resistant to FLC, ITC, and VRC, and a *Wickerhamomyces anomalus* isolate was resistant to AMB. All the species were sensitive to 5FC.

Conclusion: This work reflects the distribution according to sex, age, and the risk factors. The identification of *Candida* spp. contributes to optimizing its treatment. We recommended incrementing the microbiological vigilance of those patients at risk of developing candidemia, adding the commercial system API AUX 20 and the antifungal susceptibility assays to the diagnostic protocol to improve the therapeutic response.

Key words: Candidemia, *Candida* spp, pediatric age, risk factors, antifungal susceptibility.

Introducción

Candida es el principal agente responsable de micosis en la población infantil. La enfermedad causada por este microorganismo es muy amplia, desde la

infección mucocutánea en individuos sanos hasta la enfermedad invasiva grave en pacientes con factores de riesgo. La importancia de la candidiasis invasiva está dada por su alta frecuencia y elevada mortalidad, cercana a un 90 %, en los pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos (UCI).^{1,2}

Se denomina candidemia al aislamiento de cualquier especie de *Candida* en al menos una muestra de hemocultivo, y a la asociación de manifestaciones clínicas generalizadas o focalizadas sugestivas de esta entidad. Debe existir un elevado índice de sospecha en presencia de factores de riesgo conocidos y evidencias de aislamiento de *Candida* en cualquier fluido biológico estéril.^{3,4}

Aunque *Candida albicans* continúa siendo la especie más frecuente, pueden estar implicadas otras especies como: *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *Debaryomyces hansenii*, *Issatchenkia orientalis*, *Clavispora lusitanae*, *C. tropicalis* y levaduras de otros géneros distintos como: *Saccharomyces*, *Pichia* y *Rhodotorula*, estos agentes producen cuadros clínicos similares a la candidiasis. Se observa la emergencia de *Candida parapsilosis*, la cual se ha convertido en un importante patógeno oportunista. Este aumento está asociado con el uso de catéteres vasculares, nutrición parenteral, neoplasias, neutropenia y exposición previa a azoles.^{5,6}

La distinción entre las diferentes especies se realiza teniendo en cuenta sus propiedades microbiológicas, manifestadas en el análisis micológico: aspecto de las colonias, fermentación de distintos azúcares y crecimiento en determinados medios de cultivos, tales como: Agar Sabouraud Glucosa, CHROMagar *Candida*®, Agar Sabouraud con Cloranfenicol y Cicloheximida.^{4,7,8}

La baja sensibilidad del cultivo micológico ha promovido el desarrollo de métodos alternativos basados en la detección de antígenos fúngicos (manano de *Candida* spp.), componentes estructurales (1,3-D-glucano), anticuerpos producidos por el propio paciente (anticuerpos antimanano y anticuerpos antimicelio) o detección de ADN del hongo en muestras. La detección mediante ELISA de antígeno manano y de anticuerpos frente a este antígeno de *Candida* spp. está disponible comercialmente (Platelia *Candida* Ag® y Platelia *Candida* Ab/Ac/Ak®; Bio-Rad). Uno de los métodos fenotípicos que más se utiliza es el método automatizado Vitek 2 (Biomerieux®) que utiliza tarjetas

automatizadas de poliestireno con pruebas bioquímicas y contienen los antibióticos o antifúngicos que se utilizan comúnmente en la clínica. Desde el punto de vista genotípico, existen pruebas moleculares basadas en la tecnología PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real. La técnica PNA FISH (Peptide Nucleic Acid Fluorescent In Situ Hybridization; AdvanDx, Inc, Woburn, EE. UU.) permite la identificación rápida de las especies más relevantes de *Candida* visualizadas en tinciones de hemocultivos. Sistemas como el FilmArray® panel de sepsis (*biomerieux*®) cuenta con literatura amplia que valida su uso y ya está aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*). La espectrometría de masas basada en la ionización y desorción suave mediante una matriz por láser y espectrometría con tiempo de vuelo (soft ionization Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS) se está aplicando a la micología; y aunque hay comercializadas 3 plataformas, son 2 sistemas de MALDI-TOF MS los que más se han utilizado en la identificación fúngica: MALDI-Biotyper (Bruker Daltonics) y VITEK MS AXIMA-SARAMIS (BioMerieux).^{9,10}

Actualmente, las infecciones por *Candida* son una causa importante de infección asociada a la asistencia sanitaria, debido al avance de las técnicas médicas y al incremento de los pacientes pediátricos con riesgo de adquirir una micosis invasiva.¹¹

En la población pediátrica, la frecuencia de infecciones fúngicas sistémicas es cada vez mayor, en especial en niños inmunocomprometidos, entre los que se incluyen aquellos con inmunodeficiencia fisiológica (neonatos), congénita (déficit de granulocitos, déficit de linfocitos T o B, alteraciones del sistema de complemento, hipoesplenismo y fibrosis quística) y en aquellos con inmunodeficiencias causadas por una enfermedad de tipo infeccioso, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o no infeccioso (hemopatías, tumores malignos, radioterapia, quimioterapia, trasplantes, malnutrición, cirugía, diabetes y quemaduras).^{3,11}

Se presume que el 5 % de los recién nacidos, tanto prematuros como recién nacidos a término, se colonizan en el canal del parto por *C. albicans*, procedentes del tracto gastrointestinal o aparato genital materno, llegando al 50 % en la primera semana y al 75 % en el primer mes de vida. La infección por *C. parapsilosis* se asocia en mayor medida a una transmisión horizontal, por lo que se han reportado brotes de candidiasis in-

vasiva por esta especie en las UCIs, secundarios a la transmisión por las manos del personal.^{3,6}

Dentro de los principales factores de riesgo se encuentran las técnicas invasivas (catéteres centrales, intubación, alimentación parenteral, cirugía abdominal) y la administración de terapia con antibióticos de amplio espectro.^{7,12}

En las últimas décadas las infecciones fúngicas han aumentado y se consideradas un problema importante de salud a nivel mundial. Las especies de *Candida* ocupan el cuarto lugar entre los microorganismos más frecuentes aislados de hemocultivos en Estados Unidos, y el quinto en España.^{2,13}

Candida albicans causa aproximadamente el 56 % de las candidemias, seguida de *C. parapsilosis* (33 %) y otras especies de *Candida* (10 %).^{12,13}

Según estudios realizados en México, es común encontrar hemocultivos positivos por especies de *Candida* en pacientes hospitalizados, pero la prevalencia es variable. El origen de las infecciones puede ser endógeno o adquirido durante la estancia hospitalaria.^{8,14}

La incidencia de candidemia en los centros hospitalarios terciarios de Brasil es 5 veces superior a la de Norteamérica y Europa, con una tasa de 261 casos por cada 1000 atenciones. De estas infecciones, el 80 % son de origen nosocomial y el 50 % afectó a pacientes ingresados en las UCIs.¹²

Este aumento de la incidencia de la infección y de la colonización se debe a varios motivos a saber: i) a la propia enfermedad subyacente que genera un estado de inmunosupresión, ii) a la utilización, cada vez más frecuente, de antibióticos de amplio espectro así como el uso de esteroides en el contexto de diversas enfermedades, iii) a la gravedad de los pacientes derivada de la instrumentación que rompe las barreras naturales de defensa y favorece el desarrollo de infecciones fúngicas, iv) a la utilización de nutrición parenteral durante largos períodos de tiempo, y v) al subdiagnóstico, dado que esta entidad no siempre se considera como un primer diagnóstico.¹⁵

En los últimos años, la provincia de Holguín ha mostrado un incremento de la infección sistémica por *Candida*, pero el déficit de recursos en los laboratorios imposibilita la identificación de las especies y la determinación de la susceptibilidad a los antifúngicos de uso hospitalario; esto trae como consecuencia que no se realice un diagnóstico oportuno y se establezca el régimen terapéutico correcto.

Materiales y Métodos

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo transversal, desde enero hasta diciembre de 2015, en el Hospital Pediátrico Provincial “Octavio de la Concepción de la Pedraja” en Holguín, Cuba, con el objetivo de identificar las especies del género *Candida* aisladas de hemocultivos de pacientes en edad pediátrica. El universo estuvo constituido por 23 aislamientos de *Candida* aisladas en hemocultivos durante este período. La muestra estuvo constituida por 14 aislamientos que cumplieron con los siguientes criterios: se incluyeron todas las muestras positivas de *Candida* obtenidas de hemocultivos libres de contaminación, y se excluyeron los aislamientos contaminados o no viables para el estudio. Se tuvo en cuenta el consentimiento informado del padre o del representante legal del paciente pediátrico.

DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN

De la población se analizaron: edad, sexo, antecedentes patológicos personales, factores predisponentes (uso de antibióticos de amplio espectro, ingresos anteriores, intervenciones quirúrgicas, estadía prolongada, uso de catéter venoso, infecciones bacterianas asociadas, bajo peso al nacer) y servicio de procedencia.

IDENTIFICACIÓN DE LEVADURAS

Los aislamientos se identificaron según un método estándar empleado en el laboratorio, que incluyó observación, análisis e interpretación de las características del cultivo. Se efectuó el examen macroscópico de las colonias en las placas de Agar Sangre y Agar Sabouraud, se evaluó color, textura y características del borde y superficie, así como un examen estereoscópico con el objetivo de detectar la existencia de diferentes tipos de colonias y la posibilidad de asociación de más de un microorganismo.

A las colonias sospechosas, se le realizó un examen microscópico directo con agua destilada estéril, y coloración de Gram para verificar la presencia de blastoconidias grampositivas. Las cepas se transfirieron a placas de Agar Sabouraud con el fin de obtener colonias aisladas en cultivo puro, a partir de las cuales se procedió a realizar los estudios morfológicos y

fisiológicos necesarios para su identificación: prueba de formación de tubo germinal, filamentación en agar maíz + Tween-80 y API 20 C AUX.

PRUEBA DEL TUBO GERMINAL

La prueba se consideró positiva cuando se observaron tubos germinales. *Candida albicans* y *C. dubliniensis* tienen la capacidad de producir verdaderos tubos germinales.⁷ Negativo: sólo se observaron blastoconidias. Para la realización de esta prueba se utilizaron cepas control de *C. albicans* y *C. tropicalis*, como control positivo y negativo respectivamente.

FILAMENTACIÓN EN AGAR HARINA DE MAÍZ + TWEEN 80 EN PLACAS DE PETRI (TÉCNICA DE DALMAU)

Al evaluar el crecimiento se buscó la presencia de filamentación (pseudohifas o hifas verdaderas), artrosporas, blastoconidias y clamidoconidias terminales e intercalares (únicas o múltiples).

API 20 C AUX

Método comercial semiautomatizado basado en la asimilación de nutrientes compuesto por una galería de 20 cúpulas con sustratos deshidratados que permiten realizar 19 pruebas de asimilación, las cúpulas se inoculan con un medio mínimo semisólido y las levaduras se reproducen si son capaces de usar el sustrato correspondiente; permite identificar 34 especies diferentes mediante el Catálogo Analítico o el Programa Informático de Identificación suministrado por el fabricante.¹⁶

A las especies *Candida no albicans* se les realizó esta prueba. Se procedió según lo estipulado en la ficha técnica referida por el fabricante.

Interpretación: la identificación se obtuvo a partir del perfil numérico con la ayuda del catálogo analítico.

DETERMINACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA IN VITRO

Se utilizó el ATB™ FUNGUS 3 para determinar la susceptibilidad de las levaduras aisladas, para ello se procedió según lo estipulado en la ficha técnica referida por el fabricante.¹⁷ Para la confirmación de la técnica se utilizaron cepas control pertenecientes a la colección de hongos patógenos del IPK (*Issatchenkia orientalis* LMI-PK-0237 y *Candida parapsilosis* LMIPK-0290).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva expresada en media, desviación estándar y frecuencia según la variable. La descripción estadística de las variables continuas se expresó como la media \pm DE y de las variables categóricas como frecuencia o porcentaje.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se representa la distribución de los pacientes según sexo y grupo de edad. Del total de casos, 8 fueron del sexo masculino para un 57,14 % y 11 pacientes estuvieron en el grupo de edad menor de 1 año para un 78,57 %.

Tabla 1. Distribución según sexo y grupo de edad de los pacientes con candidiasis sistémica.

Grupo de edades	Total		Sexo			
			M		F	
	N°	%	N°	%	N°	%
< 1	11	78,57	7	50	4	28,57
1-4	2	14,29	0	0	2	14,29
5-9	1	7,14	1	7,14	0	0
Total	14	100,00	8	57,14	6	42,86

En la **tabla 2** se representa la distribución de los antecedentes patológicos personales de los pacientes estudiados. En el estudio predominó la mal rotación intestinal como antecedente patológico con 4 pacientes que padecían de esta enfermedad para un 28,57 %.

Tabla 2. Antecedentes patológicos personales de los pacientes estudiados.

Antecedentes patológicos personales	Pacientes	
	N°	%
Mal rotación intestinal	4	28,57
Atresia esofágica	3	21,43
Atresia intestinal	2	14,29
Mielomeningocele	1	7,14
Gastrosquisis	1	7,14
Fístula traqueoesofágica	3	21,43
Total	14	100

En la **tabla 3** se describe el uso de antibióticos de amplio espectro, se observa el predominó en el uso de cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos en todos los pacientes analizados. Estos antibióticos fueron administrados por vía sistémica.

Tabla 3. Frecuencia de los antibióticos utilizados.

Tratamiento previo con antibióticos	Vía de administración	
	Sistémico	
	N°	%
Ceftriaxona	14	100
Claforán	14	100
Cefotaxima	5	35,71
Amikacina	14	100
Vancomicina	1	7,14
Piperacilina Tazobactam	1	7,14
Meropenem	2	14,28
Metronidazol	2	14,28
Gentamicina	3	21,42

En la **tabla 4** se describen los factores de riesgo que predominaron en los pacientes: El ingreso previo y las intervenciones quirúrgicas representaron el 100,00 % cada uno. Es importante mencionar que estos pacientes estuvieron hospitalizados entre 5 y 6 semanas. El ingreso previo estuvo relacionado con los antecedentes patológicos y las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas para corregir las patologías mencionadas en la tabla 3.

Los agentes bacterianos asociados a estas infecciones fueron: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*, Los pacientes con bajo peso al nacer se ubicaron en el percentil 3 con un peso de 650 a 1000 gramos.

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a la candidiasis invasiva en pacientes pediátricos.

Factores predisponentes	Pacientes	
	N°	%*
Ingreso previo	14	100,00
Intervenciones quirúrgicas	14	100,00
Estadía prolongada	13	92,85
Uso de catéter venoso	12	87,71
Infecciones bacterianas asociadas	5	35,71
Bajo peso al nacer	4	28,57

En el servicio de neonatología se encontró el mayor número de aislamientos con 10 pacientes para un 71,42 %, seguida de UCIs y Quemados, que aportaron cada uno dos casos para un 14,28 % respectivamente (Tabla 5). En la tabla 6, *Candida parapsilosis*, fue el agente con mayor número de aislamientos 8 (57,14 %).

Tabla 5. Distribución de los casos estudiados por servicios.

Servicios	Pacientes	
	N°	%
Neonatología	10	71,42
Quemados	2	14,28
UCI	2	14,28
Total	14	100,00

Tabla 6. Distribución de las especies de *Candida* aisladas.

Especies	Aislamientos	
	N°	%
<i>Candida parapsilosis</i>	8	57,14
<i>Candida tropicalis</i>	2	14,29
<i>Wickerhamomyces anomalus</i>	2	14,29
<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	1	7,14
<i>Rhodotorula glutinis</i>	1	7,14
Total	14	100,00

Un aislamiento de *C. tropicalis* fue resistente al fluconazol, itraconazol y voriconazol (50,00 %) y sensible al resto de antifúngicos analizados; una cepa de *Wickerhamomyces anomalus* fue resistente a la anfotericina B (50,00 %) y sensible a los otros antifúngicos. Las especies restantes de *Candida* fueron sensibles a todos los antifúngicos (Tabla 7),

Tabla 7. Susceptibilidad y valores de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) en las aislamientos analizados.

ESPECIES	CMI (mg/L)									
	5FC			AMB		FLC		ITC		VRC
	4	0,5	2	1	128	0,125	4	0,06	8	
<i>C. parapsilosis</i> N= 8	100 %	100 %		100 %		100 %		100 %		
<i>C. tropicalis</i> N= 2	100 %	100 %			50 %		50 %		50 %	
<i>Meyerozyma guilliermondii</i> N= 1	100 %	100 %		100 %		100 %		100 %		
<i>Wickerhamomyces anomalus</i> N= 2	100 %		50 %	100 %		100 %		100 %		
<i>Rhodotorula glutinis</i> N=1	100 %	100 %		100 %		100 %		100 %		

□ Resistente. Flucitosina (5FC), Anfotericina B (AMB), Fluconazol (FCZ), Itraconazol (ITZ) y Voriconazol (VRZ).

Discusión

En los últimos años, *Candida* se ha transformado en un microorganismo emergente hospitalario y es la causa más común de infecciones fúngicas invasivas (70-90 % de todas las micosis invasivas); por consiguiente, conocer la epidemiología local contribuye a elegir el antifúngico adecuado, evitar su uso excesivo, evaluar efectos adversos y evitar la mortalidad de nuestros pacientes.^{18,19}

Los resultados encontrados en la literatura internacional coinciden con los obtenidos en esta investigación dado que los neonatos presentan una mayor susceptibilidad a infectarse por *Candida* spp., condición que se atribuye a la inmadurez de su sistema inmune, al empleo de procedimientos invasivos prolongados, ventilación mecánica, nutrición parenteral, catéter venoso central, a la transmisión cruzada a través de

las manos del personal de salud, a la exposición a diversos medicamentos que favorecen el crecimiento de hongos (antimicrobianos de amplio espectro y corticosteroides postnatales) y a las probables complicaciones gastrointestinales presentes en este grupo.^{1,2,20}

Se revisaron otras referencias, sobre la importancia del sexo como variable a estudiar, pero los resultados encontrados concluyen que en la colonización por *Candida* no se observa predilección por algún género.^{2,3,11,13,21,22} Solamente un estudio reportado describe que la relación de candidemias en hombres y mujeres es de 13:18, señalando que la diferencia puede deberse a los criterios utilizados para diagnosticar la infección o colonización, lo cual difiere con los resultados obtenidos en esta investigación.⁸

Diversos autores coinciden en que la edad más afectada es la ubicada en el rango de menores de un año, por ejemplo, Figueras y colaboradores señalan que la incidencia más elevada se detectó en el primer año de vida, fundamentalmente en la población neonatal (38 casos/100 000 menores de 1 año), dado que la colonización se puede producir en el neonato durante el paso a través del canal del parto, por ingesta de las levaduras, o de forma posnatal por contaminación cruzada a partir de otros individuos o del personal sanitario.² En otro estudio, se concluye que las infecciones debidas a *Candida* son más prevalentes en neonatos, a causa de factores de riesgo como la intubación, catéteres intravasculares, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, alteraciones congénitas e inmadurez de la inmunidad.¹¹ Un estudio realizado en Chile destaca que la incidencia de candidemia fue de 81/1000 ingresos hospitalarios, de estos los recién nacidos (≤ 28 días) representaron un 29 %.³

Por otro lado, la utilización prolongada de antimicrobianos de amplio espectro por más de 5 días constituye un importante factor de riesgo al provocar la destrucción del ecosistema de la microbiota bacteriana conocido como relación simbiótica, esto favorece la colonización por *Candida* facilitando el mecanismo de translocación mediante el cual, este microorganismo, alcanza el torrente sanguíneo con posterior invasión de la mucosa. El riesgo de candidiasis invasiva aumenta de manera considerable cada vez que se añade un nuevo antibiótico al tratamiento.¹¹ Cornistein y colaboradores señalan que el uso de algunos antibióticos y la cirugía previa presentaron una asociación estadís-

ticamente significativa. Los pacientes bajo tratamiento quimioterapéutico presentan alto uso de antifúngicos ambulatorios e ingresos hospitalarios, lo que podría justificar su asociación con especies de *Candida* no albicans procedentes del personal de salud. El uso de antibióticos responde a la epidemiología bacteriana local produciendo un desplazamiento de la microbiota, que constituye un factor de riesgo conocido para desarrollar infección micótica.^{17,23,24}

En un estudio realizado por Crespo y colaboradores, describen que en 14 casos se utilizó cefalosporina de tercera generación previo al aislamiento de *Candida*.²⁵ En otro estudio, se reportó que el uso prolongado de cefalosporinas de tercera generación se asocia con el desarrollo posterior de candidemia.²⁶ En esta misma línea, Parker y colaboradores reportan que en la candidiasis sistémica en niños, el uso de antibióticos representa el principal factor de riesgo (85 %).²⁷ Resultados similares se encontraron en el presente trabajo, en los que describimos que en los 14 casos fueron administrados aminoglucósidos en la misma medida en que se utilizaron cefalosporinas de tercera generación.

Por otro lado, se ha descrito que la mal rotación intestinal se asocia con anomalías congénitas, y se presentan frecuentemente en pacientes en edad pediátrica.²⁸⁻³⁰ En el presente estudio, encontramos la atresia intestinal como uno de los factores de riesgo asociado a candidiasis. Se ha descrito que en el 50 % de pacientes con candidiasis sistémica en infantes se les habían realizado varias cirugías correctivas de manera previa, indicando que estos procedimientos pueden considerarse como un importante factor de riesgo.³¹⁻³³ Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de candidiasis sistémica en neonatos incluyen: disminución del peso, la corta edad gestacional (menos de 32 semanas), estadía hospitalaria prolongada, procedimientos quirúrgicos, uso de antibióticos de amplio espectro, asistencia ventilatoria mecánica y otros procedimientos invasivos.^{26,32,34} De igual manera, el uso de catéteres centrales y la estancia prolongada en UCIs son considerados factores de riesgo para desarrollar candidiasis sistémica,^{18,27,33,35} como fuera observado en el presente estudio.

Contrario a lo observado en el presente trabajo de investigación, Almirante y colaboradores indican que los servicios de UCI y cirugía de Cuba, muestran una elevada incidencia de candidemia, representando 2/3

partes de todos los episodios detectados en centros hospitalarios.¹²

La mayoría de las candidiasis invasivas son producidas por *C. albicans*; no obstante, en los últimos años se está observando un aumento considerable de las infecciones por *Candida* no *albicans*, esto podría deberse a la resistencia al fluconazol y la amplia utilización de este y otros azoles.^{7,10,33,36} En esta investigación no hubo ningún aislamiento de *C. albicans*, mientras las especies de *Candida* no *albicans* fueron las más frecuentemente aisladas.

Interesantemente, un estudio realizado en Polonia y otro realizado por la Sociedad Española de infectología pediátrica presentaron resultados similares a los reportados en nuestro estudio, en el que se observa a *C. parapsilosis* como la especie más frecuentemente aislada. Se ha argumentado que el elevado número de aislamientos de *C. parapsilosis* en la población pediátrica podría deberse a una deficiente aplicación de las medidas higiénicas en el personal sanitario, debido a que es un comensal habitual de la piel cuya infección suele relacionarse con el uso de nutrición parenteral y de catéteres endovenosos.^{33,37} Estos resultados están acordes con publicaciones internacionales que informan un incremento notable de la incidencia de infecciones por *C. parapsilosis* a nivel mundial, pero en otras zonas geográficas prevalece *C. albicans* como la especie más comúnmente aislada en muestras clínicas.^{2,6} *Candida parapsilosis* es considerada un patógeno emergente, con capacidad para producir infecciones invasivas y superficiales. Se ha descrito que es el hongo más aislado del lecho subungueal de pacientes y personal de la salud,³⁸ hecho que consideramos importante ya que explicaría la alta frecuencia de este agente en los pacientes de este estudio que constantemente reciben atención médica.

Wickerhamomyces anomalus es un hongo frecuentemente encontrado en frutas, árboles, suelo, vegetales y en otros componentes orgánicos; ha sido ocasionalmente reportado como causante de candidiasis invasiva en pacientes inmunocompetentes, hasta ahora en nuestro país no se tienen estudios que indiquen su presencia en muestras clínicas. En Italia se describen aislamientos de esta especie con un 3,3 % con respecto a un 4,4 % de todas las especies de *Candida* aisladas en un período de 2 años.³⁹ Otros estudios en Colombia reportan su presencia en menor proporción con

un solo caso.⁴⁰ Por lo que nuestro estudio difiere de lo encontrado en la literatura. Chuan y colaboradores señalan que *W. anomalus* es una especie que raramente causa candidemia, pero que recientemente ha ido ganando importancia como patógeno oportunista. Esta levadura crece en contaminantes procedentes de la industria y de plantas de fermentación, suelo, granos almacenados, lagos y frutas fermentadas. No se ha podido precisar la fuente de infección, a excepción de un caso transmitido por las manos de un médico.²⁰

Por lo poco común de su aislamiento, debemos mencionar el único caso de *Rhodotorula glutinis*. En la literatura no se registra ningún caso, de este tipo, en pacientes pediátricos en nuestro país, pero una revisión de 128 casos realizada en Brasil que abarca las dos últimas décadas, reporta que 103 casos pertenecen a fungemias por este agente, el factor de riesgo más importante fue el uso de catéter venoso central. Esta levadura puede estar presente en todas las edades y predomina en el sexo masculino; es un hongo que forma parte de la microbiota de la piel, heces, uñas y membranas mucosas; y puede aislarse del suelo, material orgánico, alimentos, yogurt, mantequilla, queso, en animales y en pacientes inmunosuprimidos. Esta especie es considerada ideal para uso industrial²¹ por lo que su hallazgo en esta investigación es relevante.

En la literatura consultada no abundan estudios que informen sobre susceptibilidad de levaduras utilizando el método comercial ATB FUNGUS 3. Uno de los puntos más controvertidos acerca de las técnicas comerciales, es si pueden emplearse los puntos de corte de los procedimientos de referencia para interpretar los resultados de los estudios de susceptibilidad obtenidos por métodos comerciales. No obstante, hay expertos que creen que sí, dado que los resultados de los métodos de referencia y de los comerciales son comparables, pero las recomendaciones del CLSI y del EUCAST son que se establezcan puntos de corte propios para estas técnicas.^{22,23}

En un estudio realizado en Chile sobre la susceptibilidad al fluconazol, mostró que el 20 % de aislamientos de *C. tropicalis* fue resistente, pero en muestras de líquido estéril y de enfermedades respiratorias bajas, todas las cepas pertenecientes a los casos menores de 15 años fueron sensibles a este antifúngico, lo que difiere de los resultados observados en este trabajo.²⁴

Por otro lado, Santolaya y colaboradores señalan que *W. anomalus* es resistente al fluconazol, itraconazol y 5 flucitosina, diferente a lo observado en los aislamientos de *W. anomalus* encontrados en nuestro estudio, los cuales fueron sensibles a estos antimicóticos.¹¹ Contrario a otros estudios realizados por la Sociedad Española de infectología pediátrica, en el que se describe la resistencia de *M. guilliermondii* y *C. parapsilosis*,³³ y otro estudio realizado en Francia, en el que se reporta la resistencia de *C. tropicalis* a 5 Flucitosina,⁴⁰ en el presente estudio, estos microorganismos fueron sensibles a los antifúngicos evaluados.

Finalmente, en un reporte realizado en las UCIs de Medellín-Colombia, reportan un aumento en la resistencia de especies de *Candida* a la anfotericina B, similar a lo observado en el presente estudio, lo que es particularmente preocupante, dado que quedarían pocas opciones terapéuticas para tratar las infecciones por estos agentes.⁴¹

Conclusiones

Es importante anotar que dentro de las limitaciones del estudio se encuentran el tamaño de la muestra, las características de la población y la realización del estudio en un solo centro. El trabajo refleja la distribución de *Candida* spp. en esta población, los factores de riesgo relacionados y la susceptibilidad de las especies aisladas. Las especies no albicans constituyen la mayoría de los aislamientos, y su correcta identificación contribuye a la efectividad del tratamiento. Cada especie presenta diferentes mecanismos de resistencia, su identificación mediante métodos convencionales como el (Agar Sabouraud Dextrosa, CHROMagar *Candida*, tubo germinal, filamentación en agar maíz + Tween-80, etc) pueden realizarse prácticamente en la mayoría de los laboratorios del mundo. Se debe considerar la alta frecuencia de detecciones de *Candida* en pacientes bajo tratamiento antibiótico e internados en las UCIs. Recomendamos incrementar la vigilancia microbiológica de las infecciones causadas por especies del género *Candida* en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar formas invasivas, además de los métodos simples de identificación que realizamos en el laboratorio, se recomienda adicionar al protocolo diagnóstico, el sistema comercial API

AUX 20, que permite la identificación rápida hasta nivel de especie de todos los aislamientos obtenidos, así como las pruebas de susceptibilidad antifúngica con el fin de implementar y mejorar significativamente la respuesta terapéutica de acuerdo con las características de cada especie.

Agradecimientos

A los trabajadores del laboratorio de Micología del Instituto “Pedro Kouri” por brindar su invaluable ayuda en la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses entre los autores de este trabajo.

Referencias

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.
2. Figueras C, de Heredia CD, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. An Pediatr. 2011;74(5):337.
3. Díaz Martín A. Epidemiología y factores pronósticos de la candidemia en adultos. Identificación de factores para aislamiento de especies resistentes a azoles [Tesis Doctoral]. España: Universidad de Sevilla. Departamento de Medicina; 2015.
4. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. En: Microbiología médica. 26 ed. Estados Unidos: Interamericana; 2014.
5. Odio CM. Terapia antifúngica para neonatos, niños y adolescentes con micosis invasiva sospechada o documentada. Drugs of Today. 2010 ;46 (Supplement C):33-46.
6. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis. Med Mycol. 2016;54(1):1-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385381>
7. Martínez S. Filamentación y actividad proteolítica como pruebas rápidas para la identificación del género

- Candida* spp. de infecciones nosocomiales [Tesis Doctoral]. México: Universidad Autónoma de México: Toluca; 2014.
8. **Esteves Jaramillo A, Martínez Herrera E, Tenorio Barragán I, Arroyo Escalante S, Moncada Barrón D, Arenas Guzmán R, et al.** Prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida* spp. Distribución de levaduras aisladas de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. *Dermatología Rev.* 2009;53(1).
 9. **Cantón E, García-Rodríguez J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Guinea J.** Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(6):375–379.
 10. **AC Herrera Díaz.** Comparación entre pacientes con Candidemia causada por *Candida albicans* versus *Candida* no *albicans* en una población de adultos. [Internet]. Fundación Cardio-Infantil, Bogotá, Colombia periodo 2012-2017. [citado 2017 nov 21] Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/18950>
 11. **Santolaya ME, Queiroz Telles F, Alvarado Matute T, Lopes Colombo A, Zurita J, Tiraboschi IN.** Recomendaciones para el manejo de la candidemia en niños en América Latina. *Rev Iberoam Micol.* 201330 (Suplemento 1):171–178.
 12. **Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M.** *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies no *albicans*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6): 380-384.
 13. **Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T, Sandoval L.** *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Rev chil infectol.* 2016; 33(2): 59-165.
 14. **Pappas P, Kauffman C, Andes D, Sobel JD.** Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America. *Clin infect Dis.* 2009;48(5): 503-537.
 15. **Padovani Giolo M, Estivalet Svidzinski TI.** Fisiopatología, epidemiología e diagnóstico laboratorial da candidemia. *J Bras Patol Med Lab.* 2010;46(3):225-234.
 16. **Manual del Sistema Comercial de Identificación de Levaduras API 20 C AUX.** Francia: bioMérieux SA; 2007.
 17. **Manual del Sistema Comercial de Determinación de Susceptibilidad Antifúngica en Levaduras ATB TM FUNGUS 3.** Francia: bioMérieux SA; 2008.
 18. **Maseda E.** EPICO 3.0. Recommendations on invasive candidiasis in patients with complicated intra-abdominal infection and surgical patients with ICU extended stay. *Rev Iberoam Micol.* 2016;33(4):196-205.
 19. **Martí Carrizosa M.** *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*: epidemiología de las candidemias, patrones de sensibilidad y mecanismos de resistencia a las equinocandinas [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
 20. **Chuan L, Hsiang Yu L, Bai Hong S, Mao Wang H, Cheng Mao H, Ching Yi L, et al.** Reporting an outbreak of *Candida pelliculosa* fungemia in a neonatal intensive care unit. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013; 46(6):456-462.
 21. **Reyes I, Pérez L, Morffi M, Barletta J.** Aislamiento de *Rhodotorula*. Presentación de un caso en paciente con leucemia mieloide aguda. *Medisur.* 2013;11(5).
 22. **Guirao Abad JP.** Acción de la validamicina A y los antifúngicos de uso clínico, micafungina y anfotericina B, sobre *Candida albicans* [Tesis Doctoral]. España: Universidad de Murcia; 2016.
 23. **Cuenca Estrella M.** Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23(4):169-176.
 24. **Kothavade RJ, Kura MM, Valand AG, Panthaki MH.** *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. *J Med Microbiol.* 2010;59(Pt 8):873-80.
 25. **Crespo DR.** Caracterización de infecciones sistémicas por *Candida* en edad pediátrica (Tesis). Hospital Pediátrico Provincial. Holguín; 2008.
 26. **Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA.** Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84-92.
 27. **Parker S.** Candidiasis sistémica en niños: a quién, cómo y hasta cuándo tratar. [Internet] [Consultado 31 agosto 2021]. Disponible en: <https://1library.co/document/download/zwkvr91z>
 28. **Guerrero Vázquez J.** Malrotación intestinal. [Monografía en Internet]. Guerrero-Fdez J: Web Pediátrica. [Internet] [Consultado 31 agosto 2021]. Disponible en: <http://webpediatria.com>
 29. **Carrillo LM, Herrera-Víctor FJ, Mora-Montoya CE, López-Mincitar M, Ornelas-Alvarez VM.** Malrotación intestinal congénita con vólvulo. *Rev Med MD.* 2018;9.10(3):265-270.
 30. **Mena GA, Bellora A.** Signo del remolino: malrotación intestinal y vólvulo de intestino medio. *Rev Argent Radiol.* 2015;79(2):119-121.
 31. **Blot S, Vandewoude K.** Management of invasive Candidiasis in critically ill patient. *Drug.* 2004;64(19):2159-2175.
 32. **Pooli L, Nocetti Fasolino M, Pereda R, Rial MJ, Califano G.** Candidemia en una unidad de cuidados intensivos neonatales: identificaciones de factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(5):393-8.
 33. **Asociación Española de Pediatría.** Recomendaciones de la Sociedad Española de infectología pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An pediatr (Barc).* 2011;74(5):337.e1-337.e17

34. **Hernández R, Arroyo S, Carrillo E, Moncada D, Álvarez E, Hernández L, et al.** Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. *Eur J Pediatr.* 2010;169(7):783-7.
35. **Cortés J, Concha A, Cediell L, Castillo J.** Métodos diagnósticos en candidemia: una revisión sistemática de la literatura con meta-análisis. *Rev Chil Infect.* 2011;28(5):423-428.
36. **Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al.** Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):345-361.
37. **Sarvan R, Kikani K.** Clinico-mycological study of otomycosis. *Int J Biol Med Res.* 2012;3(4).
38. **Trofa D, Gácser A y Nosanchuk J.** *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2003;21(4).
39. **Barchiesi F.** Genotypic variation and Antifungal susceptibilities of *Candida pelliculosa* Clinical isolates. *J Med Microbiol.* 2005;54:279-285.
40. **Desnos M, Bretagne S.** Clonal population of Flucytosine-resistant *Candida tropicalis* from blood cultures, Paris, France. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(4).
41. **Rodríguez A, de Bedout Gómez C, Restrepo CAA, Parra HH, Arteaga MA, Moreno ÁR, et al.** Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida aisladas* de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001-2007). *Rev Iberoam Micol.* 2010;27(3):125-129.