



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
POSTGRADO EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
LABORATORIO DE MICOLOGÍA "Dr. CORRADO CAPRETTI"



**CANDIDEMIA POR ESPECIES DE *Candida* ASOCIADA A LA EDAD
GESTACIONAL Y LOS FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN
RECIÉN NACIDOS**

(Trabajo de Grado como Requisito para Optar al Título de *Magister Scientiae*
en Microbiología Clínica)

DONACION

Autora: Lcda. Mairena Sánchez Dugarte

Tutora: Prof (a) Celina Pérez de Salazar

SERBIULA
Tullio Febres Cordero

Mérida, Febrero de 2014

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE ESQUEMAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
RESUMEN	xv
DEDICATORIA	xvi
AGRADECIMIENTOS	xvii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO	
I EL PROBLEMA	4
Planteamiento del Problema	4
Justificación e Importancia de la Investigación	12
Objetivos de la Investigación	14
<i>Objetivo General</i>	14
<i>Objetivos Específicos</i>	14
Alcances de la Investigación	16
Limitaciones de la Investigación	16
II MARCO TEÓRICO	18
Trabajos Previos	18
Antecedentes Históricos o Epistemológicos	27
Bases Teóricas	29
Teoría Infecciosa de la Enfermedad	29
Modelo Fisiopatológico de la Candidemia por Especies de <i>Candida</i>	31
Taxonomía de las Especies de <i>Candida</i>	33
Microbiología de las Especies de <i>Candida</i>	34
Factores Clínicos de la Candidemia por las Especies de <i>Candida</i>	36
Reservorio y Mecanismos de Transmisión	39

Candidemia por Especies de <i>Candida</i> en Recién Nacidos de Pretérmino y de Término	42
Diagnóstico de la Candidemia por Especies de <i>Candida</i>	43
Fenotipos de Resistencia de las Especies de <i>Candida</i>	50
Bases Legales	53
Definición de Términos	55
Operacionalización de Variables	58
Hipótesis	58
III MARCO METODOLÓGICO	72
Tipo de la Investigación	72
Diseño de la Investigación	72
Población y Muestra	73
Sistema de Variables	74
Instrumento de Recolección de Datos	74
Metodología de la investigación	74
<i>Estudio Clínico-epidemiológico</i>	76
<i>Recolección y Transporte de la Muestra</i>	76
<i>Aislamiento e Identificación de las Especies de Candida</i>	76
<i>Características Macroscópicas de las Colonias</i>	77
<i>Examen Directo de las Colonias</i>	77
<i>Prueba del Tubo Germinal o Filamentación en Suero</i>	77
<i>Crecimiento en Medio Cromogénico</i>	78
<i>Filamentación en Agar Harina de Maíz</i>	78
<i>Resistencia a la Cicloheximida</i>	79
<i>Prueba de la Termotolerancia</i>	79
<i>Auxonograma</i>	80

<i>Estudio del Patrón de Sensibilidad al Fluconazol de las Especies de Candida</i>	81
<i>Medio de Cultivo</i>	81
<i>Preparación de Inóculo</i>	82
<i>Inoculación de las Placas</i>	82
<i>Lectura e Interpretación de las Placas</i>	82
<i>Control de Calidad</i>	83
Diseño de Análisis	83
IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN	87
Resultados	87
Discusión	125
V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	142
Conclusiones	142
Recomendaciones	143
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	146
ANEXOS	156
1 Consentimiento (Previa Información)	157
2 Instrumento de Recolección de Datos	158
3 Tabla Estandarizada para la Identificación de Especies de <i>Candida</i>	159

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Especies de <i>Candida</i> Implicadas en Infecciones Invasoras y Frecuencia de las Especies más Comunes	35
Tabla 2. Factores Clínicos de la Candidemia por Especies de <i>Candida</i>	38
Tabla 3. Factores Clínicos de la Candidemia en Recién Nacidos por Especies de <i>Candida</i>	40
Tabla 4. Operacionalización de la Variable Dependiente: Candidemia por Especies de <i>Candida</i>	59
Tabla 5. Operacionalización de la Variable Independiente: Edad Gestacional de los Recién Nacidos	60
Tabla 6. Operacionalización de la Variable Interviniente: Género de los Recién Nacidos	61
Tabla 7. Operacionalización de la Variable Interviniente: Peso al Nacer de los Recién Nacidos	62
Tabla 8. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tratamiento con Antibióticos de Amplio Espectro en los Recién Nacidos	63
Tabla 9. Operacionalización de la Variable Interviniente: Días de Hospitalización de los Recién Nacidos	64
Tabla 10. Operacionalización de la Variable Interviniente:	65

Procedimientos invasivos en los Recién Nacidos

Tabla 11. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tipo de 66
Procedimientos invasivos: Cateterismo Umbilical en los Recién
Nacidos

Tabla 12. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tipo de 67
Procedimientos invasivos: Nutrición Parenteral en los Recién Nacidos

Tabla 13. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tipo de 68
Procedimientos invasivos: Ventilación Mecánica en los Recién
Nacidos

Tabla 14. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tipo de 69
Procedimientos invasivos: Intervención Quirúrgica en los Recién
Nacidos

Tabla 15. Operacionalización de la Variable Interviniente: Patrón de 70
Sensibilidad al Fluconazol de las Especies de *Candida*

Tabla 16. Puntos de Corte para Fluconazol de *Candida* sp. según los 85
Criterios del CLSI 2012.

Tabla 17. Puntos de Corte de *Candida* sp. para el Fluconazol según 85
los Criterios del CLSI 2008.

Tabla 18. Intervalo de la CIM del Fluconazol para las Cepas Control 85
de Calidad

Tabla 19. Distribución de la Susceptibilidad al Fluconazol según la

Especie de *Candida* Aislada en los Hemocultivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 112

Tabla 20. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Independiente Edad Gestacional de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 113

Tabla 21. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Género de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 114

Tabla 22. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Peso al Nacer de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 115

Tabla 23. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tratamiento con Antibióticos de Amplio Espectro de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 116

Tabla 24. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Días de Hospitalización de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 117

2010.

Tabla 25. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Procedimientos Invasivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- 118
Diciembre 2010.

Tabla 26. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Cateterismo Umbilical de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida 119
Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Tabla 27. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Uso de Nutrición Parenteral de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 120

Tabla 28. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Ventilación Mecánica de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 121

Tabla 29. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Intervención Quirúrgica de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida

Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

122

Tabla 30. Análisis Inferencial (Regresión Lineal). Variable Dependiente la Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Independiente Edad Gestacional y las Variables Intervinientes: Peso al Nacer, Cateterismo Umbilical, Nutrición Parenteral, Ventilación Mecánica e Intervención quirúrgica de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

124

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Recolección de los Datos Clínico-epidemiológicos y Procesamiento de la Muestra	75
--	----

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Lectura e Interpretación de Etest®	84
Figura 2. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Candidemia por Especies de <i>Candida</i> Provenientes de Hemocultivos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.	98
Figura 3. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Edad Gestacional de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.	99
Figura 4. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Género de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.	100
Figura 5. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Peso al Nacer de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.	101
Figura 6. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tratamiento con Antibióticos de Amplio Espectro en los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.	102

Figura 7. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Días de Hospitalización de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 103

Figura 8. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Procedimientos Invasivos de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 104

Figura 9. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tipo de Procedimiento Invasivo: Cateterismo Umbilical en los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 105

Figura 10. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tipo de Procedimiento Invasivo: Uso de Nutrición Parenteral en los Recién Nacidos provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 106

Figura 11. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tipo de Procedimiento invasivo: Ventilación Mecánica en los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 107

Figura 12. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tipo de Procedimiento invasivo: Intervención Quirúrgica en los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 108

Figura 13. Distribución porcentual de *Candida albicans* y del Grupo de *Candida no albicans* Aisladas en Hemocultivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009 - Diciembre 2010. 109

Figura 14. Distribución Porcentual de las Especies de *Candida* Aisladas en Hemocultivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 110

Figura 15. Distribución de las Cepas según la Variable Patrón de Sensibilidad al Fluconazol de Especies de *Candida* aisladas en los Hemocultivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 111

Figura 16. Análisis Multivariante (Análisis de Correspondencia Múltiple). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida*, la Variable Independiente Edad Gestacional y las Variables Intervinientes de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010. 123

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANALISIS
POSTGRADO EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
LABORATORIO DE MICOLOGÍA "Dr. CORRADO CAPRETTI"
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: CANDIDEMIA NEONATAL

CANDIDEMIA POR ESPECIES DE *Candida* ASOCIADA A LA EDAD
GESTACIONAL Y LOS FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN
RECIÉN NACIDOS

Autor: Lcda. Mairena Sánchez
Tutor: Dra. Celina Pérez de Salazar

RESUMEN

Las infecciones invasivas por *Candida* sp., representan una causa de elevada morbi-mortalidad, en particular en los recién nacidos y en otros individuos inmunosuprimidos. El objetivo de esta investigación fue confirmar la asociación entre candidemia por especies de *Candida*, edad gestacional y factores clínico-epidemiológicos en recién nacidos (RN) de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A), desde Mayo 2009 hasta Diciembre 2010. **Metodología:** Esta investigación fue de campo, no experimental y transversal. En los recién nacidos con factores de riesgo para candidemia, sin tratamiento antifúngico, ingresados en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal, previa firma del consentimiento informado, se recolectaron los datos clínico-epidemiológicos y se obtuvieron las muestras de sangre para el aislamiento en hemocultivo. La identificación de las especies de *Candida* se realizó por CHROMagar *Candida*®, las pruebas de filamentación en agar harina de maíz y auxonograma. Por último, se determinó el patrón de sensibilidad al fluconazol por el método Etest®. **Resultados:** De los 346 casos estudiados se diagnosticó la candidemia en 95 (27,46%). No se encontró asociación estadísticamente significativa con la edad gestacional. Entre los factores clínico-epidemiológicos asociados ($p < 0,05$) se encontraron: peso al nacer; días de hospitalización, uso de catéter umbilical, uso de nutrición parenteral e intervención quirúrgica. La especie más frecuentemente aislada fue *C. parapsilosis* (60/63,16%). De los aislamientos, 48,42% fueron sensibles al fluconazol, 18,95% fueron sensibles dosis dependiente y 32,63% fueron resistentes. **Conclusiones:** La candidemia no presentó relación con la edad gestacional de los recién nacidos estudiados y predominaron las especies de *Candida* no *albicans* (81,05%).

Palabras Clave: Candidemia, Especies de *Candida*, Edad Gestacional, Factores clínico-epidemiológicos, Susceptibilidad al Fluconazol, Hemocultivo, Recién Nacidos.

DEDICATORIA

A **Dios** Todopoderoso a la **Virgen María** por darme la fortaleza y la sabiduría para seguir adelante y superar los obstáculos.

A mi hijo **Luis David**, por ser mi fuente de inspiración para la culminación de mis metas. Te amo con toda mi alma y corazón.

A mi esposo **David**, mi amado compañero y amigo, gracias por tu paciencia, comprensión y amor. Te amo.

A mis Padres, **Nancy y Marino**, por su apoyo incondicional, con su gran amor me han animado y acompañado en todas mis metas.

A mis Hermanos, **Naimaris, Mariener y Marino** por el ánimo brindado en los momentos difíciles.

A mi querida tutora **Celina Pérez de Salazar** y al **Dr. José Gregorio Hernández** por ser fuente de comprensión y amistad. Ustedes fueron la luz en mi camino oscuro, mis guías académicos y espirituales.

A ustedes dedico este trabajo científico

Dios los Bendiga y Proteja Siempre

Mairena

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios Todopoderoso, gracias Virgen María, por guiarme en mi camino y protegernos de todos los males y peligros. Por darme fuerzas y ayudarme a levantar en los momentos de desmoronamiento.

A la Prof. Celina Pérez de Salazar por sus consejos, calidad humana, amistad, paciencia y ayuda profesional. Muchas gracias.

Al Dr. José Gregorio Hernández por ser fuente de comprensión, calidad humana; por ser mi guía académico en los momentos más cruciales de este largo camino. Muchas gracias.

Al personal del Laboratorio de Micología “Dr. Corrado Capretti” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, en especial a la Prof. Sarelle Carrero, Lcdo. Oduar Salazar y Alexander Moreno por su ayuda incondicional y estímulo constante.

Al personal del Laboratorio de Microbiología del I.A.H.U.L.A, en especial a mis compañeras y amigas; Josefina, Mileidy, Greana, Yureima, Carmen B., Carmen R. y Johana por su comprensión, apoyo, paciencia y amistad.

A todos mis amigos y compañeros de trabajo, por brindarme su amistad sincera.

Gracias

Mairena

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por levaduras del género *Candida* han aumentado considerablemente en los últimos años. Específicamente, la candidemia es la presentación clínica más frecuente asociada a mayor índice de mortalidad y morbilidad. En la actualidad, se considera como un problema de salud pública, el cual afecta de preferencia a los individuos inmunodeprimidos y a los que están internados en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI).

Los recién nacidos constituyen un grupo de riesgo con predisposición a presentar infecciones por *Candida* sp., debido a la inmadurez de su sistema inmunitario. Específicamente, existen factores predisponentes tales como la colonización previa, la neutropenia, el bajo peso al nacer y la prematurez. Adicionalmente, también influyen la presencia de factores extrínsecos tales como: los procedimientos invasivos, larga estancia hospitalaria, el uso de nutrición parenteral, los tratamientos con esteroides y antibióticos de amplio espectro.

Con el paso del tiempo se han observado grandes cambios en las especies de *Candida* causantes de infección. *Candida albicans* sigue siendo la especie más prevalente. Sin embargo, las especies de *Candida* no *albicans* han adquirido mayor importancia, dependiendo del país, tipo de individuo, área de hospitalización, edad y factores de riesgo asociados.

Las variaciones regionales de las especies de *Candida* y la resistencia a los antimicóticos han creado la necesidad de identificar la especie de todos los aislamientos clínicos de *Candida*. Adicionalmente, es necesario conocer la asociación con factores clínico-epidemiológicos y los perfiles de sensibilidad a los diferentes antimicóticos, para establecer un sistema de vigilancia epidemiológica que permita el seguimiento riguroso de los aislamientos procedentes del medio hospitalario. Con el objeto de lograr

intervenciones terapéuticas que, a su vez, permitan el control oportuno de las infecciones producidas por las diferentes especies de este género.

Esta investigación tuvo una justificación teórica, metodológica y práctica. Respecto al valor teórico de la investigación, se revisaron las bases teóricas que explican la posible asociación entre candidemia por especies de *Candida*, la edad gestacional y factores clínico-epidemiológicos en recién nacidos, para así contribuir con los conocimientos en este tópico. Desde el punto de vista metodológico permitió utilizar procedimientos micológicos, pruebas convencionales para el aislamiento e identificación. Además, la realización de pruebas de sensibilidad a antifúngicos, específicamente, al fluconazol. Entre otras justificaciones, la implicación práctica de esta investigación se relacionó con la obtención de datos epidemiológicos; estos permitirán el desarrollo de programas de promoción de salud, protección específica y vigilancia epidemiológica en los recién nacidos afectados por las infecciones fúngicas del torrente circulatorio.

En este estudio, se obtuvieron datos y características clínico-epidemiológicas a través de un instrumento de recolección. Este fue previamente validado por un juicio de expertos y se aplicó al grupo de recién nacidos de la unidad de alto riesgo neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A), que cumplieron con los criterios de inclusión. Además, se obtuvieron muestras de sangre en un medio para hemocultivo, las cuales fueron trasladadas al Laboratorio de Micología "Dr. Corrado Capretti" de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis para su procesamiento. El aislamiento, identificación y las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos se realizaron siguiendo los protocolos estandarizados, para tal fin en dicho laboratorio.

Este informe final ha sido distribuido en cinco capítulos. El primero, intitulado El Problema, está constituido por el Planteamiento del Problema, la Justificación e Importancia de la Investigación, el Objetivo General y los Objetivos Específicos, los Alcances y las Limitaciones de la Investigación.

Seguidamente, el segundo capítulo aborda el Marco Teórico, constituido por los Trabajos Previos, los Antecedentes Históricos, las Bases Teóricas, las Definiciones de Términos, la Definición Operacional de las Variables y la Hipótesis. Luego, el tercer capítulo, intitulado Marco Metodológico, está constituido por el Tipo y Diseño de la Investigación, la Población y Muestra, el Sistema de Variables, el Instrumento de Recolección de Datos, la Metodología de la Investigación y el Diseño de Análisis. Seguidamente, el cuarto capítulo intitulado Resultados y Discusiones, presenta los resultados y las discusiones. Por último, el quinto capítulo intitulado Conclusiones y Recomendaciones, presenta las conclusiones y recomendaciones originadas de esta investigación.

El propósito de este trabajo fue confirmar la asociación entre la candidemia por las especies de *Candida*, la edad gestacional y los factores clínico-epidemiológicos en recién nacidos de la Unidad de alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, durante el período de Mayo del 2009 a Diciembre del 2010.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

La Candidemia es una infección emergente en neonatología, se caracteriza por la presencia de cualquier especie de *Candida* en el torrente circulatorio, aislada a partir de una muestra de sangre a través del hemocultivo. Es una micosis oportunista que ha surgido como una de las infecciones hospitalarias importantes. Es considerada como una infección nosocomial grave, rápidamente progresiva, con alto índice de mortalidad. Adicionalmente, presenta dificultad en el diagnóstico temprano y refractariedad al tratamiento (Mesa, Arcaya, Pineda, Beltrán y Calvo, 2005; Niz, Rodrigues, Nunes, Palhares, Andreotti y Facholli., 2008; Bedout y Gómez 2010; Zárate, Villalobos y Mora 2012).

Los individuos con mayor riesgo a padecer candidemias son aquellos con depresión o inmadurez en su sistema inmunológico. Entre los que destacan: individuos ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), individuos neutropénicos con enfermedad subyacente, aquellos sometidos a procedimientos quirúrgicos, tratamientos invasivos, recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer; quienes son más susceptibles a este tipo de patología (Noriega, Vázquez y Carrillo 2008; Sierra, Prieto, Curriel, Muñoz, Quesada y Arias 2009; Calvo, Mesa, Perozo, Pineda y Beltrán 2010; Brooks y Pouymiro 2011; Demesa, Váldez y García 2011; Cornistein, Mora, Orellana, Capparelli y Del Castillo 2012).

Las infecciones sistémicas causadas por *Candida* suelen ser inespecíficas y tardías, las cuales pueden causar gran número de entidades clínicas como manifestaciones variadas y se comportan de manera similar a las

septicemias bacterianas. Entre las manifestaciones clínicas más relevantes se encuentran: fiebre persistente que puede estar presente o no, hipotermia e inestabilidad hemodinámica. Son signos clínicos orientadores la presencia de taquicardia inexplicable, aumento de los requerimientos ventilatorios o la necesidad de reintroducir la ventilación mecánica sin causa respiratoria aparente. También, el deterioro clínico progresivo a pesar del tratamiento antibiótico. Además, estas infecciones pueden conllevar a falla orgánica múltiple, dejando graves secuelas e incluso ocasionar la muerte (Noriega y cols., 2008; Bedout y cols., 2010; Demesa y cols., 2011; Zárate y cols., 2012).

Candida es un agente endógeno, ya que forma parte de la microbiota habitual de la boca, orofarínge, intestino, vagina y piel de los humanos. Se conocen más de 200 especies de *Candida*. Aunque se han descrito 17 especies como agentes causales de candidemia, más del 90% están causadas solo por 5 especies: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. La gravedad y opciones terapéuticas difieren entre las distintas especies. *C. albicans* predomina en la mayoría de las infecciones fúngicas, sin embargo, en los últimos años se ha observado una disminución en su prevalencia debido a que las especies de *Candida* no *albicans* han aumentado considerablemente (Zuluaga, Bedout, Agudelo, Hans, Arango, Restrepo y González, 2010; Cornistein y cols., 2012).

C. albicans es una especie virulenta, debido a su habilidad para adherirse a las superficies del hospedero, producir enzimas hidrolíticas y secretar proteinasas. *C. tropicalis* ha sido señalada como un agente oportunista, con considerable potencial biológico cuando el hospedero esta comprometido por neutropenia, supresión de la flora bacteriana, uso de antimicrobianos y alteración de la mucosa gastrointestinal asociada con alto índice de mortalidad. *C. parapsilosis* es comúnmente recuperada de la piel de los humanos, puede adherirse fuertemente a las superficies de catéteres intravasculares y es propensa a proliferar en soluciones de glucosa; ha sido

comúnmente aislada de las manos de trabajadores de la salud, manifestando así la transmisión exógena. *C. glabrata* surge como un importante patógeno hospitalario, se considera poco virulenta, sin embargo, la candidemia asociada a esta cepa esta relacionada a alta mortalidad. Por último, *C. krusei* es un patógeno nosocomial que principalmente afecta a los individuos inmunodeprimidos y aquellos con neoplasias hematológicas. Tiene una resistencia natural al fluconazol, se encuentra con mayor frecuencia en individuos que han tenido exposición previa al antimicótico (Mesa y cols., 2005; Noriega y cols., 2008; Calvo y cols., 2010).

Una de las teorías que respaldó esta investigación es la Teoría Infecciosa de la Enfermedad propuesta por Robert Koch. Esta teoría está representada por 5 postulados, los cuales promueven un modelo causal de la enfermedad infecciosa, el cual explica la etiología. Estos postulados son los siguientes: (1) El agente causal debe estar presente en cada caso de enfermedad y ausente en los sanos, (2) el agente causal no debe aparecer en otras enfermedades, (3) el agente causal debe ser aislado en un cultivo puro a partir de las lesiones de la enfermedad, (4) el agente causal ha de provocar la enfermedad en un animal susceptible de ser inoculado, y por último (5) el agente causal ha de ser aislado de nuevo en las lesiones de los animales de experimentación (Volcy C., 2008).

Otro fundamento teórico que sustentó al evento de esta investigación fué el denominado Modelo Fisiopatológico de la Candidemia por especies de *Candida*. Específicamente, se refiere a la patogénesis de la candidemia, la cual esta facilitada por los diversos factores de virulencia, la morfogénesis de la levadura, la secreción de enzimas, el cambio fenotípico y los factores de adhesión. El proceso de infección comienza con la adhesión de la levadura a un receptor en la célula epitelial del hospedero, es el primer paso en la colonización. La producción de enzimas proteolíticas facilita la penetración y degeneración de la queratina y el colágeno. Adicionalmente, la transformación morfológica de la levadura a hifa también facilita la

penetración y permite evadir el sistema de defensa. Entre otros, los efectos inmunomoduladores de los determinantes fúngicos contribuyen a disminuir la actividad de las defensas del huésped y los cambios fenotípicos permiten al hongo la adaptación a condiciones diferentes o cambiantes. Una vez dentro de la célula los hongos proliferan y pueden diseminarse a otros órganos y sistemas (Pooli, Nocetti, Pereda, Rial y Califano 2006; Garmendia, Vergara, Rodríguez, Benítez, Morales, López, y Torres 2006; Roig, 2008; Pontón, 2008; Brooks y cols., 2011).

Las especies de *Candida* son responsables del 15% de todas las infecciones nosocomiales de individuos internados en las diferentes salas hospitalarias. Del total de las infecciones ocasionadas por hongos en los hospitales, *Candida* ocupa el 75% y es responsable del 8 a 15% de todas las infecciones del torrente circulatorio. Además, aproximadamente del 25 al 50% de las candidemias nosocomiales ocurren en UCI. En Estados Unidos, Europa y América Latina las especies de *Candida* ocupan el cuarto lugar (7,7%) de las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo y son responsables de la mortalidad cruda más alta (40-60%) (Martínez, Álvarez, Ruiz, Rodríguez, y Martínez 2008; Noriega y cols., 2008; Flores, Martín; Ruiz, Cisneros, Herrero, García, Márquez, Porras, Martín, Gamero y Castón 2009; Bedout y cols., 2010; Maguey, López y Botas 2010; Halley-Posada 2011).

La incidencia de candidemia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) ha aumentado significativamente en las últimas décadas. También, se ha observado un cambio en la distribución de especies del género *Candida*, siendo cada vez más frecuente el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*. En paralelo, se ha registrado un aumento considerable de cepas que han desarrollado resistencia secundaria a los antifúngicos (Bassetti, Taramasso, Nicco, Molinari y Mussap, 2011; Halley-Posada, 2011; Miranda y cols., 2012).

La frecuencia registrada de candidemia en recién nacidos es aproximadamente de 9-13%. Estas infecciones afectan de 1,6-9% de los

recién nacidos de muy bajo peso y de 10 a 16% en recién nacidos de peso extremadamente bajo. Adicionalmente, estas levaduras se encuentran asociadas a una tasa de mortalidad del 30 al 75% a pesar de un tratamiento adecuado. Esta se eleva a un 80% cuando el tratamiento no se realiza oportunamente (Pooli y cols., 2006; Roig, 2008; Goel, Ranjan, Aggarwal, Chaudhary y Nandao, 2009; Blyth, Chen, Slavin, Marriott, Wieland y Sorell, 2009; Steinbach, 2010; Miranda y cols., 2012). *C. albicans* continua siendo la especie mayormente aislada en candidemia (66%), sin embargo, el porcentaje ha disminuido, mientras que la presencia de *C. glabrata* y *C. krusei* no ha revelado grandes cambios. En el caso de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* se ha producido un aumento del 4,6% al 7,5% y del 4,2% al 7,3%, respectivamente (Roig, 2008, Steinbach, W., 2010; Ariff, Saleem, Soofi, Sajjad, 2011).

Cahan y colaboradores (2011), en Estados Unidos encontraron en recién nacidos una prevalencia de *C. albicans* de 57%, ubicándose como la especie aislada con mayor frecuencia. En el caso de las otras especies de *Candida*, *C. parapsilosis* en 27%, *C. tropicalis* en 5%, *C. lusitaniae* en 3%, *C. glabrata* en 2%, y otras levaduras en 6%. Entre los factores de riesgos con asociación estadística significativa ($p < 0,05$) se encontraron: presencia de catéter venoso central 60,1%, ventilación mecánica 46% y terapia con antibióticos de amplio espectro 36,3%.

En Europa, específicamente en España la distribución de las especies responsables de candidemia ha aumentado considerablemente. Rodríguez y colaboradores (2011), en un análisis multicéntrico en 16 hospitales de este país reportaron el número total de 220 episodios de candidemia. Estos señalaron que *C. albicans* fue la etiología más frecuente con 52%, seguido de *C. parapsilosis* (15,6%), *C. tropicalis* (13,3%), *C. glabrata* (12,4%), *C. krusei* (3,2%) y *Candida* sp. (3,5%). En este mismo país, Péman y colaboradores (2011), encontraron 68 episodios de candidemia en el servicio de neonatología correspondiente al 5,01%. Los autores reportaron que *C.*

parapsilosis fué la especie aislada con mayor frecuencia (46%), seguida de *C. albicans* (43%), *C. tropicalis* (4%), *C. glabrata* (3%), *C. krusei* (2%) y *Candida* sp. (2%) de los casos. Además, estos autores consideraron la prematuridad como el factor de riesgo de mayor relevancia asociado a dicha enfermedad en el 60% de los aislamientos.

En América Latina, específicamente en Argentina Cornistein y colaboradores (2012), observaron episodios de candidemia en 12,5% de los individuos, en un centro neurológico. Estos autores señalaron que *C. tropicalis* ocupó el primer lugar con 27,5% de los aislamientos, *C. albicans* (25%), *C. parapsilosis* (22,5%), *C. glabrata* (7,5%), *C. krusei* (5%) y otras especies de *Candida* sp. (12,5%) de los casos. Además, estos autores reportaron que el análisis de las detecciones de *Candida* no *albicans* con diferentes factores de riesgo muestra una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en individuos que recibieron tratamiento inmunosupresor (85,5%) y antibióticos de amplio espectro (80,0%).

Zárate y colaboradores (2012), en un estudio realizado en un hospital en Costa Rica, encontraron a *C. albicans* en 36% de los aislados, seguida por *C. parapsilosis* (21%), *C. tropicalis* (16%), *C. glabrata* (10%), *C. famata* (7%), *C. krusei* (5%), *C. lusitaniae* (2%) y *Candida* sp. (3%). Los factores de riesgo asociados a la mortalidad fueron: uso de catéter venoso central (98%), ventilación mecánica (59%), nutrición parenteral (51%).

Akeme y colaboradores (2012), en Brasil, reportaron una tasa de mortalidad por infección nosocomial por *Candida* de 14,4%; estos autores, encontraron mayor número de casos de infección fúngica en las unidades de cuidados intensivos (69,2%). Además, demostraron que los factores de riesgo asociados a enfermedad más importantes en recién nacidos fueron la prematuridad y el bajo peso al nacer. Finalmente encontraron a *C. albicans* en 39,09%, seguida de *C. tropicalis* (32,73%), *C. parapsilosis* (21,82%), *C. glabrata* (5,45%) y *C. krusei* (0,91%).

En Venezuela, Dolande y colaboradores (2008), reportaron 7,8% de especies de *Candida* aisladas en muestras de sangre, de individuos provenientes de seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela. Estos autores encontraron en primer lugar *C. tropicalis* en 38,96% de los casos, seguida de *C. parapsilosis* (25,97%), *C. albicans* (18,83%), *C. glabrata* (7,79%), *C. lusitaniae* (4,54%), *C. krusei* (2,59%), y *Candida* sp. (1,32%). En este mismo país, Calvo y colaboradores (2010) estudiaron la epidemiología de las candidemias en un hospital de Maracaibo. Los autores señalaron una elevada frecuencia de las especies de *Candida* no *albicans*, entre las cuales, *C. parapsilosis* ocuparon el primer lugar (51,28%) seguida de *C. tropicalis* (15,38%), *C. guilliermondii* (11,54%), *C. albicans* (10,26%), *C. famata* (6,41%), *C. glabrata* (3,85%) y *C. krusei* (1,28%).

Se ha demostrado la eficacia del fluconazol para prevenir la colonización y sepsis por *Candida* sp. en adultos y niños inmunocomprometidos, así como, su eficacia en el tratamiento de candidiasis sistémicas en neonatos de bajo peso. Por tal motivo se ha propuesto la identificación precoz de las especies de levaduras aisladas en candidemia, ya que es de gran utilidad en la elección de la conducta terapéutica. Esto es debido a la existencia de algunas especies que desarrollan resistencia clínica o adquirida e intrínseca *in vitro*. Esta resistencia también puede ser secundaria, en la cual las cepas susceptibles se transforman en organismos resistentes, debido al contacto previo con el antimicótico (Silva, Cabrera, Abarca y Hermosilla 2003; Mesa y cols., 2006; García, Cantón, Péman, Álvarez, Ezpeleta, Gómez, Iglesias, Martín, Ramírez, Rezusta y Royo, 2013).

En Venezuela, específicamente en el Estado Mérida, los estudios realizados se han focalizado en determinar los episodios de candidiasis y candidemia en las áreas generales de hospitalización, además la asociación con los factores clínico-epidemiológicos se han realizado con los individuos de esas áreas. No existen datos actualizados publicados que incluyan el

grupo exclusivo de recién nacidos, tampoco datos que permitan la asociación con factores clínico-epidemiológicos en este grupo de riesgo.

Una vez considerada la situación actual del problema de estudio, las interrogantes con respuestas multidimensionales derivadas del planteamiento del problema son las siguientes:

- ¿Qué asociación existe entre la candidemia por las especies de *Candida*, la edad gestacional y los factores clínico-epidemiológicos en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, durante el período de Mayo del 2009 a Diciembre 2010?
- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con el género de los recién nacidos de alto riesgo?
- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con el peso al nacer de los recién nacidos de alto riesgo?
- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con el tratamiento con antibióticos de amplio espectro de los recién nacidos de alto riesgo?
- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con los días de hospitalización de los recién nacidos de alto riesgo?
- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con los procedimientos invasivos en los recién nacidos de alto riesgo?
- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con el tipo de procedimiento invasivo: uso de cateterismo umbilical en los recién nacidos de alto riesgo?

- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con el tipo de procedimiento invasivo: uso de nutrición parenteral en los recién nacidos de alto riesgo?
- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con el tipo de procedimiento invasivo: uso de ventilación mecánica en los recién nacidos de alto riesgo?
- ¿En que medida se corresponde la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional con el tipo de procedimiento invasivo: intervención quirúrgica en los recién nacidos de alto riesgo?
- ¿En que medida se corresponde la presencia de las especies de *Candida* con el patrón de susceptibilidad al fluconazol de las cepas aisladas en los hemocultivos de los recién nacidos de alto riesgo?

Justificación e Importancia de la Investigación

El incremento de las infecciones fúngicas en el torrente circulatorio por especies de *Candida* se ha convertido en un problema de salud pública. Los episodios de candidemia constituyen en la actualidad una de las infecciones nosocomiales más importantes en los recién nacidos, asociadas a un alto índice de mortalidad y morbilidad, prolongación de la estancia hospitalaria y alto costo hospitalario. Además, ha permitido la aparición de nuevos agentes antifúngicos, con un espectro antimicótico más amplio y mayor potencia antifúngica. Sin embargo, la alta proporción de fracasos terapéuticos, la aparición de frecuentes efectos adversos, la emergencia de especies fúngicas intrínsecas o secundariamente resistentes, son problemas crecientes que no han logrado resolverse hasta ahora. Por eso, esta investigación tiene un valor teórico, una utilidad metodológica y una implicación práctica.

La justificación teórica de esta investigación está relacionada con la revisión de las definiciones, conceptos y teorías que explican la asociación

entre candidemia por especies de *Candida*, la edad gestacional y los factores clínico- epidemiológicos en el grupo de estudio. Por otra parte, este estudio permite contribuir con el conocimiento de los integrantes del área de salud, relacionada con este tópico. Al respecto, estas bases teóricas permiten argumentar la relación que existe entre la frecuencia de especies de *Candida* aisladas en hemocultivos de recién nacidos y los cambios temporales en las especies, las características y enfermedades de base del individuo. Adicionalmente, el arqueo bibliográfico permitió reconocer los argumentos básicos sobre las levaduras del género *Candida*, patogenia del hongo, características micológicas y perfiles de susceptibilidad a los antifúngicos. Además, los procedimientos de aislamiento, identificación y de pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos contribuyen a brindar un aporte a los conocimientos teóricos y prácticos del personal que labora en los diferentes laboratorios de Microbiología y Micología, específicamente.

Finalmente, la implicación práctica de esta investigación estuvo relacionada con los resultados obtenidos durante el proceso. Pues, tales datos valieron para conocer la situación epidemiológica actual del fenómeno de estudio. Además, permitió conocer la frecuencia y los patrones de susceptibilidad a los antifúngicos en el Estado Mérida, ya que en la actualidad no se conocen datos actualizados publicados que consideren esta problemática. Adicionalmente, los resultados permitieron conocer los mecanismos de transmisión involucrados en nuestro medio para así implementar medidas para erradicar o por lo menos disminuir la incidencia. Y a su vez, permitieron verificar la asociación con factores clínico-epidemiológicos, con el fin de contribuir con los programas de promoción de salud, protección específica y vigilancia epidemiológica de las infecciones fúngicas por levaduras del género *Candida*, dirigidos de manera especial a los recién nacidos.

Adicionalmente, los resultados y aportes obtenidos a partir de este estudio, pueden ser utilizados como punto de partida de otras

investigaciones, con el fin de profundizar en el tema. Finalmente, los resultados de esta investigación pueden ser utilizados por la comunidad médica y los representantes de los departamentos de epidemiología del Estado Mérida para evaluar, contribuir y mejorar la situación de este problema. También, para incrementar la participación de este personal a través del seguimiento de la frecuencia de especies de *Candida* y patrones de susceptibilidad a los antifúngicos en las diferentes áreas de estudio.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

- Confirmar la asociación entre la candidemia por las especies de *Candida*, la edad gestacional y los factores clínico-epidemiológicos en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, durante el período de Mayo del 2009 – Diciembre 2010.

Objetivos Específicos

- Verificar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y las edades gestacionales de prematuridad y de término, de los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Analizar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y el género, de los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Valorar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y el peso al nacer, de los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

- Interpretar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, de los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Determinar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y los días de hospitalización, de los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Valorar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y la presencia de procedimientos invasivos, en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Interpretar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y los tipos de procedimientos invasivos: uso de cateterismo umbilical, en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Determinar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y los tipos de procedimientos invasivos: uso de nutrición parenteral, en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Valorar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y los tipos de procedimientos invasivos: uso de ventilación mecánica, en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Interpretar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida* y los tipos de procedimientos invasivos: la intervención quirúrgica, en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- Analizar la presencia de las especies de *Candida* en función de los patrones de susceptibilidad al fluconazol, en los recién nacidos de la

Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Alcances de la Investigación

De acuerdo con Hernández-Sampieri y colaboradores (2010), los alcances de una investigación, están relacionados con el diseño de la misma y con la profundidad del conocimiento sobre el fenómeno de estudio. Específicamente, estos autores refirieron que dicho conocimiento puede ser adquirido por medio de un estudio exploratorio, descriptivo, correlacional y explicativo del problema. De esta manera, cada alcance tiene un nivel de complejidad y va de lo simple a lo más complejo.

Este estudio permitió confirmar la asociación entre la candidemia por especies de *Candida*, la edad gestacional y los factores clínico-epidemiológicos en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A. Específicamente, permitió valorar la candidemia por especies de *Candida* en recién nacidos para determinar la asociación con la edad gestacional. Así como, analizar los factores clínicos-epidemiológicos presentes en el grupo de estudio. Además, permitió describir los patrones de susceptibilidad al fluconazol de las cepas aisladas en los hemocultivos de los recién nacidos de la Unidad de investigación. Por lo tanto, esta investigación fue de ayuda para adquirir conocimiento en los niveles de percepción, aprehensión, comprensión e integración.

Limitaciones de la Investigación

Se evaluaron los recursos materiales, metodológicos y de financiamiento. A su vez, se verificó la disponibilidad de materiales y reactivos y no se encontraron impedimentos que comprometieran la viabilidad de la investigación para el aislamiento e identificación de las diferentes especies

de *Candida*. Sin embargo, existió una limitación para la realización de pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos. Esto fué debido a los altos costos y la disposición de recursos por parte de la Comisión de Administración de Divisas (CADIVI), lo cual, hizo difícil la obtención de medios de cultivo necesarios para la realización de las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos por el Método de Microdilución para determinar la Concentración Inhibitoria Mínima al fluconazol. Por tal motivo, se realizó un método alternativo para determinar la Concentración Inhibitoria Mínima al fluconazol validado, estandarizado y confiable para dicho procedimiento según lo reportado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2008).

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

García y cols., (2013), publicaron en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, un artículo intitulado: Incidencia etaria y geográfica y patrón de sensibilidad a los antifúngicos de las especies de *Candida* causantes de candidemia en la población pediátrica española. El objetivo fue conocer la epidemiología de candidemia en la población pediátrica en España. La investigación tuvo un enfoque cuantitativo y un diseño no experimental, de campo, explicativo, correlacional y prospectivo-transversal. Se realizó un estudio multicéntrico en 44 hospitales españoles sobre episodios de la candidemia en la población pediátrica desde 0 a 15 años de edad, ocurridos entre Enero 2009 – Febrero 2010. Recopilaron los datos microbiológicos del primer aislamiento de cada episodio que incluyeron identificación de levaduras aisladas por métodos habituales utilizados en cada centro y el estudio de sensibilidad a los antifúngicos utilizados habitualmente en la práctica pediátrica (fluconazol, voriconazol, caspofungina y anfotericina B). La identificación de los aislamientos se realizó con métodos comerciales habituales: VITEK 1® o VITEK 2® (BioMerieux); Auxacolor System® (Bio-RAD); API 20 C AUX® y API 32C® (BioMerieux); la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de estos antifúngicos se determinó, en cada centro participante mediante técnicas de microdilución colorimétricas Sensititre Yeast-tOne® (SY-09, TREK Diagnostic Systems, Reino Unido) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se recogieron 25 variables demográficas y clínicas mediante un cuestionario diseñado al efecto. Los individuos se ubicaron en cuatro grupos de edades: neonatos, (menos de 1 mes), lactantes (1-23 meses), preescolares (2-4 años) y escolares (5-15

años). Los factores predisponentes de candidemia que se estudiaron fueron: cirugía, quemaduras, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), neutropenia, trasplante de precursores hematopoyéticos, trasplante de órganos sólidos, catéter intravenoso y prematuridad. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 17.0, en el análisis univariable se utilizó el test X^2 para las variables cualitativas, y el multivariable se ajustó a un modelo de regresión logística. En los test estadísticos se rechazó la hipótesis nula para un error α de 0,05. Neonatología fue el área donde más frecuentemente se detectaron episodios de candidemia (31,5%). *C. albicans* fue la especie aislada con mayor frecuencia (53,4%), seguido de *C. parapsilosis* (31,5%), *C. glabrata* (5,5%), *C. tropicalis* (4,1%), *C. krusei* (1,4%), *C. guilliermondii* (1,4%), *C. lusitaniae* (1,4%) y *C. famata* (1,4%). La presencia de catéter y la prematuridad fueron los dos factores de riesgo que resultaron significativos tanto en el análisis univariable como en el multivariable y se asociaron de manera independiente con candidemia por *C. albicans* con un riesgo casi 6 y 2 veces mayor, respectivamente, en el análisis multivariable. Los autores concluyeron que la epidemiología de la candidemia pediátrica varía entre las comunidades autónomas, pero globalmente *C. parapsilosis* y *C. albicans* son por este orden las especies más frecuentes y muestran una tasa de resistencia al fluconazol inferiores al 5%. Estos resultados respaldan nuestra investigación ya que los autores reportaron datos de frecuencia de la candidemia, la relación con la edad gestacional y otros factores de riesgo, así como, las pruebas de sensibilidad al fluconazol que incluyeron al grupo de estudio.

Shaodong y cols., (2012), publicaron en la revista The Turkish Journal of Pediatrics un estudio intitulado: A comparison study between *Candida parapsilosis* sepsis and *Candida albicans* sepsis in preterm infants, China. El objetivo del estudio fue comparar las características clínicas asociadas a sepsis por *C. parapsilosis* y por *C. albicans* a través de un análisis retrospectivo de datos clínicos. El estudio tuvo un enfoque cuantitativo y un

diseño no experimental, de campo, explicativo, correlacional y retrospectivo-transversal. Se evaluaron 2721 recién nacidos pretérminos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Militar de Beijing desde Febrero de 2008 hasta Febrero 2010. Analizaron muestras de sangre y los aislamientos de *Candida* sp. fueron identificados por pruebas cromogénicas (CHROMagar Candida®) y API 20 CAUX®. Los autores reportaron 37 casos asociados a candidemia (1,36%). *C. albicans* fue la especie aislada con mayor frecuencia (35,1%), seguido de *C. parapsilosis* (29,7%), *C. famata* (10,8%), *C. tropicalis* (5,4%), *C. guilliermondii* (5,4%), *Cryptococcus laurentii* (5,4%), *C. glabrata* (2,7%) y *Aspergillus fumigatus* (2,7%). Evaluaron las características clínicas, resultados de laboratorio, tratamiento y pronóstico de los individuos que presentaron sepsis por *C. albicans* y *C. parapsilosis* para comparar ambos grupos. Para el análisis estadístico de variables continuas se utilizó ANOVA, la prueba de X^2 para variables dicotómicas y regresión logística para las politómicas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Evaluaron: edad gestacional, peso al nacer, ruptura prematura de membranas, índice Apgar, ventilación mecánica, días de hospitalización. Los resultados de dicha comparación demostraron una significancia estadística en el bajo peso al nacer ($1331,8 \pm 252,41\text{gr}$) vs ($1721,2 \pm 589,08 \text{ gr}$), días de hospitalización ($69,909 \pm 20,782 \text{ días}$) vs ($38,385 \pm 19,923 \text{ días}$); así como presencia de pneumotorax (27,3%) vs (0%), retinopatía congénita (72,7%) vs (30,8%), administración de Tienam® (72,7%) vs (23,1%). La regresión logística demostró que la estancia hospitalaria y la administración de Tienam® son factores de alto riesgo para adquirir infecciones por *C. parapsilosis*. Los autores concluyeron que en ambos grupos no existen diferencias con el resto de factores predisponentes que se estudiaron. Este trabajo se relaciona con la investigación ya que los autores reportaron frecuencias de especies de *Candida*, en una unidad de alto riesgo neonatal y determinaron la asociación de la candidemia con la edad gestacional y otros factores de riesgo.

Miranda y cols., (2012) publicaron un estudio en la revista *British Medical Journal Open*, intitulado: *Candida parapsilosis* candidaemia in a neonatal unit over years: a case series study, Brazil. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia *C. parapsilosis* asociada a candidemia en una unidad neonatal, durante un periodo de 7 años. La investigación tuvo un enfoque cuantitativo y un diseño no experimental, de campo, explicativo, correlacional y retrospectivo-transversal. Se utilizaron muestras de sangre y se procesaron en el Laboratorio Clínico del Hospital utilizando un sistema automatizado (Bactec 9240®, Becton Dickinson, USA). Las muestras fueron inoculadas en Agar Sabouraud (Difco, Sparks; USA) suplementado con cloranfenicol (100 mg/mL). Las especies de *Candida* fueron identificadas por pruebas fenotípicas: morfología de las colonias, prueba de tubos germinales, medio cromogénico (CHROMagar *Candida*®) y la asimilación de carbohidratos. Todas las cepas de *C. parapsilosis* fueron identificadas por biología molecular (PCR), utilizando *primer* específicos para la región ITS1 e ITS4 basándose en una secuenciación de ADN; para diferenciar *C. parapsilosis* de *C. metapsilosis* y *C. orthopsilosis*. Los autores reportaron 36 casos de fungemia por *C. parapsilosis* durante 7 años y una incidencia anual que variaba de 0 -19,7 por cada 1000 admisiones, con una mortalidad asociada de 45%; el bajo peso al nacer, fue el único factor de riesgo asociado a dicha mortalidad. Solo encontraron un caso de *C. orthopsilosis* (11%). Este estudio se relaciona con este proyecto porque los autores investigaron la incidencia de la *C. parapsilosis* en recién nacidos de alto riesgo neonatal.

En la revista *Iberoamericana de Micología*, Péman y cols., (2011) publicaron un artículo intitulado: Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. El objetivo fue evaluar la epidemiología y la sensibilidad al fluconazol de los casos de fungemia en España, comparando los resultados obtenidos entre los años 1997-1999. La investigación tuvo un enfoque

cuantitativo y un diseño no experimental, de campo, explicativo, correlacional y prospectivo-transversal. Se realizó un estudio multicéntrico con 44 centros participantes realizado desde enero 2009 a febrero 2010. Los aislamientos fúngicos procedentes de hemocultivos fueron recogidos en cada centro donde se realizó el estudio de sensibilidad antifúngica mediante microdilución colorimétrica (Sensititre Yeast One®). Los datos del estudio fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS 10.0.7. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado y los valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos. Se estudiaron 1357 aislamientos correspondientes a episodios de fungemia. *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (44,7%), seguida de *C. parapsilosis* (29,1%), *C. glabrata* (11,5%), *C. tropicalis* (8,2%), *C. krusei* (1,9%), otros hongos (4,6%), pero su distribución no fue geográficamente homogénea. En el área de neonatología se aislaron especies de *Candida* asociadas a candidemia en 5,01%. La especie aislada con mayor frecuencia fue *C. parapsilosis* (46%), seguida de *C. albicans* (43%), *C. tropicalis* (4%), *C. glabrata* (3%), *C. krusei* (2%), *C. lusitaniae* (2%), otras levaduras (2%). Se reportó la prematuridad en recién nacidos como el factor de riesgo de mayor importancia, asociados a episodios de candidemia. *C. albicans* se encontró en este grupo como la especie más frecuentemente aislada (55%). La sensibilidad al fluconazol fue similar en toda España; la tasa global de aislamientos resistentes fue de 2,5%. Los autores concluyeron que en los últimos 10 años la distribución de las especies causantes de fungemia en España y la sensibilidad a fluconazol no ha variado significativamente, aunque se observa una menor tasa de resistencia. La distribución de las especies varía según la unidad de hospitalización, hospital y comunidad autónoma. Este artículo se relaciona con investigación en estudio ya que los autores comprobaron la distribución de las especies de *Candida* asociadas a candidemia en neonatos, así mismo, se determinó la asociación de la

candidemia con la edad gestacional y otros factores de riesgo. Además, los autores determinaron el patrón de susceptibilidad al fluconazol.

En la revista *The Journal of Infection in Developing Countries*, Ariff y cols., (2011) publicaron un estudio intitulado: *Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan*. El objetivo del estudio fue evaluar las características epidemiológicas y factores de riesgo asociadas a la candidiasis en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (NUCI) en Karachi, Pakistán desde Enero 1996 hasta Diciembre 2006. El estudio tuvo un enfoque cuantitativo y un diseño no experimental, de campo, explicativo, correlacional y retrospectivo-transversal. Los autores realizaron un estudio observacional, retrospectivo, tipo caso control, de casos durante un periodo de 10 años y se estudiaron 4829 neonatos; se evaluaron episodios de candidiasis en recién nacidos. Para ello se recolectaron muestras de orina, sangre y secreción traqueal que fueron procesadas en el laboratorio de dicho hospital. La identificación de las especies de *Candida* se realizó por pruebas convencionales, tales como: prueba de tubos germinales, morfología de las colonias a partir de Agar Harina de Maíz y Api 20C Aux® (BioMérieux SA; Lyon France). Los factores de riesgo que estudiaron fueron: peso al nacer, edad gestacional, trombocitopenia, ventilación mecánica, días de hospitalización, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, uso de catéter venoso central. Para el análisis multivariante se utilizó el valor $p \leq 0,05$. Los autores encontraron 45 casos asociados a infecciones por *Candida* (0,9%) y reportaron que los episodios de Candidemia fueron los más frecuentes en el grupo de estudio (64%), seguido de Candiduria (31%) y Candidiasis respiratoria (18%). En el caso de aislamientos de *Candida* en muestras de sangre, los autores reportaron a *C. albicans* como la especie aislada con mayor frecuencia (54%), seguida de *C. tropicalis* (20%), *C. pelliculosa* (8%), *C. glabrata* (6%), *C. parapsilosis* (4%), *C. guilliermondii* (2%), *C. rugosa* (2%), *C. humicola* (2%) y *C. krusei* (2%). La incidencia en recién nacidos de bajo peso al nacer fue 46%. La mortalidad asociada a

candidemia fue de 24% y entre los factores de riesgo asociados a candidemia con significancia estadística $p < 0,05$ se encontraron: ventilación mecánica (>7días), intubación (>2veces), trombocitopenia y días de hospitalización (>7días). Esta investigación respalda lo planteado en este proyecto porque determinaron los episodios de candidemia, especies de *Candida* más frecuentemente aisladas y los factores de riesgo asociados.

Morales y cols., (2010), publicaron en la revista *Pediatrics Infectious Disease Society of the Philippines Journal*, un trabajo intitulado: Risk Factors for candidemia in the neonatal intensive care unit of Philippine General Hospital from October 2003 to August 2006: A case control study. El objetivo fue determinar las diferencias entre los factores de riesgo de los neonatos que presentaban candidemia, y los que no presentaban dicha patología. La lista de episodios de candidemia fue obtenida a partir de datos del Laboratorio de Microbiología del hospital, la cual se determinó en muestras de sangre. La investigación tuvo un enfoque cuantitativo y un diseño no experimental, de campo, explicativo, correlacional y retrospectivo-transversal. Se incluyeron 138 casos de recién nacidos internados en la unidad de cuidados intensivos, se realizó un estudio observacional, retrospectivo, tipo caso control para determinar la presencia o ausencia de factores de riesgo en casos de candidemia. Estos factores fueron: peso al nacer, edad gestacional, trombocitopenia, nutrición parenteral, ventilación mecánica, uso de catéter venoso central, larga estancia hospitalaria (mayor a 7 días), tratamientos con antibióticos de amplio espectro. Cada variable fue analizada utilizando la prueba Chi cuadrado. Para el análisis multivariante se utilizó el valor $p < 0,05$. Los autores reportaron 69 casos de candidemia y los factores de riesgo asociados con significancia estadística fueron: peso al nacer (1250-1499 gr), peso al nacer (1500-2449 gr) y edad gestacional menor a 28 semanas. Esta investigación tiene relación con este proyecto, ya que los autores investigaron la asociación entre la edad gestacional y otros factores

de riesgo, así como la frecuencia de candidemia en recién nacidos de alto riesgo.

En la revista *Pediatrics*, Blyth y cols., (2009) publicaron un artículo intitulado: *Not just Little Adults: Candidemia Epidemiology, Molecular Characterization, and Antifungal susceptibility in neonatal and Pediatric Patients, Australia*. El objetivo fue determinar la frecuencia de candidemia y diferencias entre los grupos de edades (neonatos, niños y adultos) y la asociación con factores de riesgo, microbiológicos, clínicos y tratamiento entre los grupos de estudio. La investigación tuvo un enfoque cuantitativo y un diseño no experimental, de campo, explicativo, correlacional y retrospectivo-transversal. Se procesaron 1005 muestras de sangre provenientes de diferentes laboratorios de Australia. Los aislamientos de *Candida* fueron identificados por los métodos fenotípicos estandarizados y se efectuaron pruebas de susceptibilidad al fluconazol. Realizaron Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) fingerprinting, utilizando el *primer específico* M13 para diferenciar las especies de *C. albicans* de *C. dubliniensis* y *C. parapsilosis* de *C. metapsilosis* y *C. orthopsilosis*. La frecuencia de candidemia en neonatos fue 3,28%. *C. parapsilosis* se reportó como la especie aislada con mayor frecuencia (42,4%), seguido de *C. albicans* (39,4%), *C. glabrata* (9,1%), *C. tropicalis* (3%), *C. dubliniensis* (3%). Los resultados de las pruebas de susceptibilidad al fluconazol demostraron una sensibilidad para el antifúngico de 83,3% y patrón sensible dosis dependiente 16,7%; no se observaron casos de resistencia a dicho antifúngico. Entre los factores de riesgo con $p < 0,05$ se encontraron: prematuridad (93,9%) y nutrición parenteral (93,5%). Este trabajo respalda a esta investigación, ya que los autores determinaron la frecuencia de neonatos y realizaron pruebas de susceptibilidad al fluconazol y determinaron la relación entre la edad gestacional y otros factores de riesgo con la candidemia.

Goel y cols., (2009), publicaron en la revista *Journal of Laboratory Physicians* un trabajo intitulado: *Emergence of non albicans Candida in*

Neonatal Septicemia and Antifungal Susceptibility: Experience from a Tertiary Care Center, India. El objetivo fue conocer la distribución y patrones de susceptibilidad a los antifúngicos de especies de *Candida* en neonatos con septicemia. El estudio tuvo un enfoque cuantitativo y un diseño no experimental, de campo, explicativo, y prospectivo-transversal. En el estudio se incluyeron 825 recién nacidos con sospecha clínica de septicemia. Se obtuvieron las muestras de sangre siguiendo las normas de esterilidad, estas fueron inoculadas en medio bifásico Agar cerebro corazón (BHI), se realizaron subcultivos a los 3, 5 y 7 días. A todos los aislamientos de *Candida*, se les realizaron la prueba de tubo germinal usando suero humano. Las especies de *Candida* fueron identificadas basándose en la filamentación de las levaduras en el cultivo en Agar Harina de Maíz, crecimiento en CHROMagar *Candida*® y a través de la prueba de asimilación de carbohidratos. A todos los aislamientos se les realizaron pruebas de susceptibilidad a antifúngicos a través del método de Difusión del Disco con fluconazol (25 µg), en Agar Müeller-Hinton suplementado con 2% de glucosa y azul de metileno 5 µg/mL. Las zonas de inhibición fueron interpretadas basándose en el documento (M44-A) de acuerdo a las recomendaciones del CLSI. Adicionalmente, los investigadores realizaron Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a través del método de microdilución, utilizando el Medio RPMI y buffer MOPS. Los resultados fueron interpretados según el documento (M27-A2) propuesto por el CLSI. Los aislamientos con rangos $\leq 8\mu\text{g/ml}$ fueron reportados como sensibles, $16-32\mu\text{g/ml}$ se reportaron como sensible dosis dependiente y $\geq 64\mu\text{g/ml}$ fueron reportados resistentes. Utilizaron cepas control: *C. parapsilosis* (ATCC 22019), *C. krusei* (ATCC 6558) y *C. albicans* (ATCC 90028). Aislaron *Candida* sp. en 67 recién nacidos (8,1%). *C. tropicalis* se reportó como la especie aislada con mayor frecuencia (61,19%), seguida de *C. albicans* (19,49%), *C. glabrata* (11,94%), *C. parapsilosis* (5,97%) y *C. guilliermondii* (1,49%). Los resultados de las pruebas de susceptibilidad al fluconazol, demostraron una sensibilidad al

antifúngico en 89,55% de los aislamientos por ambas técnicas. Este trabajo se relaciona con esta investigación, porque los autores determinaron la frecuencia de especies de *Candida* y patrones de susceptibilidad a antifúngicos en un grupo similar al fenómeno en estudio.

Antecedentes Históricos o Epistemológicos

El periodo de mayor interés en la historia de las infecciones por *Candida* sp., comenzó en la década de 1940, cuando se introdujo el uso generalizado de los antibióticos. Desde entonces se han producido manifestaciones no documentadas con anterioridad en las infecciones por *Candida* sp. Aunado al aumento rápido de la incidencia de casi todas las candidiasis (Silva, Díaz y Febré 2002).

En los inicios de los años 60s, en los Estados Unidos solo se reportaban 48 casos de infección del torrente circulatorio por *Candida* sp., siendo *C. albicans* la principal especie. Durante la década de los 80s se describieron 25.000 infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo en 124 hospitales americanos, relatándose un aumento de candidemias hasta de 48,7% en hospitales universitarios de gran tamaño, con una mortalidad atribuible de 29%. La candidemia se ha incrementado aproximadamente desde los últimos 30 años; desde entonces varios autores se han dedicado al estudio de dichas infecciones (Jaraba, Fernández, Mueriel, y Huertas 1998; Silva y cols., 2002).

San y Odio 1988 reportaron en Costa Rica una prevalencia de 96% de las cepas de *Candida* sp. aisladas en muestras de sangre. Encontraron factores de riesgo asociados a candidemia entre los que destacaron: el uso de antibióticos de amplio espectro por 7 días o más (100%), presencia de catéteres intravenosos e intraarteriales (100%), recién nacidos de pretérmino (78%), colonización mucocutánea previa (65%), tubo endotraqueal por 48 horas o más (65%), alimentación parenteral (52%), y peso menor a los 1.500

g (39%). Años más tarde, Romero y col. (1996) en España reportaron una prevalencia de candidemia en recién nacidos de 0,59%, con una tasa de mortalidad de 43%. El 85,7% de los recién nacidos fueron pretérminos, el 71% con peso menor de 1500 gr y edad gestacional entre 25-36 semanas, el 71 % fueron varones y 29 % hembras.

Hartung y cols., (2005), en Venezuela, reportaron *Candida* sp. en muestras de sangre en 2,94% de los casos. Se aislaron: *C. albicans* (72,06%), *C. parapsilosis* (13,24%), *C. tropicalis* (10,29%), *C. guilliermondii* (2,94%) y *C. glabrata* (1,47%) y los factores de riesgo estadísticamente significativos asociados a candidemia fueron: hospitalización prolongada, falta de control prenatal y nutrición parenteral. Reportaron 10,70% de resistencia al fluconazol y 5,30% sensibilidad dosis dependiente a Anfotericina B. En Chile, Bustos y col. 2006 aislaron *Candida* sp. en 14 recién nacidos representando el 0,12 % de las infecciones. La candidemia fue la presentación clínica más frecuente (57,14%). Los factores asociados a infecciones por *Candida* sp. ($p < 0,05$) fueron: estadía hospitalaria, proporción de ventilación mecánica, uso de alimentación parenteral-antibiótico, intervenciones quirúrgicas. La mortalidad en este grupo de riesgo fue de 28% (4/14), la especie aislada con mayor frecuencia fue *C. albicans* (57%) seguido de *C. parapsilosis* (7,4%), *C. tropicalis* (7,4%) y *Candida* sp. (28,2%).

En Argentina, Pooli y cols., (2006) reportaron una incidencia de candidemia de 4,6%. El análisis multivariado por regresión logística mostró como factores de riesgo independientes el peso al ingreso (≤ 1500 gr), cirugía, asistencia respiratoria mecánica y nutrición parenteral total. La mortalidad reportada fue 27,5%. Las especies de *Candida* identificadas fueron: *C. albicans* (55%), *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (17,5%), *C. guilliermondii* (2,5%). En este mismo año, en Venezuela, Garmendia y col. reportaron una prevalencia de candidemia de 21,20%. La especie aislada con mayor frecuencia fue *C. pelliculosa* (8,1%), *C. tropicalis* (6,75%), *C. albicans* (6,75%), *C. parapsilosis* (5,40%), *C. famata* (2,75%), *C.*

guilliermondii (1,35%), *C. glabrata* (1,35%), *C. lusitaniae* (1,35%) y otras especies de *Candida* (24,32%).

Reyna y cols., (2007) reportaron en México una prevalencia de candidemia neonatal de 37,1%. Las especies aisladas con mayor frecuencia fueron: *C. albicans* (38,4%) seguido de *C. parapsilosis* (30,7%), y *Candida* sp. (30,7%). Por su parte, en Venezuela, Valery y cols., (2008) reportaron una prevalencia de candidemia neonatal de 7,14%. En cuanto a la distribución por género, predominó el género masculino (58,61%). Entre los factores de riesgo presentes en los neonatos con candidemia: el uso de antibióticos de amplio espectro representó el 41,09%, enfermedad de base predisponente en 22,16%, uso de catéteres venosos centrales de 16,75%, estancia hospitalaria prolongada en 5,95%, neutropenia febril 5,40% y administración de nutrición parenteral total 1,08%. La especie aislada con mayor frecuencia fue *C. parapsilosis* 82 casos (38,14%), *C. tropicalis* 60 casos (27,9%), *Candida* sp. 34 casos (15,82%), *C. albicans* 28 casos (13,02%), *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. sake*, en 0,93% de cada especie y *C. pseudotropicalis* 0,47% de los casos.

Bases Teóricas

Teoría Infecciosa de la Enfermedad

La micología es una ciencia en constante cambio debido a las numerosas investigaciones y estudios que ayudan a comprender la gran magnitud del mundo de los hongos. Además plantea retos que se presentan en el campo de las enfermedades emergentes y reemergentes. Estas premisas junto con los postulados de Koch han propagado entre la comunidad científica la necesidad de revisar las normas de causalidad de las enfermedades fúngicas. En tal sentido, la teoría infecciosa de la enfermedad propone que los microorganismos son la causa de muchas enfermedades. Aunque fue

muy controvertida cuando se propuso, es ahora fundamental en la medicina moderna, la microbiología clínica y la micología, conduciendo a innovaciones tan importantes como los antibióticos, antifúngicos y las medidas de prevención (Fuentes-Castillo, 2007).

Actualmente, los postulados de Koch constituyen la piedra angular de cualquier estudio sobre la etiología de una enfermedad. Además, son una herramienta de vital importancia para la identificación rápida de nuevos patógenos, con el fin de aplicar tratamientos preventivos. La aplicación de estos postulados a los estudios microbiológicos permitió a los científicos, en tan sólo 25 años, identificar la mayoría de los patógenos que causaban enfermedades con alta tasa de mortalidad entre la población. No obstante, la importancia de estos postulados radica en que marcan un punto de inflexión en la historia de la microbiología al introducir por primera vez en ella el método experimental (Volcy, 2008).

La aplicación de los postulados de Koch se realiza con el fin de establecer cuando un microbio, es la condición necesaria y suficiente para ocasionar una patología infecciosa. Dichos postulados contemplan cinco enunciados acompañados de la experimentación y ayudan a resolver la cuestión de la causa de las enfermedades. En primer lugar, plantean la necesidad de la asociación constante de un agente biótico con el hospedero enfermo, para proceder luego a su aislamiento, caracterización y cultivo *in vitro* en ausencia de otros microorganismos. Una vez lograda la segunda fase bajo condiciones adecuadas, la inoculación de un hospedero sano por un microorganismo, éste debe reproducir y desencadenar el mismo cuadro patológico inicial, es decir, el mismo síndrome de la enfermedad con su sintomatología típica y alteraciones en el hospedero. Adicionalmente, los dos aislamientos del agente biótico (el natural y el cultivado) deben coincidir en sus rasgos morfológicos y biológicos relevantes (Fuentes-Castillo, 2007; Volcy, C., 2008).

Finalmente, estos postulados proponen la asociación específica del microorganismo con la enfermedad. También, refieren la concordancia científica entre las evidencias microbiológicas, patológicas y clínicas. Además, comprueban en medios de cultivo artificiales la reproducción de la enfermedad por inoculación del organismo cultivado en un hospedero sano (Fuentes-Castillo, 2007; Volcy, C., 2008). Esta teoría respalda esta investigación debido a que se está considerando la relación unicausal entre la candidemia y las distintas especies de *Candida* debido a que se comprobará o explicará la candidemia según el agente etiológico que la causa.

Modelo Fisiopatológico de la Candidemia por Especies *Candida*

Los hongos del género *Candida* se distribuyen de una manera universal. Aunque existen más de 200 especies de *Candida*, pocas son patógenas para el ser humano. Las especies más frecuentes en episodios de Candidemia son *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. La patogénesis de la infección por especies de *Candida* en el torrente sanguíneo, está facilitada por factores de virulencia tales como: la morfogénesis, la secreción de enzimas extracelulares, la producción de compuestos tóxicos, la variación fenotípica, la variación genotípica y los factores de adhesión que favorecen la formación de biopelículas y su acción invasora (Arenas, 2003; Vargas, 2003; Noriega y cols., 2008; Bedout y cols., 2010; Demesa y cols., 2011; Brooks y cols., 2011; García y cols., 2012).

La morfogénesis de *Candida* se refiere a la transición entre la forma de levadura (blastoconidia) y la forma filamentosa (hifas o pseudohifas) del microorganismo. Las últimas, representan la invasión, aunque también las blastoconidias pueden ser virulentas e invadir tejidos. Las hifas son más adherentes y penetran el tejido más rápidamente que la levadura; además

son más difíciles de ser fagocitadas (Arenas, 2003; Vargas, 2003; García y cols., 2012).

La producción de enzimas hidrolíticas tales como las proteinasas, que destruyen los tejidos y degradan a las IgG e IgA. A su vez, las Fosfolipasas ocasionan lisis tisular. Las Lipasas, favorecen la resistencia a la proteólisis, adhesión a células, etc. Adicionalmente, la producción de compuestos tóxicos tales como las glicoproteínas que inhiben la adhesión de los neutrófilos a las hifas; las candidotoxina, con actividad citotóxica; y el ácido carboxílico, degrada la Ig A y aumenta la adhesión (Arenas, 2003; Vargas, 2003; Quindos, Villar, y Erazo, 2009; García y cols., 2012).

Respecto a la variación fenotípica, se ha reportado que son más virulentas las colonias lisas, brillantes y esféricas, que las rugosas, opacas y elongadas. Además, poseen genes de virulencia que favorecen su adaptación a diferentes tejidos del huésped (Arenas, 2003; Vargas, 2003; Quindos y cols., 2009; García y cols., 2012).

Otro factor es la adherencia, ejercida por las adhesinas, que favorece la interacción célula huésped-levadura. En consecuencia, se forman comunidades microbianas adheridas a las superficies tisulares y a diversos dispositivos médicos formando biopelículas, las cuales brindan resistencia tanto a las defensas del hospedador, a los agentes antifúngicos, como al efecto de otros microorganismos (Arenas, 2003; Vargas, 2003; Quindos y cols., 2009; García y cols., 2012).

Las especies de *Candida* colonizan las mucosas gastrointestinal, genitourinaria y respiratoria, así como la piel por lo que se considera un agente oportunista. La transición entre la colonización, la invasión y la diseminación de la infección depende de la respuesta inmune del huésped frente al hongo. Frente a la infección fúngica, el ser humano se defiende utilizando las barreras cutáneas y epiteliales y la activación del sistema inmunitario. La primera línea de defensa son las mucosas, donde actúan la lactoferrina, lisozimas, lactoperoxidasas, mucinas, transferrina e IgA; estas

proteínas dificultan la adhesión. El tamaño de la levadura dificulta la fagocitosis y para ello recurre al proceso de opsonización (Arenas, 2003; Vargas, 2003; García y cols., 2012).

Las células epiteliales secretan IL-8 y factores estimulantes de granulocitos. También actúan IL-17, IL-21 y IL-22, la Ig-E y los linfocitos Th17 para proteger al individuo de la infección invasiva. Si la levadura supera el epitelio, empieza la infección invasora. Luego por medio de receptores transmembrana (TLR y dectina-1) se activan los macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y monocitos. Se liberan citoquinas, maduran las células dendríticas y se presenta el antígeno. Como consecuencia, se activa la respuesta inmunitaria y los procesos oxidativos y no-oxidativos dirigidos a producir la muerte de *Candida* sp. (Arenas, 2003; Vargas, 2003; García y cols., 2012).

Estos mecanismos de defensa se pueden ver comprometidos, como en el caso de los recién nacido, ya que tienen un sistema inmunológico fisiológicamente inmaduro. En muchos casos, en estos individuos la colonización por especies de *Candida* se inicia al momento del parto o también, por el contacto con las manos del personal de salud. Además, los procedimientos invasivos alteran las barreras naturales (Arenas, 2003; Vargas, 2003; Noriega y cols., 2008; Bedout y cols., 2010; Demesa y cols., 2011; Brooks y cols., 2011; García y cols., 2012).

Taxonomía de las Especies de *Candida*

Taxonómicamente las levaduras pertenecientes al género *Candida* se ordenan de la siguiente manera: Reino: *Fungi*, División: *Ascomycota*, Clase: *Ascomycetes*, Orden: *Saccharomycetales*, Familia: *Saccharomycetaceae*. El género *Candida* ha pasado por múltiples cambios en la clasificación; siendo la más aceptada la de Lodder, revisada por Kreger-Van Rij (1984) (Noriega y

cols., 2008; Bedout y cols., 2010; Brooks y cols., 2011; Demesa y cols., 2011).

El género *Candida* contiene aproximadamente 200 especies, cifra que sigue aumentando gracias a los avances tecnológicos que afectan la taxonomía existente y ayudan al descubrimiento de nuevas especies. No obstante, menos de 15 especies han sido implicadas en las infecciones clínicas, algunas con más frecuencias que otras, entre ellas: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei* se reportan como las aisladas con mayor reiteración (Tabla 1) (Noriega y cols., 2008; Bedout y cols., 2010; Brooks y cols., 2011; Demesa y cols., 2011).

Microbiología de las Especies de *Candida*

Las especies de *Candida* suelen presentarse como células ovales de 2 a 5 micrómetros con paredes finas denominadas levaduras, que se caracterizan por ser microorganismos unicelulares que carecen de clorofila, y por lo tanto, son heterótrofas, que viven a expensas de otros seres vivos o sobre materia orgánica muerta (Pardi y Cardozo, 2002; Guillen, P., 2005; Brooks y cols., 2011).

Estas levaduras son hongos dimorfos, que pueden encontrarse en dos estados morfológicos y reproducirse de forma sexual o asexual. En la fase de reproducción sexual, forman ascos y ascosporas; en la fase de reproducción asexual realizan un proceso específico de división celular conocido como gemación. Este proceso de mitosis implica la producción de nuevo material celular proveniente de la superficie de la blastospora denominado blastoconidias y pseudohifas (Pardi y cols., 2002; Guillen, 2005; Brooks y cols., 2011).

Las blastoconidias constituyen el fenotipo para la extensión, diseminación y transmisión de la levadura. Por otro lado, las pseudohifas son células alargadas de levadura que permanecen unidas entre sí, presentando zonas

Tabla 1. Especies de *Candida* Implicadas en Infecciones Invasoras y Frecuencia de las Especies más Comunes.

Frecuencia de las especies de <i>Candida</i>	Especies de <i>Candida</i>	
Especies más comunes 2-70%	<i>C. albicans</i> (37-70%) <i>C. parapsilosis</i> (20-30%) <i>C. glabrata</i> (15-25%) <i>C. tropicalis</i> (7-25%) <i>C. krusei</i> (2-4%)	
Especies menos frecuentes 0,1-6,6%	<i>C. rugosa</i> <i>C. kefir</i> (menos de 1%) <i>C. guilliermondii</i> (0,6-6,6%) <i>C. lusitaniae</i> (menos de 1%) <i>C. sake</i> <i>C. metapsilosis</i> <i>C. inconspicua</i> <i>C. zeylanoides</i>	<i>C. pelliculosa</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. novogensis</i> <i>C. famata</i> <i>C. orthopsilosis</i> <i>C. lipolytica</i>
Especies raras menos de 0,1%	<i>C. chiropterorum</i> <i>C. fabianii</i> <i>C. haemulonii</i> <i>C. nivariensis</i> <i>C. pararugosa</i> <i>C. pintolopesii</i>	<i>C. intermedia</i> <i>C. valida</i> <i>C. lambica</i> <i>C. magnoliae</i> <i>C. eremophila</i> <i>C. catenulata</i>

Fuente: Bedout y cols., 2010

de estrechez, este fenotipo tiene capacidad invasora tisular. También, en esta fase de reproducción se forman clamidoconidias, las cuales son esporas asexuales bien diferenciadas, redondas, grandes, de doble pared o pared gruesa que constituyen órganos de resistencia. Estas se originan a partir del engrosamiento de las pseudohifas (Pardi y cols., 2002; Guillen, 2005; Brooks y cols., 2011).

La apariencia microscópica de todas las especies de *Candida* es similar; pero en algunas ocasiones la forma de las blastosporas puede variar de ovoide a elongada o esférica. Crecen bien en los medios de cultivos convencionales. Las colonias son en su mayoría de crecimiento rápido, circulares, lisas, blancas o cremosas, pastosas y blandas, de bordes precisos, centro ligeramente prominente, con olor a levadura. Además, asimilan y fermentan azúcares (Pardi y cols., 2002; Arenas, 2003; Guillen, 2005; Brooks y cols., 2011; García y cols., 2013).

Factores Clínicos de la Candidemia por Especies de *Candida*

Estudios epidemiológicos han demostrado un aumento importante de las infecciones hospitalarias; las especies de *Candida* juegan un papel cada vez más relevante. Estas levaduras se encuentran implicadas en más del 10% de las septicemias y provocan una elevada mortalidad en individuos inmunosuprimidos. Estudios clínicos han demostrado que cualquier modificación en el estado inmunológico del hospedero puede facilitar la proliferación endógena de *Candida*. En consecuencia, dependiendo del alcance de la inmunodeficiencia, pueden provocar desde enfermedades localizadas benignas hasta invasiones sistémicas que en ocasiones son letales. Estos son denominados factores de riesgo intrínsecos debido a que son condiciones fisiopatológicas clínicas del individuo que incrementan el riesgo de padecer una candidemia. También existen los factores de riesgo extrínsecos que son todos aquellos procedimientos invasivos de diagnóstico

o terapéutico a los que el individuo haya sido o este siendo sometido en su estancia hospitalaria en la UCI (Cantón, Viudes y Péman 2001; Del Palacio, Alhambra y Cuetara 2006; Pooli y cols., 2006; Noriega y cols., 2008; Demesa y cols., 2011; Akeme y cols., 2012; Cornistein y cols., 2012; Zárate y cols., 2012).

La mayoría de los factores de riesgo para la adquisición de candidemia son muy comunes en todos los individuos hospitalizados, siendo difícil determinar el grupo con mayor riesgo para desarrollar este tipo de infección. Algunos de estos factores actúan produciendo inmunosupresión tales como: neutropenia, malnutrición, quimioterapia, radioterapia. Otros facilitan la ruta de la infección como son: uso de catéter venoso central, nutrición parenteral total, quemaduras y colonización previa. Sin embargo, lo más frecuente es que exista una combinación de varios factores; tal es el caso del uso de antibióticos de amplio espectro ya que estos pueden inducir la proliferación de hongos en el tracto gastrointestinal. Además, por translocación pueden pasar directamente a la sangre a través del tubo digestivo (Cantón y cols., 2001; Del Palacio y cols., 2006; Pooli y cols., 2006; Noriega y cols., 2008; Demesa y cols., 2011; Akeme y cols., 2012; Cornistein y cols., 2012; Zárate y cols., 2012).

Las condiciones predisponentes más importantes para desarrollar Candidemia son la neutropenia, los defectos en la inmunidad celular y la alteración de la microbiota habitual. Mediante un análisis multifactorial teniendo en consideración la enfermedad de base, se han identificado como factores de riesgo independientes: la colonización previa y el uso de antibióticos de amplio espectro, ya que los antimicrobianos alteran la microbiota habitual favoreciendo el desarrollo de las levaduras en el tracto digestivo. También actúan como factores predisponentes: el uso de esteroides por disminuir la respuesta linfocitaria, la presencia de catéter venoso central, la disfunción renal, la nutrición parenteral, la ventilación mecánica y el tiempo de hospitalización (Tabla 2) (Cantón y cols., 2001; Del

Tabla 2. Factores Clínicos de la Candidemia por Especies de *Candida*

Factores Clínicos de la Candidemia
<ul style="list-style-type: none">• Neutropenia• Estancia prolongada en UCI (mayor a 3 días)• Antibióticos de amplio espectro• Hemodiálisis• Catéteres venosos centrales• Gravedad de la enfermedad de base• Nutrición parenteral total• Perforación gastrointestinal o cirugía• Esteroides y otros inmunosupresores• Ventilación mecánica• Colonización por <i>Candida</i> sp.

Fuente: Cantón y cols., 2001; Del Palacio y cols., 2006; Pooli y cols., 2006; Noriega y cols., 2008; Demesa y cols., 2011; Akeme y cols., 2012; Cornistein y cols., 2012; Zárate y cols., 2012.

Palacio y cols., 2006; Pooli y cols., 2006; Noriega y cols., 2008; Demesa y cols., 2011; Akeme y cols., 2012; Cornistein y cols., 2012; Zárate y cols., 2012).

Las características innatas del recién nacido lo predisponen a contraer infecciones sistémicas por *Candida* debido a la inmadurez de su sistema inmunológico (disfunción de células T y neutrófilos). En este grupo de recién nacidos específicamente, además de los factores de riesgo ya mencionados, se encuentran: la prematuridad, estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), el bajo peso al nacer, uso de antibióticos de amplio espectro, número de procedimientos invasivos, la hiperalimentación parenteral, la administración de esteroides y la presencia de catéter venoso central. Tales factores son considerados favorecedores del desarrollo de infecciones sistémicas por levaduras en el neonato (Tabla 3) (Cantón y cols., 2001; Pooli y cols., 2006; Noriega y cols., 2008; Demesa y cols., 2011; Akeme y cols., 2012; Cornistein y cols., 2012; Zárate y cols., 2012).

Reservorio y Mecanismos de Transmisión

El género *Candida* forma parte de la microbiota habitual de la piel, de las faneras, de las mucosas del tracto digestivo y genitourinario del ser humano, encontrándose así mismo en animales, plantas, objetos inanimados y medio ambiente. Pese a que en los últimos años se ha incrementado la frecuencia de aislamientos de especies clínicamente relevantes, como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. albicans* sigue siendo la principal responsable de las infecciones invasoras. Para evitarlas el organismo cuenta con mecanismos defensivos, de los cuales el más importante es la barrera mucocutánea. Pero, si por cualquier circunstancia esta barrera se altera y los hongos penetran en la piel o la sangre, los leucocitos polimorfonucleares son los encargados de destruirlos. Los factores

Tabla 3. Factores Clínicos de la Candidemia en Recién Nacidos por Especies de *Candida*

Factores Clínicos de la Candidemia en Recién Nacidos
<ul style="list-style-type: none">• Neutropenia• Edad gestacional• Bajo peso al nacer (< 2500 g)• Estancia prolongada en UCIN (mayor a 3 días)• Uso de antibióticos de amplio espectro• Uso de catéteres venosos centrales• Nutrición parenteral total• Uso de esteroides y otros inmunosupresores• Ventilación mecánica prolongada• Colonización previa por <i>Candida</i> sp.• Traumatismos de piel, vasos sanguíneos, durante el parto• Procedimientos quirúrgicos

Fuente: Cantón y cols., 2001; Del Palacio y cols., 2006; Pooli y cols., 2006; Noriega y cols., 2008; Demesa y cols., 2011; Akeme y cols., 2012; Cornistein y cols., 2012; Zárate y cols., 2012.

responsables de las alteraciones de las citadas defensas naturales pueden derivarse de la propia situación del individuo, como las enfermedades que condicionan alteraciones inmunológicas graves o del tratamiento (Cantón y cols., 2001; Péman y cols., 2002; Galván y Mariscal 2006; Bedout y cols., 2010 y Demesa y cols., 2011).

Mayormente, la infección por *Candida* sp. es de origen endógeno, es decir, causada por levaduras integrantes de la microbiota autóctona del individuo. En tales circunstancias, el tracto digestivo constituye la principal puerta de entrada del microorganismo a la sangre. En los individuos neutropénicos se producen lesiones de la mucosa digestiva que favorecen el paso de *Candida* sp. de la luz intestinal al torrente sanguíneo. Esto se relaciona con la pérdida del balance de la microbiota habitual con el compromiso de las defensas inmunológicas ya que cuando aumenta la población de levaduras ocurre sobrecolonización e invasión. En los individuos no neutropénicos la invasión sanguínea es precedida por la colonización del tracto digestivo y posterior traslocación del hongo a través de la pared intestinal. En cualquier caso, la colonización del tracto digestivo condiciona en gran medida el desarrollo de candidemia (Cantón y cols., 2001; Péman y cols., 2002; Galván y cols., 2006; Bedout y cols., 2010 y Demesa y cols., 2011).

En otras ocasiones, el origen de la infección es exógeno, tras colonización de catéteres y dispositivos intravasculares, o debido a la transmisión cruzada (horizontal) por las manos del personal de salud que labora y personal de visita. Esto se debe a que estas levaduras pueden permanecer hasta 45 min en las manos del personal que no cumple con las medidas de prevención como lavado de manos. Como fuentes exógenas fácilmente contaminadas por especies de *Candida* se han identificado las bombas de vacío utilizadas en la preparación de soluciones para la nutrición parenteral, las propias soluciones nutritivas, las superficies de mesas y mesones, donde estas

levaduras son capaces de sobrevivir (Cantón y cols., 2001; Péman y cols., 2002; Galván y cols., 2006; Bedout y cols., 2010 y Demesa y cols., 2011).

En los recién nacidos se han descrito dos vías de transmisión para adquirir infecciones sistémicas por especies de *Candida* además de las descritas anteriormente. Específicamente, la transmisión vertical por el contacto con las secreciones maternas durante el parto y la transmisión horizontal dentro del hospital. La adquisición de *Candida* sp. al nacer, a partir de la microbiota vaginal, ocasiona en general, infección mucocutánea aunque también se ha descrito la forma diseminada. Esto se debe a que en algún momento el recién nacido durante el parto, puede sufrir laceraciones que rompan la barrera natural debido a que, el grupo de recién nacidos especialmente los pretérmino, tienen la piel y mucosas muy delgadas y frágiles de manera que esto permite la entrada al hongo. La infección de este tipo en los primeros días de vida se considera secundaria a la colonización al momento del nacimiento o a un contacto íntimo con la madre colonizada, en especial la alimentación a partir del seno materno. La transmisión horizontal en la UCIN, se realiza por las manos contaminadas del personal y, con menor frecuencia, de infusiones contaminadas o fómites, dispositivos médicos como catéteres, válvulas cardiacas y respiratorias entre otras (Cantón y cols., 2001; Péman y cols., 2002; Galván y cols., 2006; Beodout y cols., 2010 y Demesa y cols., 2011).

Candidemia por Especies de *Candida* en Recién Nacidos de Pretérmino y de Término

En los últimos años, la incidencia de candidemia en las UCIN ha experimentado un considerable aumento, llegando a ser una importante causa de morbilidad y mortalidad neonatal. Las infecciones sistémicas por *Candida* sp. afecta entre 4-15% de los recién nacidos de pretérmino y de 3 - 7% de los recién nacidos a término. Específicamente, debido a los factores

de riesgo que incluyen la inmunodeficiencia propia del neonato, además de la provocada por la patología manifestada, los tratamientos médicos, la instrumentación y los procedimientos invasivos realizados durante su hospitalización. Estos factores de riesgo se presentan en el 70-80% de los casos de las infecciones en los recién nacidos prematuros, por lo que la prematuridad se considera *per se* un factor de riesgo principal (Pooli y cols., 2006; Noriega y cols., 2008; Demesa y cols., 2011; Akeme y cols., 2012; Cornistein y cols., 2012; Zárata y cols., 2012).

En el recién nacido a término la epidermis y la dermis se encuentran bien desarrolladas, con fibras de colágeno pequeñas y fibras elásticas inmaduras; las características funcionales como la permeabilidad, la termorregulación, resistencia mecánica y protección varía mucho durante las dos primeras semanas. También existe un asociado a candidemia como es la presencia de malformaciones congénitas, y por ende, una estancia prolongada además de los procedimientos invasivos a los que son sometidos durante la hospitalización. Específicamente, la candidemia en estos individuos está relacionada al desarrollo de técnicas cada vez más agresivas para tratar de aumentar la supervivencia del neonato susceptible (Pooli y cols., 2006; Noriega y cols., 2008; Demesa y cols., 2011; Akeme y cols., 2012; Cornistein y cols., 2012; Zárata y cols., 2012).

Diagnóstico de la Candidemia por Especies de *Candida*

El diagnóstico de la candidemia, consiste en un procedimiento realizado a través de varias etapas que podrían categorizarse como: pre-analítica, analítica y post-analítica. Con la finalidad de obtener una identificación correcta de las diferentes especies de levaduras pertenecientes al género *Candida* aisladas a partir de muestras de sangre venosa o arterial. Este proceso determina el diagnóstico etiológico definitivo y permite predecir el potencial patógeno de ciertas especies, lo cual ayuda y orienta a la selección

de las terapias antifúngicas más adecuadas para el individuo (Forbes, Sahn y Weissfeld, 2004; Mendoza, 2005; Linares y Solís, 2007).

La primera etapa, denominada pre-analítica consiste en realizar la anamnesis del enfermo y la recolección de la muestra. En tal sentido, la anamnesis se elabora con los aspectos clínicos y epidemiológicos del enfermo tales como: identificación, edad, género, número de historia, ubicación y factores predisponentes. Específicamente, los factores predisponentes están representados por la administración de antibiótico de amplio espectro, nutrición parenteral, implantación de dispositivos médico-quirúrgicos y tiempo de hospitalización. La muestra de sangre venosa o arterial por punción, bajo condiciones asépticas, se coloca en un frasco contentivo de 4,5 mL de Medio Infusión Cerebro Corazón (BHI). Posteriormente, se identifican las muestras con el nombre del individuo, número de historia, fecha y hora de la toma de muestra. Estas se incuban a 28°C durante 48 horas (Forbes y cols., 2004; Mendoza, 2005; Linares y Solís, 2007).

La segunda etapa llamada, etapa analítica, consta del cultivo y subcultivo de la muestra, aislamiento e identificación de las levaduras. Los subcultivos se realizan a los 3, 5 y 7 días a partir de la muestra recolectada por medio de la siembra en los diferentes medios de cultivos para la obtención del aislamiento de las diferentes levaduras. Los medios de cultivos más utilizados son: Agar Sabouraud con o sin antibiótico, Agar Lactrimel, Agar Cerebro Corazón y Agar Extracto de Malta. Ante la sospecha de colonias sugestivas, en primer lugar, se realiza la observación microscópica directa. Esta consiste en realizar un examen directo a las colonias, tomando una porción de la misma con ayuda de un asa en aro, y se coloca entre lámina y laminilla, con una gota de azul Cotton de lactofenol para observar las características microscópicas. La lámina preparada se observa con ayuda de un microscopio óptico y objetivos secos, con la finalidad de buscar blastoconidias (Forbes y cols., 2004; Mendoza, 2005; Linares y cols., 2007).

El aislamiento e identificación de estas levaduras es un proceso integrado por una serie de pruebas fisiológicas y bioquímicas que son necesarias para determinar el género y la especie de la(s) levadura(s) aislada(s) de la muestra analizada. Se puede llevar a cabo atendiendo criterios morfológicos, bioquímicos e inmunológicos (Guillen, 2005; Guevara, Urcia y Carrasquero 2007; Péman, Mazuelos y Calvo 2007; Dolande, Reviankina, Paninzo y Ferrara 2009).

Los criterios morfológicos, pueden ser a su vez, macro o microscópicos. Los criterios macroscópicos se refieren al aspecto de las colonias que presentan las levaduras al crecer en los diferentes medios de cultivos. La mayoría de los organismos levaduriformes crecen fácilmente en medios de cultivo utilizados rutinariamente en el laboratorio de Microbiología (Agar Sangre, Agar Chocolate, etc.). Sin embargo, el Agar Sabouraud Dextrosa (ASD), con o sin antibióticos añadidos, es el medio de aislamiento por excelencia para la identificación de levaduras. En el medio ASD el aspecto de las colonias de levaduras suelen ser de color blanco cremoso, completas, ligeramente convexas o planas, de consistencia cremosa, brillante, opaca o mate, lisa o rugosa, con olor dulzón agradable, volviéndose más pastosa a medida que envejecen. El tamaño de las colonias puede variar entre 3 y 7 mm y en general son de crecimiento relativamente rápido (24 a 72 horas) (Arenas, 2003; Guillen, 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

Con respecto a los criterios microscópicos, ciertas características son muy útiles para la identificación de algunas especies de levaduras, se basan en la forma, tamaño y reproducción de las mismas. Las más utilizadas en la práctica son las siguientes: 1) producción de tubo germinal o filamentación en suero, 2) producción de clamidoconidias, 3) disposición de las blastoconidias y la formación de pseudomicelio o prueba de filamentación en Agar Harina de Maíz (Método de Dalmau) (Arenas, 2003; Guillen, 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

El tubo germinal es una extensión filamentososa de la levadura, sin estrechamiento en su origen, cuyo ancho suele ser la mitad de la célula progenitora y su longitud tres o cuatro veces mayor que la célula madre. Sólo *C. albicans* es capaz de producir verdaderos tubos germinales; sin embargo, otras especies como *C. tropicalis* pueden producir pseudohifas precoces de aspecto similar a los tubos germinales pero con una zona de constricción adyacente a la célula madre, por lo que esta prueba es útil para diferenciar *C. albicans* del resto de las especies de *Candida*, aunque no está exenta de falsos negativos. Esta prueba consiste en colocar una pequeña porción de una colonia obtenida de un cultivo de 24 horas en 0,5 mL, de suero e incubar a 37°C por 2 horas y posteriormente se observa al microscopio (Arenas, 2003; Guillen, 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

Las clamidoconidias son formas de resistencia, redondas u ovals, de 6-12 µm de diámetro y pared gruesa, con aspecto de esporas laterales o terminales. Su producción es característica y diagnóstica de *C. albicans*. Para obtener esta estructura de resistencia es necesario utilizar el medio de Bilis Agar y/o Agar Harina de Maíz, colocando en el mismo una pequeña porción de la colonia de levadura, incubando a 28°C por 24-48 horas (Arenas, 2003; Guillen, 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

El método de Dalmau, permiten la disposición de las blastoconidias y formación de pseudomicelio. Este consiste en sembrar una colonia en el medio de Agar Harina de Maíz, haciendo tres cortes paralelos en la superficie del agar (separados por 0,5 mm) y un corte perpendicular en la parte media de estas, manteniendo el asa en un ángulo aproximado de 45°. Luego se coloca encima una laminilla o cubre objeto para reducir la tensión superficial y crear un ambiente de anaerobiosis y así aumentar la formación de pseudohifas y blastoconidias; posteriormente se incuba a 28°C por 24 a 48 horas y luego se observa en el microscopio la morfología característica

para cada especie (Arenas, 2003; Guillen, 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

La filamentación es un proceso de fructificación que hacen ciertas levaduras para la producción de hifas, blastosporas y algunas otras estructuras filiformes, arquetípicas para cada especie. Si se observan pseudohifas ramificadas con blastoconidias de tamaño regular, redondas y gemantes dispuestas en acúmulos o racimos que pueden o no presentar clamidoconidias, se identifican como *C. albicans*. Si se observan blastoconidias pequeñas, ovaladas de paredes lisas y finas con ausencia de pseudohifas, se identifican como *C. glabrata*. Si se observan pseudohifas ramificadas con blastoconidias semicurvas dispuestas a lo largo de la pseudohifa se identifican como *C. parapsilosis*. Mientras que, si se observan pseudohifas ramificadas con blastoconidias de tamaño regular redondas u ovaladas únicas, distribuidas espaciosamente a lo largo de la pseudohifa, se identifican como *C. tropicalis*. Por último, si se observan pseudohifas largas, ramificadas ligeramente gruesas con blastoconidias alargadas de tamaño mediano, agrupados a intervalos regulares, dispuestos como troncos cruzados, se comprueba la presencia de *C. krusei* (Dolande y cols., 2007).

Los criterios bioquímicos pueden ser enzimáticos o convencionales. Los criterios bioquímicos enzimáticos se basan en medios cromogénicos, los cuales están diseñados para el aislamiento e identificación de algunas especies del género *Candida* tras su incubación a 30-37 °C durante 24 a 48 horas. El fundamento de los mismos se basa en la detección de determinadas actividades enzimáticas por parte de las levaduras mediante la hidrólisis específica de un sustrato cromogénico en presencia de un indicador de la enzima. Una de las principales ventajas de estos medios es diferenciar fácilmente los cultivos mixtos. Estos medios pueden ser utilizados como medios de aislamientos primarios o con fines de identificación, después del aislamiento de los organismos levaduriformes en los medios convencionales. El medio cromogénico más utilizado es CHROMagar *Candida*®, descrito por

Odds y Bernaerts en 1994 para identificar las especies clínicamente importantes del género *Candida*. Permite diferenciar *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* en función de los colores que desarrollan en este medio. CHROMagar Candida® Oxoid (peptona 10g/L, glucosa 20g/L, cromógeno 2g/L, agar 15 g/L) es un medio de cultivo cromogénico implementado para detectar colonias de levaduras pertenecientes al género *Candida* por medio del color que estas desarrollan. El fundamento se basa en la detección de actividades enzimáticas de las levaduras, mediante la hidrólisis específica de un sustrato cromogénico en presencia de un indicador (Mendoza, 2005; Dolande y cols., 2007; Linares y Solís, 2007).

La siembra se realiza según las técnicas tradicionales y las placas se incuban a 30-37 °C durante 48 h para que las levaduras desarrollen completamente el color. Al cabo de este tiempo, las colonias de *C. albicans* son lisas y de color verde esmeralda, a diferencia de *C. dubliniensis* que desarrolla un color verde oscuro y que, además, es incapaz de crecer a 45°C. *C. tropicalis* produce colonias azul oscuro con un halo púrpura-marrón en el agar que la rodea. *C. krusei* forma colonias rugosas con el centro rosado y el borde blanco. *C. glabrata* manifiesta un color violeta morado. *C. parapsilosis* origina colonias marrón claro lisas y convexas. Las demás especies desarrollan colores y tonalidades diversas que no permiten su identificación por este medio (Arenas, 2003; Guillen, 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

Existen pruebas bioquímicas convencionales, como el Auxonograma basadas en métodos de asimilación de nutrientes (azúcares o carbohidratos), y el mismo se fundamenta en la propiedad que tienen las levaduras de utilizar azúcares como fuente de carbono en condiciones de aerobiosis. Los azúcares utilizados son: glucosa, maltosa, sacarosa, inositol, lactosa, celobiosa, rafinosa, melibiosa, eritritol, ramnosa, galactosa, dulcitol, xilosa y trehalosa. Se considera la prueba de asimilación positiva si hay crecimiento

de la levadura alrededor del disco impregnado del carbohidrato en estudio y es negativa si no hay crecimiento. El medio basal sólido utilizado esta exento de azúcares y alcoholes. El Zimograma es otra prueba bioquímica convencional que se basa en la fermentación de azúcares; se fundamenta en la propiedad que tienen las levaduras de utilizar los azúcares en anaerobiosis, lo cual se evidencia por la producción de gas. Los azúcares más utilizados son: glucosa, maltosa, sacarosa, galactosa, trehalosa y lactosa al 2% y rafinosa al 4%. Otra prueba es la asimilación de Nitratos (KNO_3), se fundamenta en la capacidad que tiene algunas levaduras de utilizar nitratos como única fuente de nitrógeno (Arenas, R., 2003; Guillen, P., 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

La resistencia al actidione o cicloheximida, prueba en la cual se evalúa el crecimiento en Agar Mycosel® (Medio selectivo suplementado con cicloheximida o actidione) fundamental para la diferenciación entre *C. albicans* y *Candida no albicans*. La mayoría de las especies de *Candida no albicans* son sensibles al actidione por lo que no crecen en este medio; son pocas las resistentes a dicho antifúngico y la especie más importante resistente al mismo es *C. albicans*. Además, existen otras pruebas que permiten diferenciar de manera fenotípica las diferentes especies, como la prueba de termotolerancia, esta se basa en la capacidad que tienen algunas levaduras de crecer a altas temperaturas. Consiste en incubar las colonias de levaduras a temperatura de 42 a 45°C. La mayoría de las especies de *Candida no albicans* no crecen a temperaturas mayores de 37°C. Es utilizada como prueba clave en la diferenciación presuntiva entre *C. albicans* (positivo) y *C. dubliniensis* (negativo) (Arenas, 2003; Guillen, 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

En la actualidad se han comercializado diversos métodos semiautomáticos y automáticos de asimilación de nutrientes que simplifican tanto su uso como su interpretación. Los sistemas de identificación semiautomatizados mayormente utilizados se basan en paneles o galerías

que contienen los nutrientes. En cuanto a los criterios inmunológicos, permiten la rápida identificación de aislamientos de *C. albicans* y *C. krusei*, mediante aglutinación de partículas de látex, usando anticuerpos monoclonales específicos para ambas especies (Arenas, 2003; Guillen, 2005; Guevara y cols., 2007; Péman y cols., 2007; Dolande y cols., 2009).

En la última etapa del proceso del diagnóstico de la candidemia por *Candida* sp. se realiza la verificación, análisis e interpretación de los resultados obtenidos. El aislamiento de las especies de *Candida* en sangre o en cualquier otro líquido estéril está justificado y no debe considerarse en ningún momento como contaminación por lo que se requiere la identificación de la especie causal. Su identificación resulta esencial en el laboratorio ya que orienta las decisiones terapéuticas, permite realizar mapas epidemiológicos así como establecer medidas preventivas frente a brotes intrahospitalarios (Pinoni y cols., 2007; Brooks y cols., 2011; García y cols., 2013).

Fenotipos de Resistencia de las Especies de Candida

Las infecciones por levaduras del género *Candida* son cada vez más prevalentes en individuos hospitalizados, especialmente aquellos inmunocomprometidos, quienes forman los grupos de mayor riesgo. Hoy en día, es un problema latente de salud pública, debido sobre todo, al manejo incontrolable de medicamentos que son causa de una respuesta inadecuada y, por ende, de las complicaciones originadas. En los últimos años ha aumentado la falla al tratamiento con antimicóticos debido al surgimiento de levaduras resistentes. Esto en parte es debido a la aparición de nuevas especies patógenas, a la prescripción irracional de antimicóticos como profilaxis y al aumento de las dosis terapéuticas (Gómez y cols., 2010; Gutiérrez y cols., 2012).

La resistencia de *Candida* sp. a los antifúngicos representa un reto terapéutico que deja un menor número de posibilidades para el tratamiento de estas infecciones, que se caracterizan, a su vez, por una alta morbimortalidad. La resistencia antifúngica es un cambio de sensibilidad o susceptibilidad al antimicótico que puede medirse, *in vitro*, por métodos de laboratorio apropiados. Existen dos tipos generales de resistencia: la intrínseca y la adquirida, que induce la levadura cuando coexiste con el antifúngico. La resistencia puede ser estable si la cepa mantiene un fenotipo resistente cuando crece sin antimicótico, es decir, es una cepa genéticamente estable. También puede ser reversible o transitoria cuando la cepa pierde su fenotipo al crecer sin el antimicótico; es decir, es una cepa fenotípicamente resistente pero genotípicamente susceptible. Esto último puede deberse a alteraciones en la expresión genética o en la organización de la cromatina y se cree que surge después de la exposición a bajas concentraciones de azoles (Gómez y cols., 2010; Gutiérrez y cols., 2012).

Se ha descrito otro tipo de resistencia, llamada heterogénea. Los investigadores explican que en una misma cepa puede haber colonias resistentes y sensibles a un mismo antimicótico. También, se ha descrito la expresión "resistencia homogénea" cuando todas las colonias de una cepa son por completo sensibles o resistentes a un mismo antimicótico; incluso la resistencia también puede ser intrínseca o extrínseca. Otro fenómeno es el de la resistencia cruzada positiva, cuando una cepa es resistente a más de un antimicótico mediada por el mismo factor genético y la resistencia cruzada negativa, cuando un factor regula a un antimicótico pero al mismo tiempo incrementa la sensibilidad a otro (Gómez y cols., 2010; Gutiérrez y cols., 2012).

El surgimiento de los azoles, específicamente el fluconazol, ha permitido un uso más generalizado debido a las ventajas farmacocinéticas y a la disponibilidad en relación con su posología. Sin embargo, como consecuencia del uso extensivo se ha desarrollado en *Candida* sp. el riesgo

potencial de resistencia. En la actualidad, la resistencia informada al fluconazol es cercana al 3% en el caso de *C. albicans*, con variaciones locales y regionales muy notorias. En los últimos años se ha observado un incremento significativo en la resistencia reportada en las especies de *Candida* no *albicans* la cual supera el 10%, sobre todo *C. krusei* y *C. glabrata*, ya que estas especies están relacionadas con el uso sistemático de pautas profilácticas con azoles. Esto se debe a que a partir de la introducción de fluconazol se originó una presión selectiva a través del uso de este agente para tratamientos o profilaxis que generó selección de microorganismos resistentes. Se han determinado cambios en la ecología de la microbiota intrahospitalaria en varios estudios que demuestran que tras el uso de fluconazol se incrementa la colonización por estas especies. En algunas series de casos en individuos neutropénicos se ha documentado la presencia de infecciones por *C. krusei* que se ha asociado con la exposición previa a fluconazol, la neutropenia severa y el antecedente de leucemia aguda. En el caso de *C. glabrata*, el uso previo de Anfotericina B, antibióticos de amplio espectro, el catéter venoso se han asociado como facilitadores de la colonización e infección por este microorganismo (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, C. 2009; Gómez y cols., 2010; Porte, y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Los últimos datos epidemiológicos disponibles indican que la susceptibilidad de las especies de *Candida* a los antifúngicos no ha variado. *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* constituyen aproximadamente el 78% de los aislados, estas suelen ser muy sensibles a fluconazol, con unas tasas de resistencias para estas tres especies de 3%. Sin embargo, estos índices han aumentado con el paso de los años. Por el contrario, *C. glabrata* muestra una tasa de resistencia superior al 10% de los aislados en hemocultivos. *C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol, por lo tanto, la terapia profiláctica con fluconazol se hace poco ventajosa. Por su parte, *C. lusitanae* y *C. guilliermondii* presentan la capacidad de desarrollar

resistencia a Anfotericina B (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, C. 2009; Gómez y cols., 2010; Porte, y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

En Europa, específicamente en España, Flores y cols., (2009), reportaron 4,1% de tasa de resistencia a fluconazol, mientras que en el mismo país, Rodríguez y cols., en el 2011, reportaron 11% de resistencia a dicho antifúngico. En Australia, Blyth y cols., en el 2009 los resultados de las pruebas de susceptibilidad a fluconazol demostraron una sensibilidad de 83%. Mientras que Goel y cols., en India, en ese mismo año, estudios demostraron una tasa de resistencia de 11% a dicho antifúngico. En Latinoamérica, en Colombia Zuluaga y cols., (2010) reportaron 9,8% de cepas de *Candida* sp. resistente a fluconazol. Mientras que Bedout y cols., 2010 en este mismo país, reportaron tasas de resistencia de 9,5%. Sin embargo, las tasas de resistencia pueden ser diferentes en cada país y el riesgo de infección por cepas de *Candida* sp. resistentes al fluconazol puede aumentar en individuos que han sido tratados con este fármaco de forma profiláctica. Por este motivo, determinar la frecuencia, y demostrar el perfil de resistencia de las diferentes especies es muy importante para poder establecer un protocolo de tratamiento empírico y valorar el papel de los nuevos agentes antifúngicos.

Bases Legales

Las bases legales de una investigación se refieren a las leyes, reglamentos, normas y decretos que establecen el fundamento jurídico sobre el cual se sustenta. Por lo tanto, esta investigación se fundamentó con los aspectos éticos de la Declaración de Helsinki. Entre estos, se consideraron el respeto por el individuo, el derecho a tomar decisiones y a la participación en la investigación al inicio y durante el transcurso del estudio (Declaración de Helsinki, 2008). Por tal motivo fue conveniente solicitar el consentimiento informado para un familiar cercano (cuando el participante es incompetente),

autorizara la participación en el estudio. En el consentimiento informado, se describió de manera detallada el procedimiento del estudio en el enfermo, informando sobre la ausencia de riesgos y los beneficios que proporcionará la participación.

En esta Declaración se consideró que el deber del investigador es solamente hacia el enfermo o el voluntario. Por lo tanto, el bienestar del enfermo está sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad. De esta manera, las consideraciones éticas surgen del análisis previo de las leyes y de las regulaciones relacionadas con la investigación en humanos.

En la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela aprobada en el año 2000, se consideraron algunos tópicos relacionados con la investigación en el área de la Ciencia, asociada a la salud. Específicamente, se subrayó la obligatoriedad del cumplimiento de los principios éticos y legales. Al respecto, se mencionó lo siguiente:

El Estado reconocerá el interés público de la ciencia, la tecnología, el conocimiento, la innovación y sus aplicaciones y los servicios de información necesarios por ser instrumentos fundamentales para el desarrollo económico, social y político del país, así como para la seguridad y soberanía nacional. Para el fomento y desarrollo de esas actividades, el Estado destinará recursos suficientes y creará el sistema nacional de ciencia y tecnología de acuerdo con la ley. El sector privado deberá aportar recursos para las mismas. El Estado garantizará el cumplimiento de los principios éticos y legales que deben regir las actividades de investigación científica, humanística y tecnológica. La ley determinará los modos y medios para dar cumplimiento a esta garantía (p.21).

Por otro lado, la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, también hace referencia a la producción de bienes para la salud en las universidades y centros de investigación. Además, resalta la importancia de la formación de personas capacitadas para el desarrollo de la misma. Al respecto, indicó lo siguiente:

El financiamiento del sistema público nacional de salud es obligación del Estado, que integrará los recursos fiscales, las cotizaciones obligatorias de la seguridad social y cualquier otra fuente de financiamiento que determine la ley. El Estado garantizará un

presupuesto para la salud que permita cumplir con los objetivos de la política sanitaria. En coordinación con las universidades y los centros de investigación, se promoverá y desarrollará una política nacional de formación de profesionales, técnicos y técnicas y una industria nacional de producción de insumos para la salud. El Estado regulará las instituciones públicas y privadas de salud (p. 99).

Las consideraciones anteriores, derivas de la Declaración de Helsinki y de la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, enmarcan los aspectos legales tomados en cuenta para la realización de la investigación sobre la asociación entre la candidemia por especies de *Candida*, la edad gestacional y los factores clínico-epidemiológicos en recién nacidos de alto riesgo del I.A.H.U.L.A. En tal sentido, estas bases legales subrayaron qué parte de la justificación de este proyecto estuvo relacionado con el bien propiciado a los recién nacidos ingresados en el estudio y no meramente por los aportes a la ciencia.

Definición de Términos

Candidemia

Es la presencia de células micóticas del género *Candida* sp. en el torrente sanguíneo. Es evidenciada mediante el aislamiento del agente micótico en el hemocultivo (Mesa y cols., 2005; Niz y cols., 2008; Bedout y cols., 2010; Zárate y cols., 2012).

Género

Está distribuido en dos categorías: femenino y masculino. Esta clasificación permite diferenciar aspectos relacionados con el crecimiento y desarrollo del niño. También, facilita la interpretación de estudios de vigilancia epidemiológica en todas las edades (Méndez y Méndez, 1986).

Fenotipos de Resistencia a los Antifúngicos

Los fenotipos de resistencia están representados por los patrones de susceptibilidad a los antifúngicos de una cepa micótica. Pueden ser naturales o adquiridos, debido a la presión selectiva generada por el uso indiscriminado de estas drogas. Se pueden detectar a través de los ensayos *in vitro* de los diferentes grupos de antifúngicos (Gómez y cols., 2010; Gutiérrez y cols., 2012).

Auxonograma de Especies de Candida

Es una prueba que se registra gráficamente a través de una señal. Caracterizada por el halo de crecimiento visible macroscópicamente. Evalúa el crecimiento *in vitro* de microorganismos con ciertos requerimientos nutricionales esenciales para su desarrollo, es decir, auxótrofos. Se aplica generalmente a la identificación de levaduras, con la finalidad de auxotipificar a través de su capacidad de asimilar diferentes fuentes de carbono y nitrógeno. Se expresa como positivo o negativo para la asimilación de compuestos carbonados o nitrogenados (Koneman, Allen y Dowell 2008, Dolande y cols., 2009; Linares y cols., 2007).

Translocación

Por translocación se entiende como el paso de microorganismos viables y no viables y sus productos, como las endotoxinas, a través de la barrera intestinal, anatómicamente intacta. Se trata de un mecanismo fisiológico de estímulo del sistema inmunitario que en determinadas condiciones puede ser superado e iniciar procesos inflamatorios (García, Acosta y Rodríguez 2007).

Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

En micología, es la concentración más baja de un antifúngico que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de su incubación. Es la mínima cantidad del antifúngico que es capaz de impedir el crecimiento de un microorganismo en unas condiciones dadas. Se clasifica la sensibilidad de un hongo frente a un antifúngico, en función de sus respectivas CIM, y se reportan con criterios de interpretación definidos como: sensible, sensible dosis dependiente y resistente (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, 2009; Gómez y cols., 2010; Porte, y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Cepa Sensible

Una cepa sensible indica, que existe una buena probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento a la dosis habitual (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, 2009; Gómez y cols., 2010; Porte, y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Cepa Sensible Dosis Dependiente

Una cepa sensible dosis dependiente indica que es posible alcanzar eficacia clínica utilizando dosis mayores que las habituales (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, 2009; Gómez y cols., 2010; Porte, y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Cepa Resistente

Una cepa resistente indica que la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida. De tal manera, que no es de esperar ningún efecto terapéutico sea cual fuere el tipo de tratamiento (Pfaller y cols., 2003; Pfaller

y cols., 2004; Tapia, 2009; Gómez y cols., 2010; Porte y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Operacionalización de Variables

Según Palella y Martins (2010), la operacionalización de las variables es el procedimiento mediante el cual se determinan los indicadores que caracterizan a las variables de una investigación. Esta definición operacional asigna significado a una variable, describiéndola en términos observables y comparables para poder identificarla. Para establecer el sistema de variables es necesaria la definición conceptual y la operacionalización de las mismas, es decir, de las dimensiones y los indicadores de cada una. Por lo tanto, las variables se operacionalizan para convertir los conceptos abstractos en empíricos, con el fin de medirlos a través de un instrumento y una metodología pertinente. En este estudio se medirán las variables que no admiten fraccionamiento (discretas) y algunas continuas, con dimensiones dicotómicas y policotómicas. El nivel de medición será nominal y los indicadores resultarán de las bases teóricas (Tabla 4-15).

Hipótesis

Según Palella y cols., (2010), la hipótesis es una proposición que expresa una solución posible, racional, y demostrable de un problema. Es decir, señala una respuesta anticipada a la solución de un problema de investigación y se expresa como generalización de una propuesta. Luego, explorada la situación actual del problema y formuladas las interrogantes de este estudio, se proponen las siguientes hipótesis:

Hipótesis de investigación (Hi): Existe asociación directa entre la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional e indirecta con

Tabla 4. Operacionalización de la Variable Dependiente: Candidemia por Especies de *Candida*

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Candidemia por Especies de <i>Candida</i>	Dependiente	Presencia de cualquier especie de <i>Candida</i> en el torrente circulatorio, aisladas a partir de un hemocultivo (Zárate y cols., 2012).	Presencia de Candidemia	Desarrollo de elementos fúngicos en medio de cultivo
			Ausencia de Candidemia	No hubo desarrollo de elementos fúngicos en medio de cultivo
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Hemocultivo positivo para <i>Candida sp.</i>	Nominal	%	Índice de hemocultivos positivos	% de hemocultivos positivos
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Hemocultivo	Observación directa e interpretación	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, Chi-cuadrado

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 5. Operacionalización de la Variable Independiente: Edad Gestacional del Recién Nacido

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Edad gestacional	Independiente	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstruación de la madre (Real Academia Española)	Recién nacido pretérmino	Menor o igual a 36 semanas de gestación
			Recién nacidos a término	Mayor o igual a 37 semanas de gestación
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Total de semanas de gestación	Intervalo	%	Índice de recién nacidos de pretérmino.	%de recién nacidos de pretérmino.
			Índice de recién nacidos de término.	% de recién nacidos de término.
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historia médica del recién nacido	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas y paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, Chi-cuadrado

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 6. Operacionalización de la Variable Interviniente: Género del Recién Nacido

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Género	Interviniente	Referencia a la diferencia del sexo biológico (Méndez y col., 1986)	Femenino	Fenotipo sugestivo de Hembra
			Masculino	Fenotipo sugestivo de Varón
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Pertenencia al género femenino o masculino	Nominal	Número o porcentaje de recién nacidos con género femenino o masculino	Índice de recién nacidos del género femenino y masculino	% de recién nacidos femeninos y masculinos
11. Fuente del dato	12.Técnica de recolección	13.Propiedades matemáticas	14.Prueba estadística	15.Técnica estadística
Historial médica del recién nacido	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Spermán y Kendall, Chi-cuadrado, Porcentaje

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 7. Operacionalización de la Variable Interviniente: Peso al Nacer del Recién Nacido

1.Variable	2. Tipo de variable	3.Definición Operacional	4.Dimensiones	5.Definición
Peso al nacer del recién nacido	Interviniente	Se refiere al peso de un recién inmediatamente después de su nacimiento (Pooli y cols., 2006)	Recién nacido de muy bajo peso	El recién nacido con peso menor o igual 1500gr
			Recién nacido de bajo peso	El recién nacido con peso entre 1500-2500gr
			Recién nacido de peso adecuado	El recién nacido con peso por encima 2500gr
6.Indicador	7.Nivel de medición	8.Unidad de medida	9.Índice	10.Valor
Peso del recién nacido en gramos	Intervalo	%	Índice de recién nacido de muy bajo peso. Índice de recién nacidos de bajo peso Índice de recién nacidos de peso adecuado	% de recién de muy bajo peso. %de recién nacidos de bajo peso %de recién nacidos de peso adecuado
11.Fuente del dato	12.Técnica de recolección	13.Propiedades matemáticas	14.Prueba estadística	15.Técnica estadística
Historial médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	Paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), prueba <i>t</i> , Coeficiente de Sperman y Kendall

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 8. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tratamiento con Antibióticos de Amplio Espectro

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Tratamiento con Antibióticos de amplio espectro	Interviniente	Administración de medicamentos antimicrobianos con actividad sobre grampositivos y gramnegativos (Koneman y cols., 2008)	Se administra el antimicrobiano de amplio espectro	Se aplica el antibiótico de amplio espectro al recién nacido
			No se administra el antimicrobiano de amplio espectro	No se aplica el antibiótico de amplio espectro al recién nacido
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Administración de Antibióticos de amplio espectro	Nominal	%	Índice de administración de antibióticos de amplio espectro	% de recién nacidos con tratamiento antimicrobiano de amplio espectro % de recién nacidos sin tratamiento antimicrobiano de amplio espectro
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historial médica del recién nacido	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, chi cuadrado

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 9. Operacionalización de la Variable Interviniente: Días de Hospitalización del Recién Nacido

1.- Variable	2.- Tipo de variable	3.- Definición Operacional	4.- Dimensiones	5.- Definición
Días de hospitalización	Interviniente	Lapso de tiempo que transcurre entre el ingreso y egreso del recién nacido (Del Palacio y cols., 2009)	Corto	Menor de 7 días de hospitalización desde el ingreso
			Prolongado	Mayor o igual de 7 días de hospitalización desde el ingreso
6.- Indicador	7.- Nivel de medición	8.- Unidad de medida	9.- Índice	10.- Valor
Total de días transcurridos de hospitalización	Intervalo	Días	Estancia hospitalaria	% de recién nacidos con días de hospitalización según las dimensiones
11.- Fuente del dato	12.- Técnica de recolección	13.- Propiedades matemáticas	14.- Prueba estadística	15.- Técnica estadística
Historia médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, Chi-cuadrado, Porcentaje

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 10. Operacionalización de la Variable Interviniente: Procedimientos Invasivos del Recién Nacido

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Procedimientos invasivos	Interviniente	Material inerte que penetra parcial o completamente en el interior del cuerpo, bien por un orificio o a través de la superficie corporal a través de un procedimiento (Pooli y cols., 2006)	Uso de Procedimientos invasivos	El recién nacido sometido a Procedimientos invasivos
			Sin uso de Procedimientos invasivos	El recién nacido no esta sometido a ningún Procedimientos invasivos
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Uso de Procedimientos invasivos	Nominal	Registro de frecuencia del uso de Procedimientos invasivos	Índice de recién nacidos sometidos a Procedimientos invasivos	% de recién nacidos sometidos a Procedimientos invasivos
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	12. Propiedades matemáticas	13. Prueba estadística	14. Técnica estadística
Historial médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, Chi-cuadrado, Porcentaje

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 11. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tipo de Procedimiento Invasivo: Cateterismo umbilical

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Tipo de procedimiento invasivo: Cateterismo umbilical	Interviniente	Es la introducción de un catéter en los vasos umbilicales del recién nacido ya sea en la vena o en alguna de las dos arterias umbilicales, con el objetivo de tener un acceso vascular rápido, para administrar soluciones y para medir parámetros vitales invasivos (Pooli y cols., 2006)	Con Cateterismo umbilical	El recién nacido tiene catéter umbilical
			Sin Cateterismo umbilical	El recién nacido no tiene catéter umbilical
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Recién nacido con cateterismo umbilical	Nominal	%	Índice de recién nacidos con cateterismo umbilical	% de recién nacidos con cateterismo umbilical
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	12. Propiedades matemáticas	13. Prueba estadística	14. Técnica estadística
Historial médica del recién nacido	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, Chi-cuadrado

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 12. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tipo de Procedimiento invasivo: Nutrición Parenteral

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Nutrición Parenteral	Interviniente	Suministro de nutrientes como: carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos que se aportan al recién nacido por vía intravenosa con el propósito de conservar o mejorar su estado nutricional (Poolí y cols., 2006)	Uso de nutrición parenteral	Suministro de nutrientes a través de la vía endovenosa
			Sin nutrición parenteral	No suministro de nutrientes a través de la vía endovenosa
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Porcentaje de recién nacidos que reciben la nutrición parenteral	De equivalencia	%	Índice de recién nacidos con nutrición parenteral	% de recién nacidos con nutrición parenteral
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historial médica del recién nacido	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, Chi-cuadrado, Porcentaje

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 13. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tipo de Procedimiento Invasivo: Ventilación mecánica

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4.- Dimensiones	5.- Definición
Ventilación mecánica	Interviniente	Estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida (Pooli y cols., 2006)	Recibe ventilación mecánica	El recién nacido recibe ventilación mecánica a través de un ventilador
			No recibe ventilación mecánica	El recién nacido no presenta ventilación mecánica a través de un ventilador
6.- Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10 Valor
Presencia de ventilación mecánica en recién nacido	Nominal	%	Índice de recién nacidos con ventilación mecánica	% de recién nacidos con ventilación mecánica
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historial médica del recién nacido	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, Chi-cuadrado

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 14. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tipo de Procedimiento Invasivo: Intervención Quirúrgica

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4.- Dimensiones	5.- Definición
Intervención quirúrgica	Interviniente	Corresponde al conjunto de acciones de salud efectuadas a un individuo en un Quirófano, bajo anestesia, para un tratamiento determinado, y efectuadas por uno o más equipos de cirujanos (Pooli y cols., 2006)	Con cirugía	Recién nacido sometidos a intervención quirúrgica
			Sin cirugía	Recién nacidos sin intervención quirúrgica
6.- Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10 Valor
Recién nacido sometidos a intervención quirúrgica	Nominal	%	Índice de Recién nacidos sometidos a intervención quirúrgica	% de Recién nacido sometidos a intervención quirúrgica
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	16. Técnica estadística
Historial médica del recién nacido	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda), Coeficiente de Sperman y Kendall, Chi-cuadrado

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 15. Operacionalización de la Variable Interviniente: Patrón de Sensibilidad al fluconazol de las Especies de *Candida*

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Patrón de sensibilidad al fluconazol de las especies <i>Candida</i>	Interviniente	Se refiere a sensibilidad y resistencia de la especies de <i>Candida</i> al fluconazol (Gómez y cols., 2010)	Sensible	La concentración Inhibitoria Mínima esta por debajo del punto de corte para sensibilidad
			Sensible dosis dependiente	La concentración Inhibitoria Mínima esta entre el punto de corte para sensibilidad dosis dependiente
			Resistente	La concentración Inhibitoria Mínima esta por encima del punto de corte para sensibilidad
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Concentración Inhibitoria Mínima del fluconazol	Intervalo	µg/mL	Índice de resistencia y de sensibilidad	% de cepas resistentes
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Antifungigrama	Observación e interpretación	De equivalencia	Multivariante descriptiva	Análisis de componentes principales

Fuente: Sánchez, Pérez y Hernández (2013)

los factores clínico-epidemiológicos en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, durante el periodo de Mayo del 2009-Diciembre 2010.

Hipótesis nula (H₀): No existe asociación directa entre la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional e indirecta con los factores clínico-epidemiológicos en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, durante el periodo de Mayo del 2009-Diciembre 2010.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

Los tipos de investigación están relacionados con lo que se quiere saber y con la complejidad de la investigación. En tal sentido, el proceso de investigación puede ir de la exploración de lo que no se conoce hasta la evaluación de lo conocido (Hurtado, 2010). Específicamente, en un proceso de investigación se puede explorar, describir, analizar, comparar, explicar, predecir, proponer, modificar, confirmar y evaluar. Al respecto, esta investigación fue de tipo confirmatoria ya que se intentó confirmar la asociación entre candidemia por especies de *Candida*, la edad gestacional y factores-clínicos epidemiológicos en recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A.

Diseño de la Investigación

Según Palella y cols., (2010), las estrategias que se utilizan para responder las interrogantes de la investigación y desarrollar los objetivos, determinan el diseño. A su vez, Hurtado (2010) propuso que el diseño esta relacionado con el cómo, dónde, cuándo y el cuánto de la información ha recolectar. En tal sentido, en esta investigación se utilizó un diseño no experimental ya que los datos se recolectaron y verificaron sin modificarlos. Además, fue de campo, ya que se recolectaron en la realidad, fue contemporáneo pues la información fue recolectada durante la temporalidad del estudio. Entre otras, el diseño también fué transversal pues, los datos correspondieron a un solo momento de recolección y la amplitud de los mismos fue multivariante.

Población y Muestra

Unidad de Investigación

El grupo de estudio estuvo representado por recién nacidos, sin tratamiento antifúngico ingresados en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A. Se incluyeron aquellos neonatos cuyos familiares firmaron el consentimiento para la realización del estudio (Anexo 1) y que reunieron los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal con factores de riesgo tales como: recién nacido de bajo peso al nacer, recién nacidos con algún procedimiento invasivo (cateterismo umbilical, nutrición parenteral, ventilación mecánica), recién nacidos con tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica.
- ✓ Recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal con clínica y paraclínica de candidemia sin tratamiento previo con antifúngicos.

Por otra parte, se excluyeron de la investigación aquellos recién nacidos cuyos familiares no firmaron el consentimiento para la realización de dicho estudio y aquellos neonatos sin factores de riesgo relacionados con candidemia o que estuvieran recibiendo tratamiento antifúngico.

Selección del Tamaño Muestral

El muestreo de esta investigación fué de manera probabilística o aleatoria con un intervalo de confianza del 95 %, un error α del 5% y un valor $p < 0,05$. La muestra estuvo representada por el número de recién nacidos ingresados en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A que cumplieron con las condiciones requeridas.

Sistema de Variables

Las variables relacionadas con el propósito de la investigación fueron las siguientes: Variable Dependiente (VD): estuvo representada por la presencia o ausencia de Candidemia por especies de *Candida* en el grupo de riesgo a estudiar. Variable Independiente (VI): estuvo representada por las semanas de gestación de los recién nacidos en estudio. Finalmente, las Variables Intervinientes (Vi): estuvieron representadas por el género, el peso al nacer del recién nacido, los días de hospitalización, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, cateterismo umbilical, nutrición parenteral, ventilación mecánica, intervención quirúrgica y patrón de sensibilidad de las especies de *Candida*. Las variables mencionadas estuvieron relacionadas con la línea de investigación y permitieron verificar el fenómeno de estudio en la unidad de investigación.

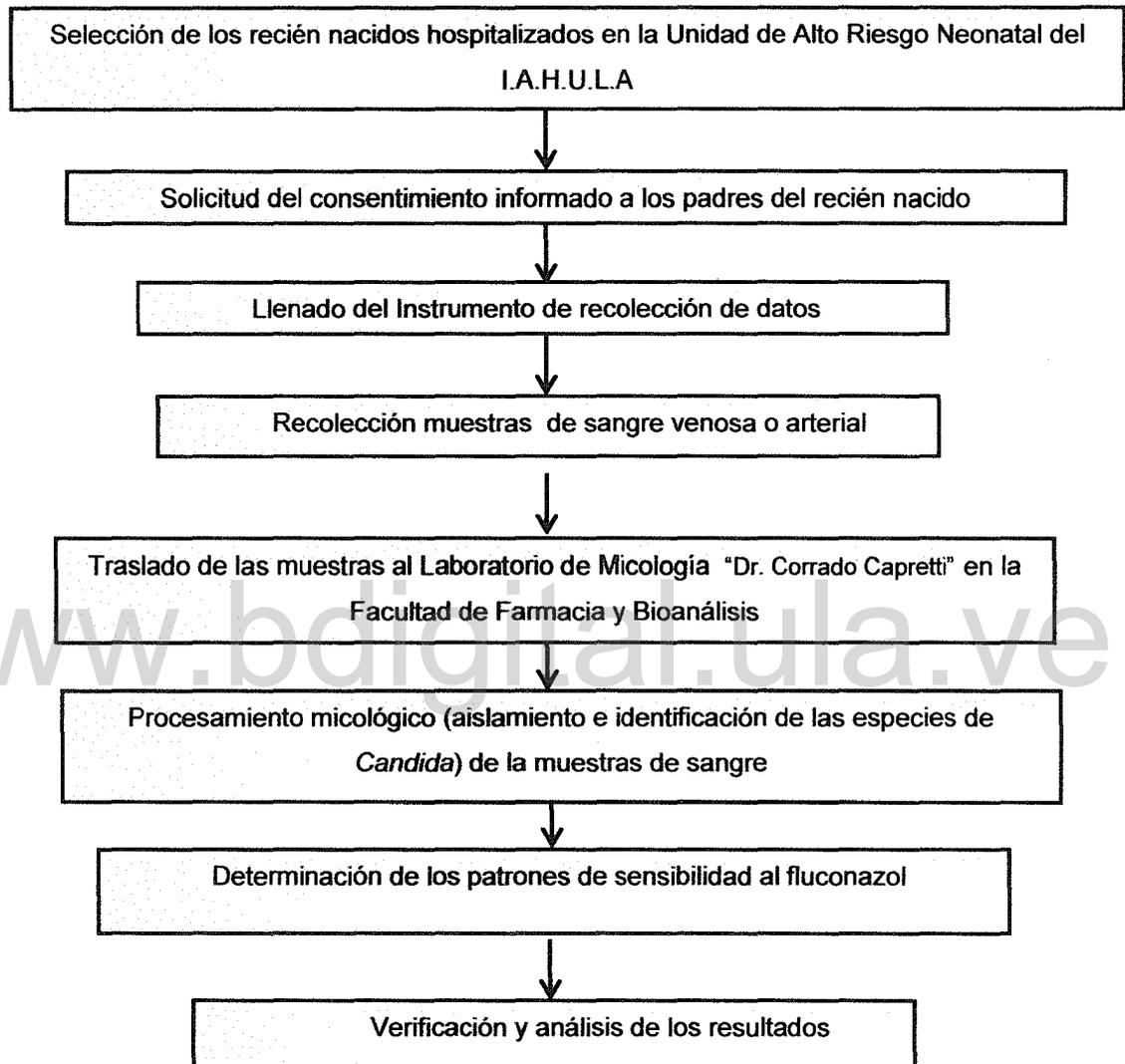
Instrumento de Recolección de Datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos, considerando los objetivos de esta investigación. El mismo fue aprobado por un juicio de expertos, quienes evaluaron cada ítem a través de una escala tipo Likert (Anexo 2).

Metodología de la Investigación

La metodología de esta investigación estuvo conformada por el estudio clínico-epidemiológico, la recolección y transporte de las muestras, el aislamiento e identificación de las especies de *Candida* y el estudio de los patrones de sensibilidad al fluconazol de las especies aisladas (Esquema 1).

Esquema 1. Recolección de los Datos Clínico-epidemiológicos y Procesamiento de la Muestra



Estudio Clínico-Epidemiológico

Previo consentimiento de los padres del recién nacido (Anexo 1), se realizó la recolección de los datos clínicos y epidemiológicos contenidos en el instrumento validado por el juicio de expertos (Anexo 2). Una vez recolectada la información, se guardó la ficha hasta el momento de vaciar la información en la base de datos.

Recolección y Transporte de la Muestra

Se obtuvo 1mL de sangre venosa o arterial por venopunción siguiendo medidas de asepsia y antisepsia y se colocó en un frasco contentivo de 4,5 mL de Medio Infusión Cerebro Corazón (BHI). Posteriormente, se identificaron las muestras con el nombre del paciente, número de historia, fecha y hora de la toma de muestra. Estas fueron trasladadas al Laboratorio de Micología "Dr. Corrado Capretti" de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, para su procesamiento micológico.

Aislamiento e Identificación de las Especies de Candida

Los hemocultivos fueron incubados en estufa a 28°C durante 48 horas. Luego se procedió a extraer aproximadamente 1 mL de contenido y se sembró en Agar Sabouraud con antibiótico (cloranfenicol) en tubo, se incubó a una temperatura de 28°C por un lapso de 48-72 horas. Además, se realizaron subcultivos a los 3, 5 y 7 días hasta la observación de colonias de aspecto cremoso. Ante la presencia de dichas colonias en los medios utilizados, se procedió a la identificación de las especies a través de diferentes pruebas complementarias. Este procedimiento micológico consistió en varias etapas: características macroscópicas de las colonias, examen directo de las colonias, prueba del tubo germinal o filamentosidad en

suelo, crecimiento en medio cromogénico, filamentación en Agar Harina de Maíz, resistencia a la cicloheximida, prueba de termotolerancia y pruebas bioquímicas (Auxonograma). Además, se estudió el patrón de sensibilidad al fluconazol a través de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) en µg/mL por el método de Etest®.

Características Macroscópicas de las Colonias

Se describió el aspecto de las colonias sugestivas de levaduras (mucosa o brillante, opaca o mate, butirosa o plegada, lisa o rugosa, levantada o plana), así como, su tamaño y color (Pardi y cols., 2002; Arenas, 2003; Guillen, P., 2005; Brooks y cols., 2011; García y cols., 2013).

Examen Directo de las Colonias

Se realizó un examen directo a las colonias, tomando una porción de la misma con ayuda de un asa en aro, y se colocó entre lámina y laminilla, con una gota de azul Cotton de lactofenol para observar las características microscópicas. La lámina se observó con ayuda de un microscopio óptico y objetivos secos (10X y 40X) con la finalidad de visualizar las blastoconidias (Pardi y cols., 2002; Arenas, 2003; Guillen, 2005; Brooks y cols., 2011; García y cols., 2013).

Prueba del Tubo Germinal o Filamentación en Suero

Se emulsionó una colonia obtenida de un cultivo de 24 horas en un tubo de ensayo con 0,5 mL de suero humano y se incubó a 37 °C por 2 horas. Luego se tomó una alícuota y se colocó entre lámina y laminilla, se observó con ayuda de un microscopio óptico y objetivo seco (40X). La producción de un tubo fino y continuo, sin constricción en el lugar de origen fue considerada

como positiva para *C. albicans* (Pardi y cols., 2002; Arenas, 2003; Guillen, 2005; Brooks y cols., 2011; García y cols., 2013).

Crecimiento en Medio Cromogénico

Las colonias en estudio se sembraron por estría en el medio cromogénico CHROMagar Candida® Oxoid. Se incubaron a 28 °C en condiciones de aerobiosis por 48 horas, luego se observó el color de la colonia y se determinó de manera sugestiva cinco (5) especies de *Candida*. Específicamente, las colonias de color verde esmeralda lisas y brillantes se identificaron como *C. albicans*, las de color azul oscuro lisas y cremosas como *C. tropicalis*. Mientras que las colonias de color rosado de aspecto veloso o ligeramente aterciopelado, opaco o seco y de superficie plana se identificaron como *C. krusei*, y las de color morado lisas y convexas como *C. glabrata*. Finalmente, las colonias de color marrón claro lisas y convexas fueron identificadas como *C. parapsilosis* (Mendoza, 2005; Dolande y cols., 2007; Linares y cols., 2007).

Filamentación en Agar Harina de Maíz

Este ensayo se realizó por medio del método de Dalmau en Agar Harina de Maíz (Corn Meal® 30g/L, dextrosa 2g/L, agar 20g/L) utilizando un asa estéril para la inoculación. Esta última, fué a partir de colonias obtenidas de un cultivo de 24-48 horas, haciendo tres (3) trazados paralelos, con 0,5 cm de separación entre ellos y un trazado perpendicular en la parte media de los mismos sobre la superficie del agar. Se colocó una laminilla estéril cubriendo las estrías de la siembra con la finalidad de disminuir la tensión superficial del medio, así como de oxígeno. Luego, se incubaron las placas estriadas a 28 °C en aerobiosis durante 24-48 horas. Posteriormente, se observaron al microscopio a través de la laminilla con los objetivos 10X y 40X en busca de

los elementos fúngicos que identifica a cada especie de *Candida* (Mendoza, 2005; Dolande y cols., 2007; Linares y cols., 2007).

Luego de realizadas las pruebas anteriormente mencionadas, en el caso de presentarse alguna dificultad en la identificación de la especie de *Candida* se aplicaron las siguientes pruebas:

Resistencia a la Cicloheximida

Se implementó para este ensayo el Agar Mycosel (peptona 10 g/L, dextrosa 10g/L, cicloheximida 400mg/L, cloranfenicol 50 mg/L, agar 15 g/L) y la inoculación fue a partir de colonias obtenidas de un cultivo de 24-48 horas. Se realizó estriando el medio y se incubó a 37 °C en aerobiosis durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se verificó el crecimiento de las colonias y se realizó la lectura de la prueba. Las cepas que se desarrollaron sobre el medio de cultivo se consideraron como resistentes a la cicloheximida. Mientras que, las colonias que no lograron desarrollarse se valoraron como sensibles. Los resultados obtenidos se compararon con una tabla estandarizada para la identificación de las especies de *Candida* (Anexo 3). La mayoría de las especies de *C. no-albicans* son sensibles a la cicloheximida, pocas son resistentes a este antibiótico. De las especies resistentes a la cicloheximida, *C. albicans* es la más importante (Mendoza, 2005; Dolande y cols., 2007; Linares y Solís, 2007).

Prueba de Termotolerancia

Para este ensayo se implementó Agar Sabouraud Dextrosa con antibiótico y la inoculación fue a partir de colonias obtenidas de un cultivo de 24-48 horas. Se realizó estriando el medio y se incubó a 45°C en aerobiosis durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se verificó el crecimiento de las colonias y se realizó la lectura de la prueba. Las cepas que se desarrollaron

sobre el medio de cultivo se consideraron como termotolerantes. Mientras que, las levaduras que no lograron desarrollarse se valoraron como no termotolerantes. Los resultados obtenidos se compararon con una tabla estandarizada para la identificación de las especies de *Candida* (Anexo 3). La mayoría de las especies de *C. no-albicans* no crecen a temperaturas mayores de 37°C (Dolande y cols., 2007).

Auxonograma

La prueba de asimilación de azúcares se realizó de la siguiente manera: se preparó el medio Yeast Nitrogen Base (sulfato de amonio 5g/L, fosfato de potasio 5g/L, sulfato de magnesio 50 mg/L, agar 20 g/L) según las indicaciones del fabricante, manteniéndose a una temperatura aproximada de 56 °C. A partir de un cultivo en medio agar Sabouraud de 24 horas de crecimiento, se preparó una suspensión de la levadura a identificar colocando en 1 ml de agua destilada estéril, hasta obtener un inóculo denso. Se mezcló suavemente con el medio Yeast Nitrogen Base y se vertió en una placa de Petri de 90 mm de diámetro dejando solidificar a temperatura ambiente. Luego, con la ayuda de un asa en punta estéril previamente humedecida con agua en su extremo, se colocaron las diferentes fuentes carbonadas (glucosa, maltosa, sacarosa, inositol, lactosa, celobiosa, rafinosa, melibiosa, eritritol, ramnosa, dulcitol, trehalosa, xilosa, galactosa) aplicándolos directamente al perforar con la misma, la superficie del medio. Posterior se incubó a 28 °C en aerobiosis durante 24-48 horas, hasta un máximo de una semana y transcurrido ese tiempo se realizó la lectura de la prueba (Arenas, R., 2003; Mendoza, 2005; Dolande y cols., 2007; Linares y cols., 2007).

Se consideró la prueba de asimilación positiva si se observó una zona circular de mayor densidad de crecimiento alrededor del sitio donde se aplicó el sustrato evaluado. Por el contrario, si existió ausencia de crecimiento

alrededor del sitio donde se aplicó el sustrato evaluado no hubo asimilación del mismo. El producto obtenido fué comparado con una tabla de resultados estandarizados para identificar la especie de la levadura en estudio (Anexo 3) (Mendoza, 2005; Dolande y cols., 2007; Linares y cols., 2007).

Estudio del Patrón de Sensibilidad al Fluconazol de las Especies de Candida

El método que se utilizó para determinar el patrón de sensibilidad al fluconazol fué el Etest®. Este es un sistema comercial para evaluar la susceptibilidad antifúngica *in vitro*; presenta buena correlación categórica con el método de referencia (Dilución en caldo). Además, es usado como metodología alternativa validada y estandarizada para realizar este estudio de rutina. Se basa en el estudio de la sensibilidad de las levaduras a los antifúngicos en función del halo de inhibición en forma de elipse producido por la difusión del antifúngico en un medio de cultivo sólido (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, C. 2009; CLSI, 2008; Porte, y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Medio de Cultivo

Para este ensayo se utilizó Agar Müeller-Hinton modificado (Agar Müeller-Hinton 38 g/mL, 2% de glucosa y 0,5 µg/mL de azul de metileno) (pH 7,2-7,4). La adición de glucosa proporcionó un mejor crecimiento de las levaduras y el azul de metileno aumentó la definición de los halos de inhibición (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, 2009; CLSI, 2008; Porte y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Preparación del Inóculo

Con el asa en punta se tomaron (2) colonias de 24 h de crecimiento en placa de agar Sabouraud Dextrosa. Se suspendieron en un tubo con solución salina estéril a 0,85% y se agitó bien. Se ajustó el inóculo con ayuda de un espectrofotómetro (longitud de onda: 530 nm; transmitancia 72-76%); correspondiente a una densidad óptica 0,5 McFarland (1×10^6 - 5×10^6 UFC/mL) (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, 2009; CLSI, 2008; Porte y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Inoculación de las Placas

Se introdujo un hisopo de algodón estéril dentro del tubo que contenía el inóculo preparado. El exceso de líquido se eliminó haciendo rotar suavemente el hisopo contra las paredes del tubo. Después, se inoculó en una placa con el medio Agar Müeller-Hinton modificado, pasando el hisopo sobre la superficie del mismo en tres direcciones, girando la placa en ángulos de 90° y 45°. Luego, se dejó secar a temperatura ambiente por 10 minutos. Seguidamente, con una pinza estéril se colocó una tira de Etest® de fluconazol, presionando suavemente sobre la superficie del agar. Se incubó a 35°C durante 20-24 horas, en caso de crecimiento escaso se incubó por 48 horas (Pfaller y cols., 2003; Pfaller y cols., 2004; Tapia, C. 2009; CLSI, 2008; Porte, y cols., 2012; Cuenca y cols., 2013).

Lectura e Interpretación de los Resultados

Se observó un elipse de inhibición cuyo borde intersectó longitudinalmente la tira en una posición donde una concentración específica del fluconazol causa la inhibición del crecimiento fúngico (Figura 1). Este valor, llamado Concentración Inhibitoria Mínima ($\mu\text{g/mL}$), es una medición

directa de la susceptibilidad de la levadura al antifúngico estudiado, el cual, se interpretó como el primer punto de inhibición significativa, es decir, la disminución de la densidad del inoculo en 80%. Estas CIM fueron leídas según las categorías de sensible, sensible dosis dependiente o resistente guiados por los puntos de corte establecidos por el CLSI 2012 (Tabla 16- 17). La interpretación de la susceptibilidad de la cepa permitió identificar los patrones de sensibilidad respectivos (Vjera, 2002; CLSI 2008; Porte, y cols., 2012; CLSI, 2012; Cuenca y cols., 2013).

Cepas Control de Calidad

En cada ensayo se incluyeron dos cepas controles (*Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida krusei* ATCC 6258) para poder detectar cualquier anomalía o desactivación del antifúngico. El CLSI aconseja utilizar dichas cepas por tener estabilidad genética, además la CIM de ellas se ha determinado repetidamente (Tabla 18) (CLSI 2008).

Diseño de Análisis

El análisis de los resultados de esta investigación se enfocó a través del modelo cuantitativo, el cual consistió, tal como lo propusieron Palella y cols., (2010), en la obtención de los datos relacionados con el problema de investigación con el fin de medirlos numéricamente e interpretarlos a través de técnicas estadísticas. Es decir, los datos se analizaron a través de un modelo matemático para determinar la correlación entre las variables. Por ello, la información obtenida estuvo soportada en el número y en el dato estadístico que es una aproximación a la manifestación del fenómeno. Específicamente, los datos se analizaron según el diseño multivariante, dicotómico, multifactorial, bicategorico y multicategorico a través del software estadístico SPSS (versión 15,0). El análisis estadístico se realizó en dos

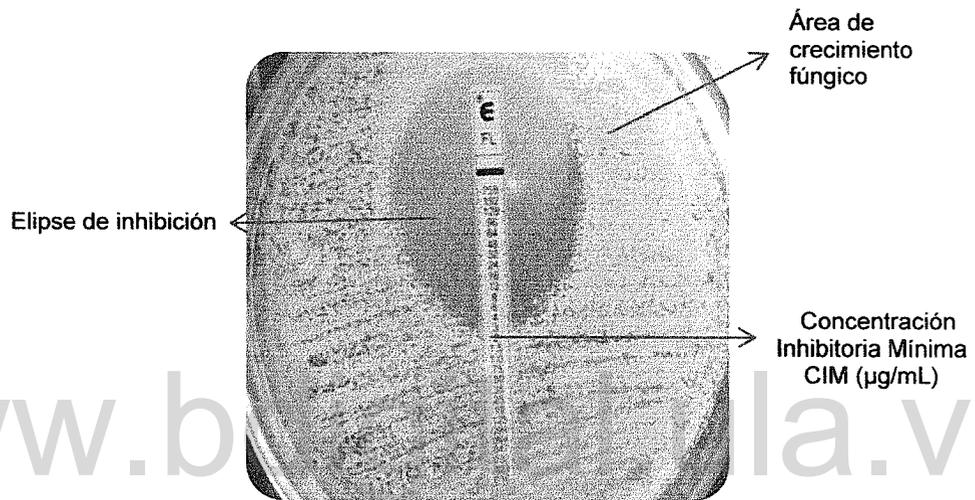


Figura 1. Lectura e Interpretación de Etest®

Tabla 16. Puntos de Corte de *Candida* sp. para el Fluconazol según los Criterios del CLSI 2012

Especie	Sensible (S) µg/mL	Sensible Dosis dependiente (SDD) µg/mL	Resistente (R) µg/mL
<i>C. albicans</i>	≤2	4	≥8
<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	≥8
<i>C. glabrata</i>	-	32	≥64
<i>C. krusei</i>	NR	NR	NR
<i>C. tropicalis</i>	≤2	4	≥8

NR: No se recomienda realizar estudios de sensibilidad pues la especie parece ser resistente *in vitro*.

Tabla 17. Puntos de Corte para el Fluconazol de *Candida* sp. según los Criterios del CLSI 2008.

Antifúngico	Sensible (S) µg/mL	Sensible Dosis Dependiente (SDD) µg/mL	Resistente (R) µg/mL
Fluconazol	≤8	16-32	≥64

Tabla 18. Intervalo de la CIM del Fluconazol para las Cepas Control de Calidad

Intervalos de las CIM (µg/ml)				
Antifúngico	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019 24h	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019 48h	<i>C. krusei</i> ATCC 6258 24h	<i>C. krusei</i> ATCC 6258 48h
Fluconazol	0.5-4	1-4	8-64	16-128

fases: (a) descriptiva, por medio de frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. (b) inferencial, a través de pruebas de hipótesis, específicamente, el test de Chi-cuadrado con la finalidad de determinar si existió relación entre las variables. Además se realizó un análisis de correspondencia múltiple para determinar tendencias y el modelo de regresión logística para determinar la ocurrencia del riesgo de candidemia.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

Se obtuvieron 346 muestras de sangre venosa o arterial provenientes de recién nacidos ingresados en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes con sospecha clínica de sepsis. El procesamiento y análisis de las muestras fueron realizados en el Laboratorio de Micología "Dr. Corrado Capretti" de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, durante el periodo de Mayo 2009 hasta Diciembre 2010.

Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Candidemia por Especies de Candida

La variable bicategoría candidemia por especies de *Candida* fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: hemocultivos positivos para el aislamiento de *Candida* sp. 95/346 (27,46%) y hemocultivos negativos para el aislamiento de *Candida* sp. 251/346 (72,54%) (Figura 2).

Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Edad Gestacional

La variable bicategoría edad gestacional fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: recién nacidos pre término (≤ 36 semanas de gestación) 199/346 (57,51%) y recién nacidos de término (≥ 37 semanas de gestación) 147/346 (42,49%) (Figura 3).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Género***

La variable bicategoría género fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Masculino 198/346 (57,23%) y Femenino 148/346 (42,77%) (Figura 4).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Peso al Nacer***

La variable multicategoría peso al nacer del recién nacido fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: muy bajo peso al nacer (menor a 1500 gr) 121/346 (34,97%), bajo peso al nacer (entre 1500 y 2500 gr) 147/346 (42,49%) y de peso adecuado (mayor a 2500 gr) 78/346 (22,54%) (Figura 5).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Tratamiento con Antibióticos de Amplio Espectro***

La variable bicategoría tratamiento con antibióticos de amplio espectro fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: se administró tratamiento antimicrobiano 344/346 (99,42%) y no se administró tratamiento antimicrobiano 2/346 (0,58%) (Figura 6).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Días de Hospitalización***

La variable bicategoría días de hospitalización fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: menor de 7 días 91/346 (26,30%) y mayor o igual a 7 días 255/346 (73,70%) (Figura 7).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Procedimientos invasivos***

La variable bicatagórica procedimientos invasivos fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Recién nacidos sometidos a procedimientos invasivos 341/346 (98,55%) y aquellos que no estaban sometidos a ningún procedimiento invasivo 5/346 (1,45%) (Figura 8).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Tipo de Procedimiento invasivo: Cateterismo Umbilical***

La variable bicatagórica cateterismo umbilical o flebotomía fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Recién nacidos con cateterismo umbilical 326/346 (94,22%) y aquellos sin cateterismo umbilical 20/346 (5,78%) (Figura 9).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Tipo de Procedimiento invasivo: Uso de Nutrición Parenteral***

La variable bicatagórica uso de nutrición parenteral fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Recién nacidos con nutrición parenteral 314/346 (90,75%) y aquellos sin nutrición parenteral 32/346 (9,25%) (Figura 10).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Tipo de Procedimiento invasivo: Ventilación Mecánica***

La variable bicatagórica ventilación mecánica fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Recién nacidos con

ventilación mecánica 157/346 (45,38%) y aquellos sin ventilación mecánica 189/346 (54,62%) (Figura 11).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Tipo de Procedimiento invasivo: Intervención Quirúrgica***

La variable bicategoría intervención quirúrgica fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Recién nacidos con intervención quirúrgica 80/346 (23,12%) y aquellos sin intervención quirúrgica 266/346 (76,88%) (Figura 12).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable
Especies de Candida***

Del total de los 95 casos que resultaron con candidemia en 18/95 (18,95%) se aislaron *C. albicans* y levaduras diferentes a *C. albicans* en 77/95 (81,05%). La frecuencia de las especies de *C. no albicans* fue: *C. parapsilosis* 60/95 (63,16%), seguida por *C. glabrata* 6/95 (6,32%), *C. krusei* 3/95 (3,16%), *C. lusitaniae* 3/95 (3,16%), *C. tropicalis* 2/95 (2,10%), *C. guilliermondii* 2/95 (2,10%) y *C. famata* 1/95 (1,05%) (Figura 13 y 14).

***Distribución de las Cepas según la Variable Patrón de Sensibilidad al
Fluconazol de las Especies de Candida***

La variable patrones de sensibilidad al fluconazol de las especies de *Candida* fue categorizada de acuerdo a la susceptibilidad de las cepas aisladas a este antifúngico, obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: especies de *Candida* sp. Sensibles (S), 46/95 (48,42%), especies de *Candida* sp. Sensible Dosis Dependiente (SDD) 18/95 (18,95%) y especies de *Candida* sp. Resistentes (R) 31/95 (32,63%) (Figura 15).

Al estudiar la sensibilidad al fluconazol según la especie de *Candida* se obtuvieron las siguientes frecuencias absolutas y relativas: *C. albicans* 9/18 (50%), *C. glabrata* 3/6 (50%), *C. tropicalis* 1/2 (50%) y *C. parapsilosis* 29/60 (48,33%). La totalidad de los aislamientos de *C. lusitaniae* 3/3 (100%) y *C. famata* 1/1(100%) fue sensible al antifúngico estudiado (Tabla 19).

Al estudiar la sensibilidad dosis dependiente al fluconazol según la especie de *Candida* se obtuvieron las siguientes frecuencias absolutas y relativas: *C. guilliermondii* 1/2 (50%), *C. albicans* 5/18 (27,78%), *C. parapsilosis* 11/60 (18,33%) y *C. glabrata* 1/6 (16,67%). Las especies de *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* y *C. famata* no mostraron perfil de sensibilidad dosis dependiente al fluconazol (Tabla 19).

Al analizar la resistencia al fluconazol según la especie de *Candida* se obtuvieron las siguientes frecuencias absolutas y relativas: *C. krusei* 3/3 (100%), *C. tropicalis* 1/2 (50%), *C. guilliermondii* 1/2 (50%), *C. parapsilosis* 20/60 (33,33%). Así mismo, *C. glabrata* 2/6 (33,33%) y *C. albicans* 4/18 (22,22%). Las cepas de *C. lusitaniae* y *C. famata* no mostraron perfil de resistencia a dicho antifúngico (Tabla 19).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Independiente Edad Gestacional de los Recién Nacidos. Chi-cuadrado

En referencia a la candidemia por especies de *Candida* en las diferentes categorías de la edad gestacional, el análisis mostró las siguientes frecuencias absolutas y relativas en los recién nacidos con candidemia: recién nacidos pretérmino (≤ 36 semanas de gestación) 17/346 (4,91%) y 78/346 (22,54%) fueron de término (≥ 37 semanas de gestación). No se encontró relación entre la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional de los recién nacidos ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,876$ (Tabla 20).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Género. Chi-Cuadrado

En relación a la candidemia por *Candida* sp. en las diferentes categorías del género, el análisis mostró las siguientes frecuencias relativas y absolutas: Masculino 51/346 (14,74%) y Femenino 44/346 (12,72%). No se encontró relación entre la candidemia por especies de *Candida* y el género de los recién nacidos estudiados ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,413$ (Tabla 21).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Peso al Nacer. Chi-Cuadrado

En relación a la candidemia por especies de *Candida* en las diferentes categorías del peso al nacer de los recién nacidos, el análisis mostró las siguientes frecuencias relativas y absolutas: muy bajo peso al nacer (menor a 1500 gr) 32/346 (9,25%), bajo peso al nacer (entre 1500 y 2500 gr) 51/346 (14,74%) y de peso adecuado (mayor a 2500 gr) 12/346 (3,47%). Se encontró relación entre la candidemia por especies de *Candida* y peso al nacer de los recién nacidos estudiados ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,008$ (Tabla 22).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tratamiento con Antibióticos de Amplio Espectro. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de uso de antibióticos de amplio espectro, la candidemia por especies de *Candida* se distribuyó de la siguiente manera: se administró tratamiento antimicrobiano 95/346 (27,46%) y no se administró tratamiento antimicrobiano 0/346 (0%). Con un 95% de confianza se obtuvo

un valor $p=0,383$; por lo tanto, no se encontró relación o dependencia entre la candidemia por especies de *Candida* y la administración de antibióticos de amplio espectro (Tabla 23).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Días de Hospitalización.

Chi-Cuadrado

En relación a la candidemia por especies de *Candida* en las diferentes categorías de los días de hospitalización de los recién nacidos, el análisis mostró las siguientes frecuencias relativas y absolutas: menor de 7 días 17/346 (4,91%) y mayor o igual a 7 días 78/346 (22,54%) con un 95% de confianza se obtuvo un valor $p= 0,029$; por lo tanto, se encontró relación o dependencia entre la candidemia por especies de *Candida* y los días de hospitalización del recién nacido (Tabla 24).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Procedimientos Invasivos.

Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de los procedimientos invasivos, la candidemia por especies de *Candida* se distribuyó de la siguiente manera: Recién nacidos sometidos a procedimientos invasivos 95/346 (27,46%) y aquellos que no estaban sometidos a ningún procedimiento invasivo 0/346 (0%) con un 95% de confianza se obtuvo un valor $p=0,166$; por lo tanto, no se encontró relación o dependencia entre la candidemia por especies de *Candida* y los procedimientos invasivos (Tabla 25).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Cateterismo Umbilical. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de uso de cateterismo umbilical, la candidemia por *Candida* sp. se distribuyó de la siguiente manera: Recién nacidos con cateterismo umbilical 94/346 (27,17%) y aquellos sin cateterismo umbilical 1/346 (0,29%), con un 5% de significancia, se obtuvo un valor para $p=0,003$; lo cual reveló que hay relación estadísticamente significativa entre estas variables (Tabla 26).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Uso de Nutrición Parenteral. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de uso de nutrición parenteral la candidemia por *Candida* sp. se distribuyó de la siguiente manera: Recién nacidos con nutrición parenteral 94/346 (27,17%) y aquellos sin nutrición parenteral 1/346 (0,29%), con un 95% de confianza se obtuvo un valor $p=0,001$; por lo tanto, se encontró relación o dependencia entre la candidemia por especies de *Candida* y el uso de nutrición parenteral (Tabla 27).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Ventilación Mecánica. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de uso de ventilación mecánica la candidemia por *Candida* sp. se distribuyó de la siguiente manera: Recién nacidos con ventilación mecánica 45/346 (13,01%) y aquellos sin ventilación mecánica 50/346 (14,45%). No se encontró relación entre la candidemia por especies

de *Candida* y el uso de ventilación mecánica ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,647$ (Tabla 28).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Intervención Quirúrgica. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de intervención quirúrgica la candidemia por *Candida* sp. se distribuyó de la siguiente manera: recién nacidos con intervención quirúrgica 15/346 (4,34%) y aquellos sin intervención quirúrgica 80/346 (23,12%). Se encontró relación estadísticamente significativa entre la candidemia por especies de *Candida* y la intervención quirúrgica ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,047$ (Tabla 29).

Análisis Multivariante. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida, Variable Independiente Edad Gestacional y las Variable Intervinientes: Género, Peso al Nacer, Tratamiento Antimicrobiano, Días de hospitalización, Procedimientos Invasivos y Tipos de Procedimientos Invasivos. Análisis de Correspondencia Múltiple

Se observó la relación multivariante entre las variables candidemia por especies de *Candida*, la edad gestacional y las variables intervinientes con el fin de detectar las tendencias. Al respecto, se encontró una tendencia a la candidemia por especies de *Candida* en los recién nacidos que presentaron las siguientes características: recién nacidos con peso al nacer menor de 1500 gr, recién nacidos pretérmino (≤ 36 semanas de gestación), recién nacidos hospitalizados por más de 7 días, recién nacidos con presencia de cateterismo umbilical, recién nacidos con ventilación mecánica y nutrición parenteral (Figura 16).

**Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por
Especies de Candida y la Variable Independiente Edad Gestacional.
Regresión Logística**

De acuerdo al análisis de regresión logística, la variable candidemia por especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: a menor edad gestacional, la probabilidad de ocurrencia de candidemia por especies de *Candida* aumenta en un 70%. Se encontró un valor $p=0,006$; lo cual reveló que si hay significancia estadística entre las variables (Tabla 30).

**Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por
Especies de Candida y la Variable Interviniente Peso al Nacer. Regresión
Logística**

De acuerdo al análisis de regresión logística, la variable candidemia por especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: la probabilidad de ocurrencia de candidemia es menor al 10% en recién nacidos de peso adecuado (≥ 2500 gr). Se encontró un valor $p=0,021$; lo cual reveló que hay significancia estadística entre las variables (Tabla 30).

**Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por
Especies de Candida y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos
Invasivos: Cateterismo Umbilical. Regresión Logística**

De acuerdo al análisis de regresión logística, la variable candidemia por especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: la probabilidad de ocurrencia de candidemia es 73,4% menor en recién nacidos sin cateterismo umbilical. Se encontró un valor $p=0,022$; lo cual reveló que hay significancia estadística entre las variables (Tabla 30).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Uso de Nutrición Parenteral. Regresión Logística

De acuerdo al análisis de regresión logística, la variable candidemia por especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: la probabilidad de ocurrencia de candidemia es 89,6% menor en recién nacidos sin uso de nutrición parenteral. Se encontró un valor de $p=0,036$; lo cual reveló que hay significancia estadística entre las variables (Tabla 30).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Uso de Ventilación Mecánica. Regresión Logística

De acuerdo al análisis de regresión logística, la variable candidemia por especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: la probabilidad de ocurrencia de candidemia por especies de *Candida* aumenta 13,7% en recién nacidos sometidos a ventilación mecánica. Se encontró un valor $p=0,008$; lo cual reveló que hay significancia estadística entre las variables (Tabla 30).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Candidemia por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Intervención Quirúrgica. Regresión Logística

De acuerdo al análisis de regresión logística, la variable candidemia por especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: la probabilidad de ocurrencia de candidemia por especies de *Candida* aumenta 110% cuando el recién nacido se somete a cirugía. Se encontró un valor $p=0,030$; lo cual reveló que hay significancia estadística entre las variables (Tabla 30).

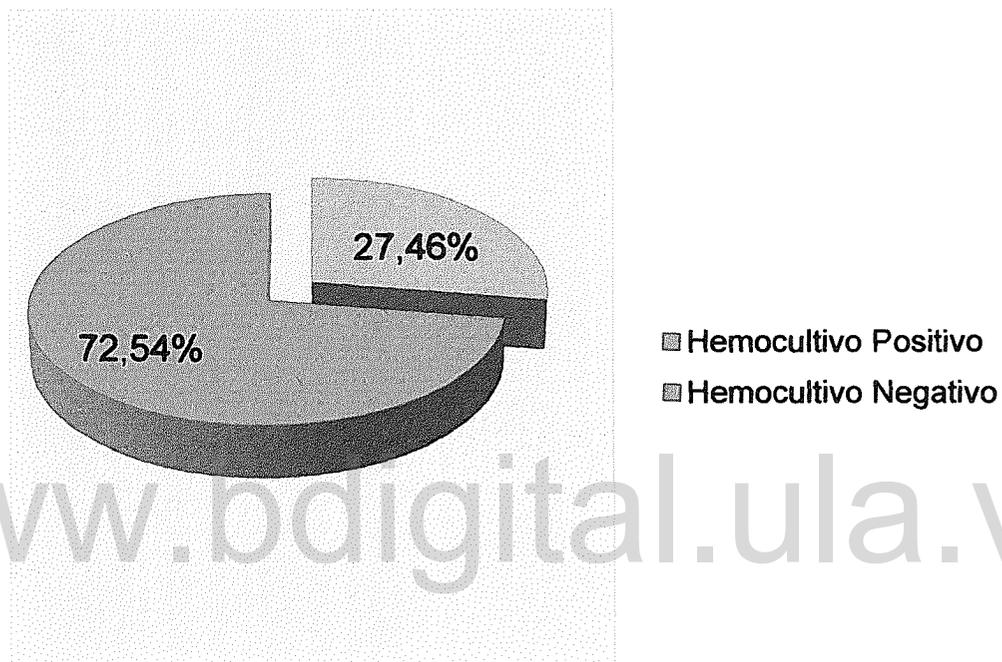


Figura 2. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Candidemia por Especies de *Candida* Provenientes de Hemocultivos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

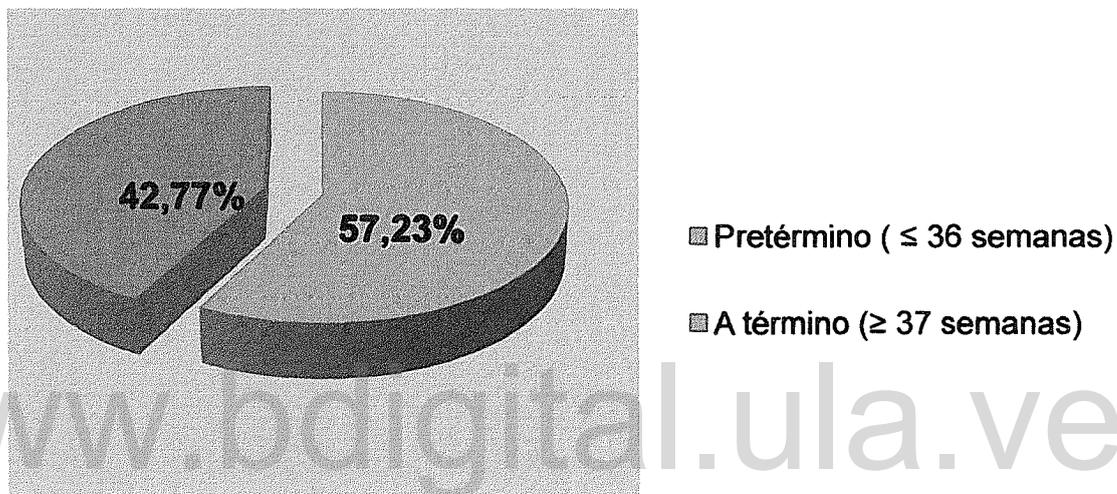


Figura 3. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Edad Gestacional de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009-Diciembre 2010.

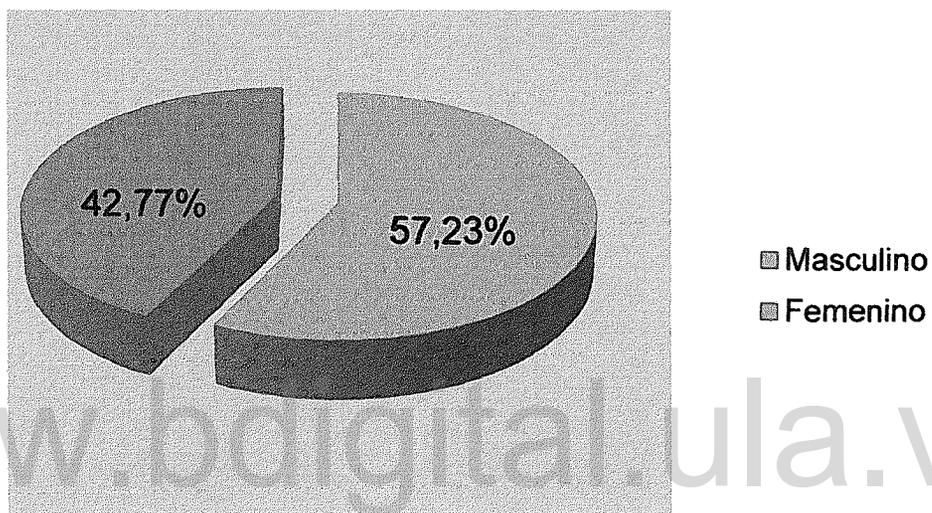


Figura 4. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Género de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

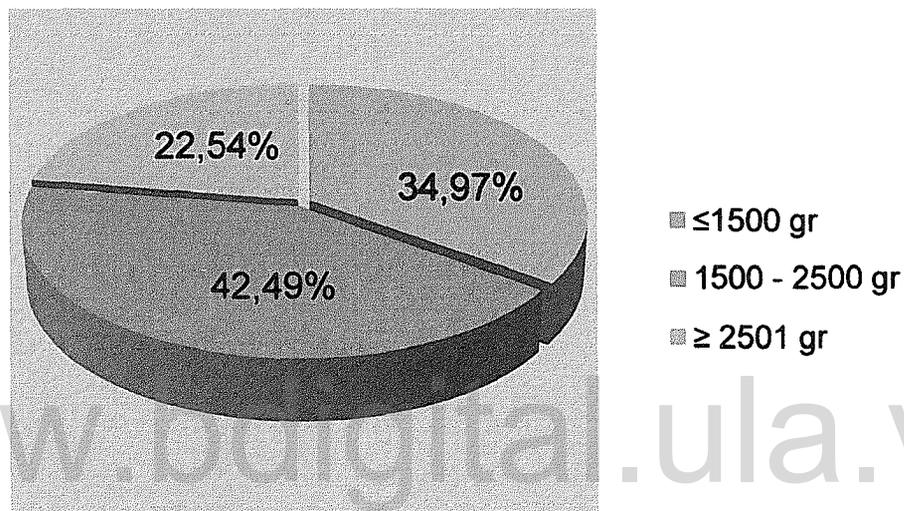
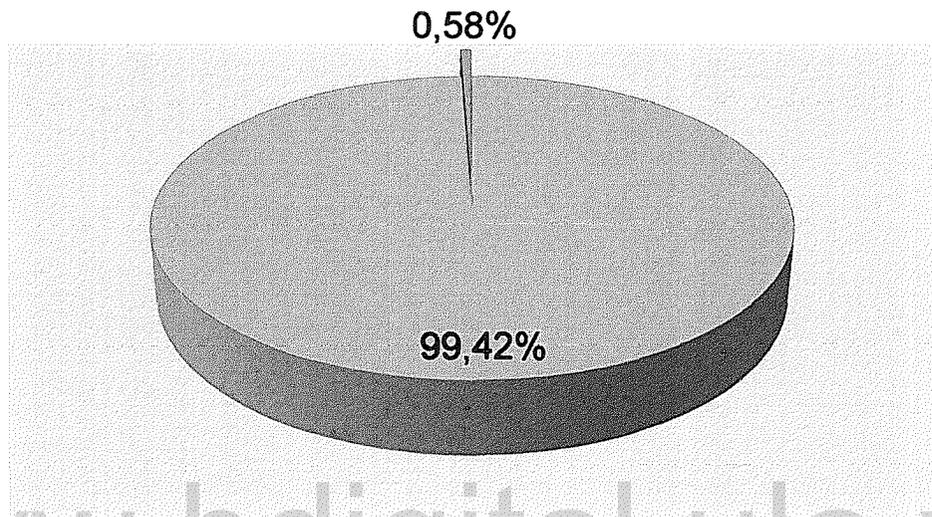


Figura 5. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Peso al Nacer de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009-Diciembre 2010.



■ Con Tratamiento Antimicrobiano ■ Sin Tratamiento Antimicrobiano

Figura 6. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tratamiento con Antibióticos de Amplio Espectro en los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

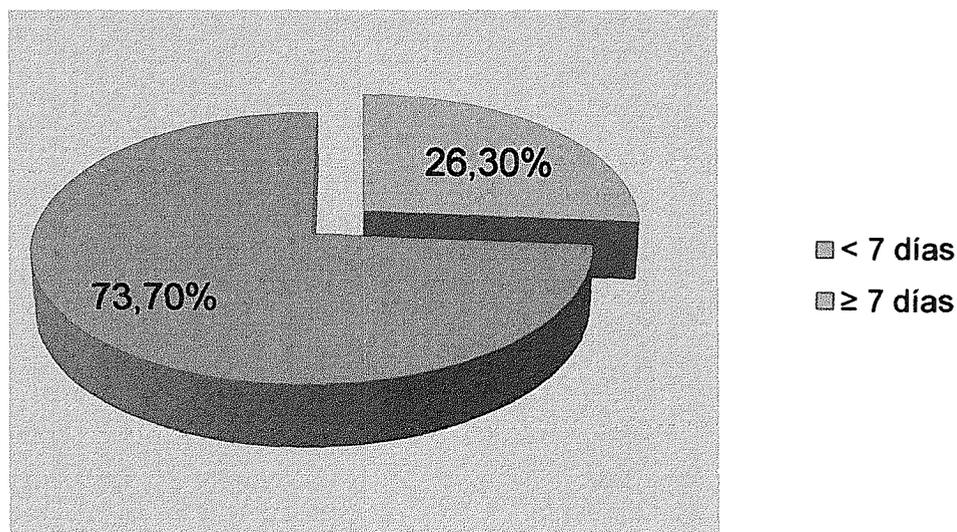
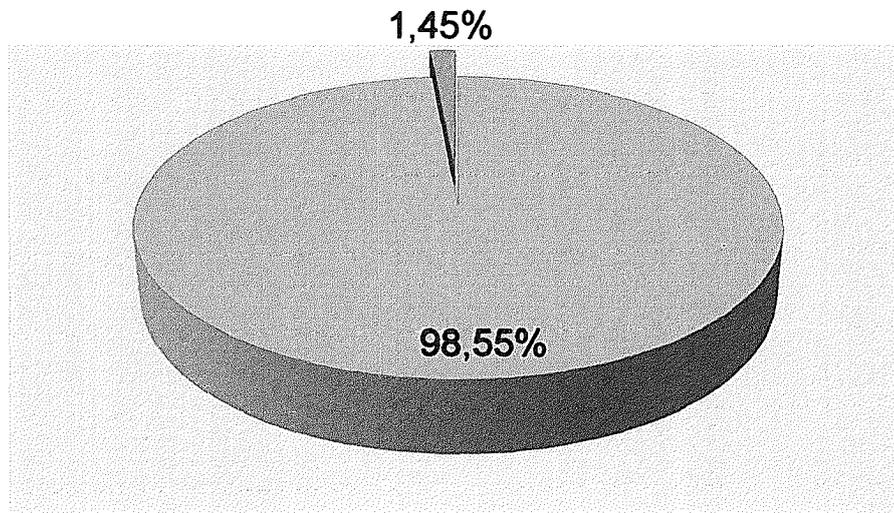
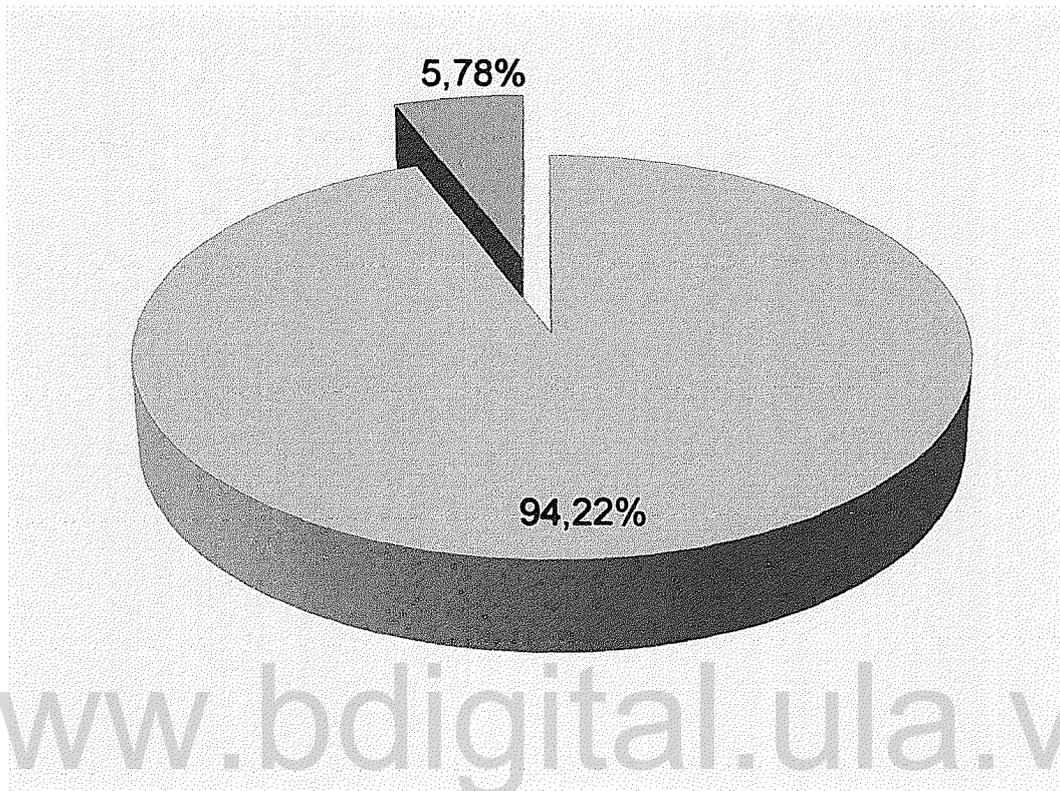


Figura 7. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Días de Hospitalización de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009-Diciembre 2010.



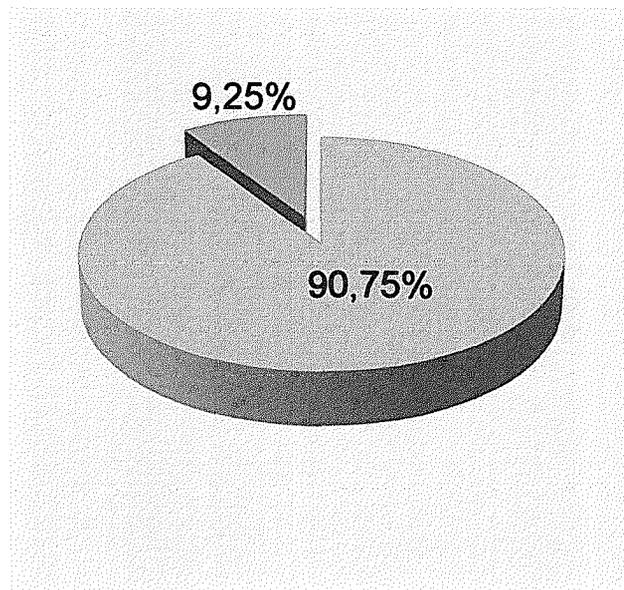
■ Con Procedimientos Invasivos ■ Sin Procedimientos Invasivos

Figura 8. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Procedimientos Invasivos de los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.



■ Con Cateterismo Umbilical ■ Sin Cateterismo Umbilical

Figura 9. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tipo de Procedimiento Invasivo: Cateterismo Umbilical en los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.



■ Con Nutrición Parenteral ■ Sin Nutrición Parenteral

Figura 10. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tipo de Procedimiento Invasivo: Uso de Nutrición Parenteral en los Recién Nacidos provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

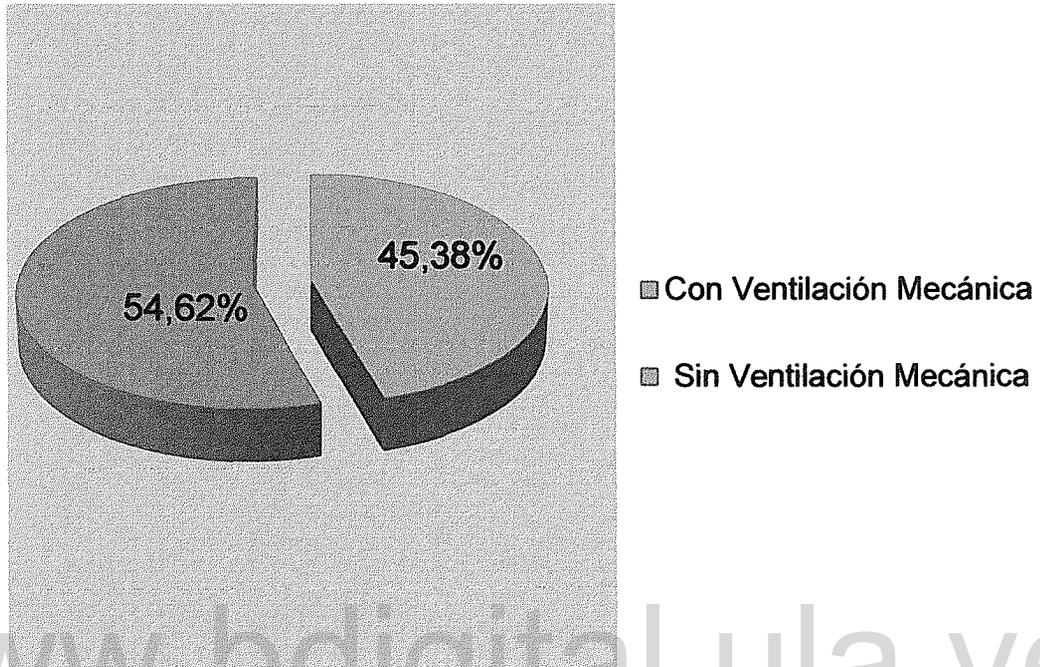
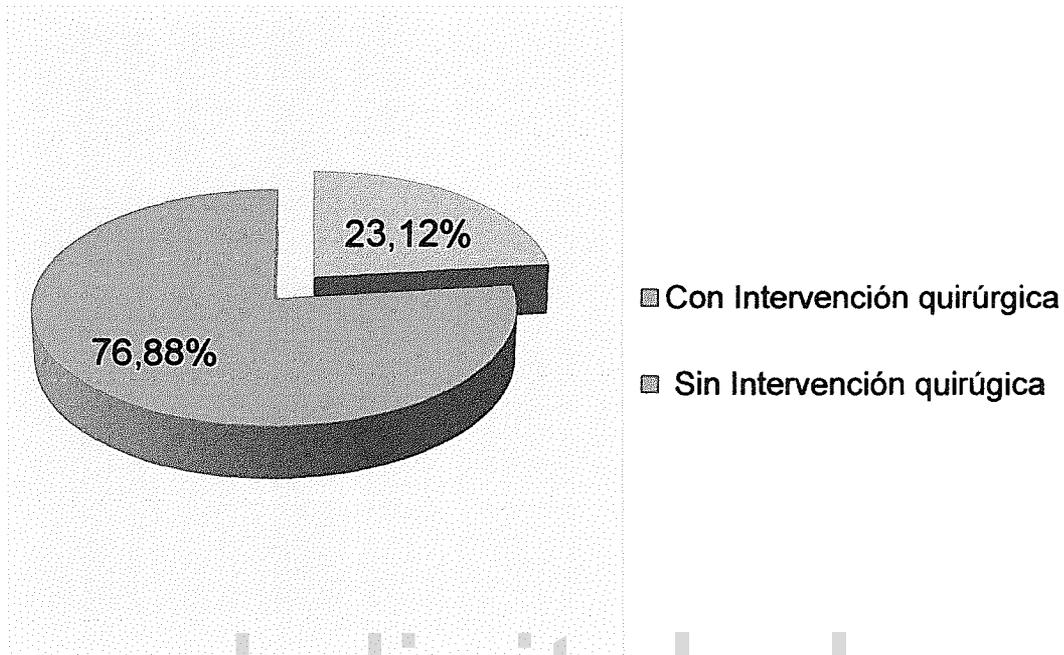


Figura 11. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tipo de Procedimiento invasivo: Ventilación Mecánica en los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.



www.bdigital.ula.ve

Figura 12. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tipo de Procedimiento invasivo: Intervención Quirúrgica en los Recién Nacidos Provenientes de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

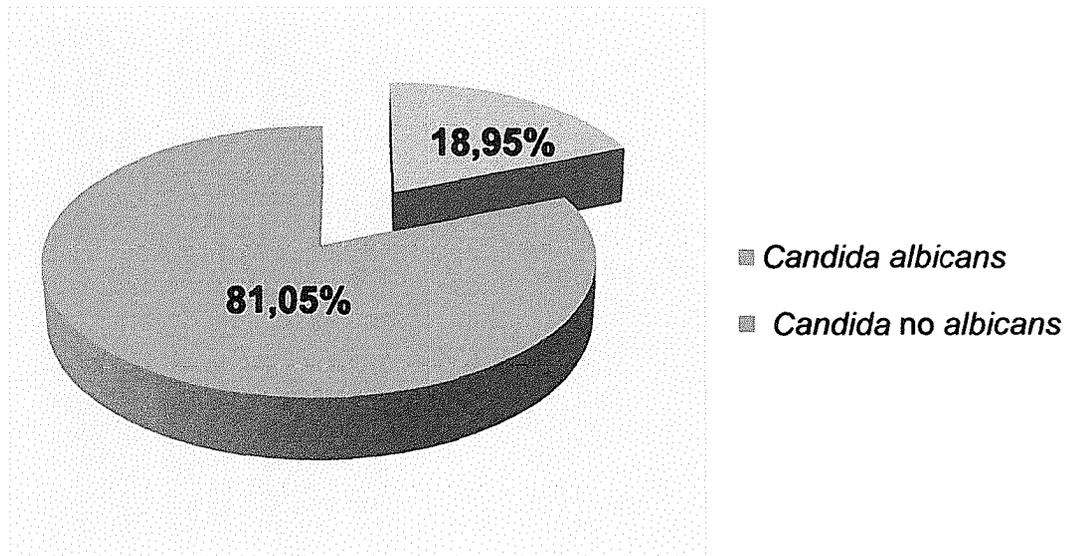


Figura 13. Distribución porcentual de *Candida albicans* y del Grupo de *Candida non-albicans* Aisladas en Hemocultivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009 - Diciembre 2010.

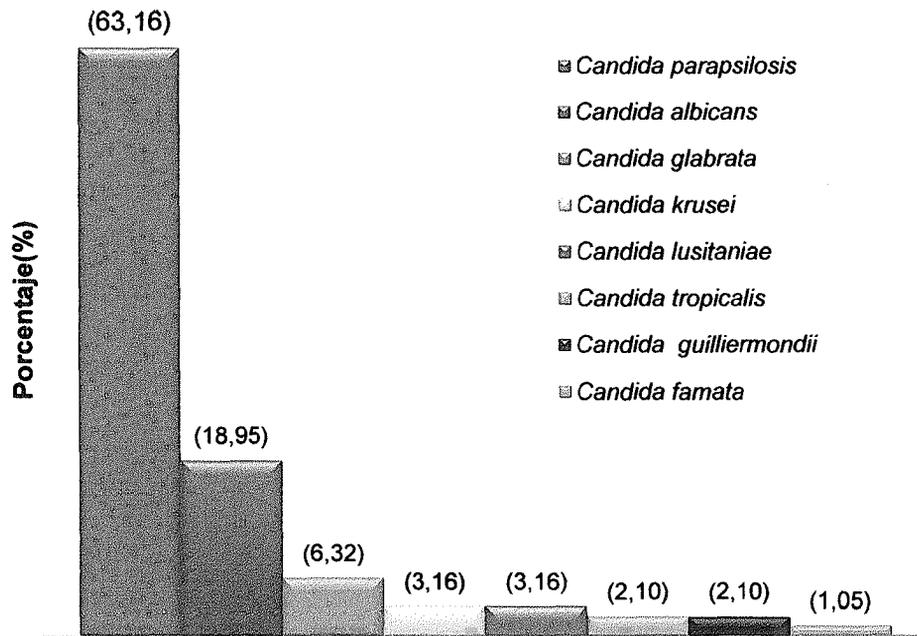


Figura 14. Distribución Porcentual de las Especies de *Candida* Aisladas en Hemocultivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

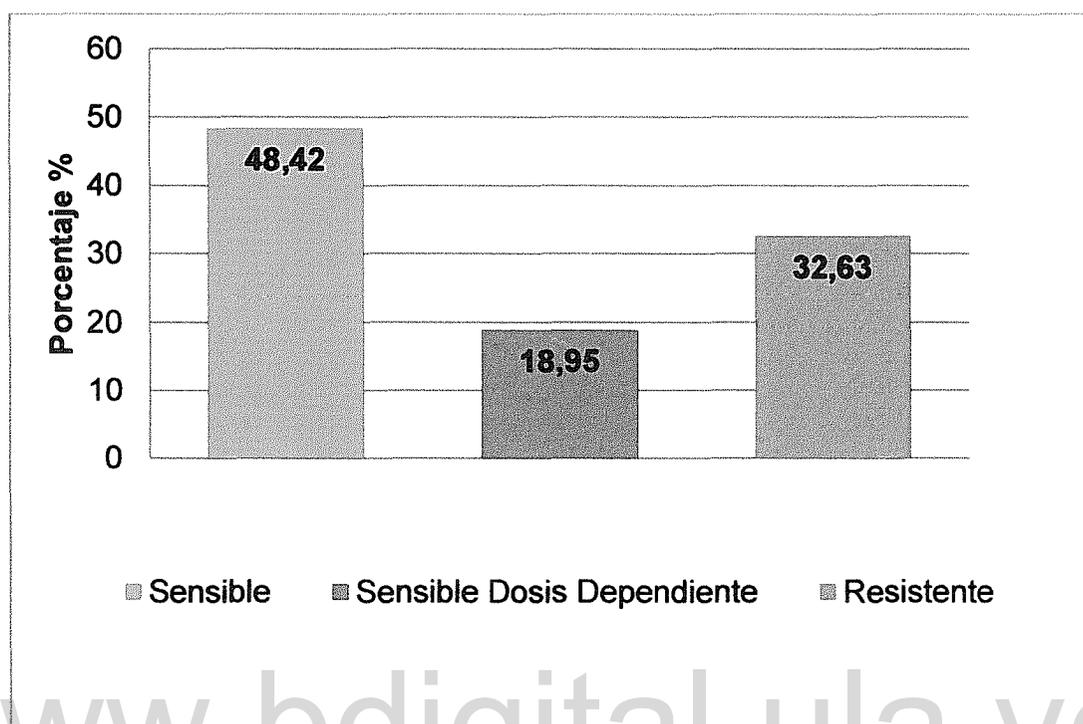


Figura 15. Distribución de las Cepas según la Variable Patrón de Sensibilidad al Fluconazol de Especies de *Candida* aisladas en los Hemocultivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Tabla 19. Distribución de la Susceptibilidad al Fluconazol según la Especie de *Candida* Aislada en los Hemocultivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Especie de <i>Candida</i>	Sensible		Sensible Dosis Dependiente		Resistente	
	N	%	N	%	N	%
<i>Candida parapsilosis</i>	29	48,33	11	18,34	20	33,33
<i>Candida albicans</i>	9	50	5	27,78	4	22,22
<i>Candida glabrata</i>	3	50	1	16,67	2	33,33
<i>Candida krusei</i>	0	0	0	0	3	100
<i>Candida lusitanae</i>	3	100	0	0	0	0
<i>Candida tropicalis</i>	1	50	0	0	1	50
<i>Candida guilliermondii</i>	0	0	1	50	1	50
<i>Candida famata</i>	1	100	0	0	0	0
Total	46	48,42	18	18,95	31	32,63

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

Tabla 20. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Independiente Edad Gestacional de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Edad Gestacional:							0,876
Pre término							
(≤ 36 semanas)	17	4,91	182	52,60	199	57,51	
A término							
(≥ 37 semanas)	78	22,54	69	19,94	147	42,49	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

Tabla 21. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Género de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Género:							0,413
Masculino	51	14,74	147	42,48	198	57,22	
Femenino	44	12,72	104	30,06	148	42,78	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

Tabla 22. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Peso al Nacer de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Peso al Nacer:							*0,008
≤ 1.500 gr	32	9,25	89	25,72	121	34,97	
1.500- 2.500 gr	51	14,74	96	27,75	147	42,49	
> 2.500 gr	12	3,47	66	19,07	78	22,54	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

*Nivel de significancia del 5%

Tabla 23. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tratamiento con Antibióticos de Amplio Espectro de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tratamiento Antimicrobiano:							0,383
Si	95	27,46	249	71,96	344	99,42	
No	0	0	2	0,58	2	0,58	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

Tabla 24. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Días de Hospitalización de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Días de Hospitalización:							*0,029
< 7 días	17	4,91	74	21,39	91	26,30	
≥ 7 días	78	22,54	177	51,16	255	73,70	
Total	95	27,45	251	72,55	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

*Nivel de significancia del 5%

Tabla 25. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Procedimientos Invasivos de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009-Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Procedimientos Invasivos:							0,166
Si	95	27,46	246	71,09	341	98,55	
No	0	0	5	1,45	5	1,45	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

Tabla 26. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Cateterismo Umbilical de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		Chi- cuadrado
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tipos de Procedimientos Invasivos:							*0,003
Con Cateterismo Umbilical	94	27,17	232	67,05	326	94,22	
Sin Cateterismo Umbilical	1	0,29	19	5,49	20	5,78	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

*Nivel de significancia del 5%

Tabla 27. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Uso de Nutrición Parenteral de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tipos de Procedimientos Invasivos:							*0,001
Con Nutrición Parenteral	94	27,17	220	63,58	314	90,75	
Sin Nutrición Parenteral	1	0,29	31	8,96	32	9,25	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

*Nivel de significancia del 5%

Tabla 28. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Ventilación Mecánica de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tipos de procedimientos Invasivos:							0,647
Con Ventilación Mecánica	45	13,01	112	32,37	157	45,38	
Sin Ventilación Mecánica	50	14,45	139	40,17	189	54,62	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

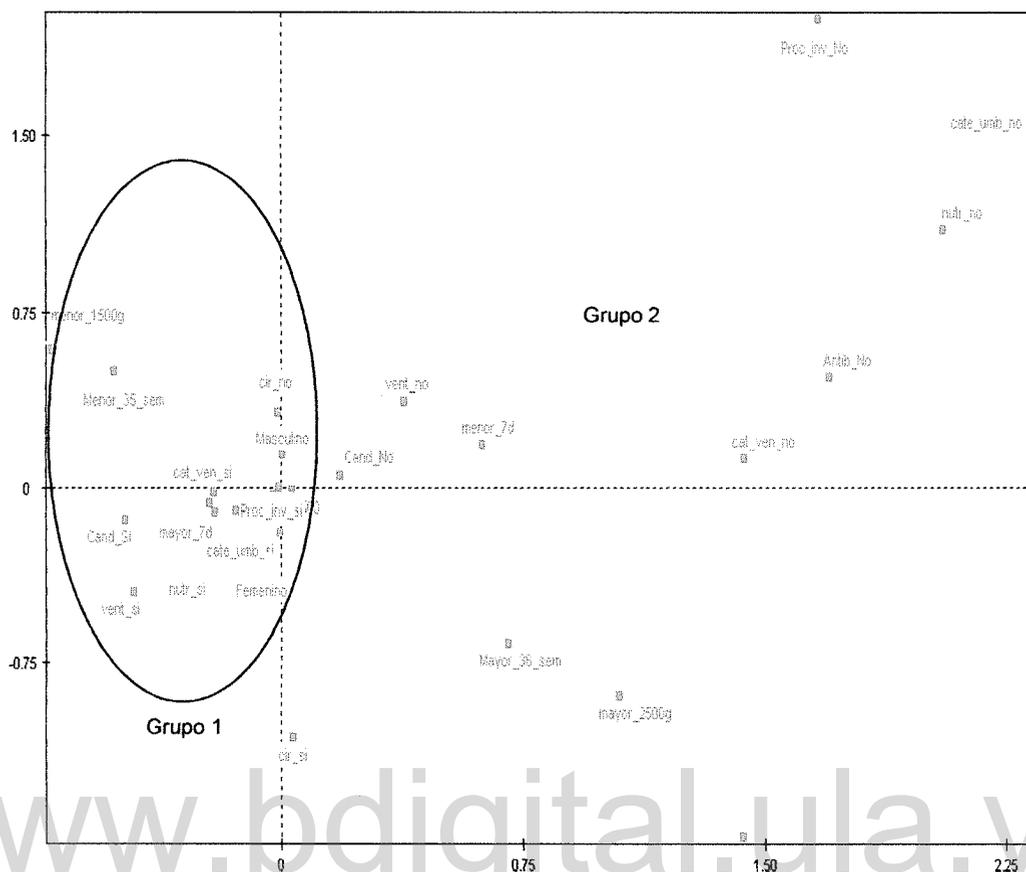
Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

Tabla 29. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tipos de Procedimientos Invasivos: Intervención Quirúrgica de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Variables Clínicas	Candidemia						Chi-cuadrado
	SI (n= 95)		NO (n=251)		TOTAL (n=346)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tipos de procedimientos Invasivos:							*0,047
Con Intervención Quirúrgica	15	4,34	65	18,79	80	23,12	
Sin Intervención Quirúrgica	80	23,12	186	53,75	266	76,88	
Total	95	27,46	251	72,54	346	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

*Nivel de significancia del 5%



Nota: Datos tomados del instrumento de recolección

Grupo 1: **cand_si:** RN con candidemia; **Menor_1500g:** RN de peso al nacer menor de 1500gr; **Menor_36 sem:** RN Pretérmino (≤ 36 semanas); **cat_ven_si:** presencia de catéter umbilical; **Proc_inv_si:** presencia de procedimientos invasivos; **nutr_si:** RN con nutrición parenteral; **mayor_7d:** RN hospitalizados por más de 7 días; **vent_si:** RN con ventilación mecánica; **cir_no:** RN sin intervención quirúrgica.

Grupo 2: **cand_no:** RN sin candidemia; **vent_no:** RN sin ventilación mecánica; **menor_7d:** RN hospitalizados menos de 7 días; **mayor_36 sem:** RN con mas de 36 semanas de gestación; **Mayor_2500gr:** RN con peso al nacer mayor de 2500gr; **cir_si:** RN con intervención quirúrgica; **cat_ven_no:** RN sin cateterismo umbilical; **Atb_no:** RN sin tratamiento antimicrobiano; **nutri_no:** RN sin nutrición parenteral; **proc_inv_no:** RN sin procedimientos invasivos.

Figura 16. Análisis Multivariante (Análisis de Correspondencia Múltiple). Variable Dependiente Candidemia por Especies de *Candida*, la Variable Independiente Edad Gestacional y las Variables Intervinientes de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009- Diciembre 2010.

Tabla 30. Análisis Inferencial (Regresión Lineal). Variable Dependiente la Candidemia por Especies de *Candida* y la Variable Independiente Edad Gestacional y las Variables Intervinientes: Peso al Nacer, Cateterismo Umbilical, Nutrición Parenteral, Ventilación Mecánica e Intervención quirúrgica de los Recién Nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, Mérida Edo. Mérida. Mayo 2009-Diciembre 2010.

Variables Independientes	% Probabilidad de Candidemia por <i>Candida</i> sp.	Valor de Significancia $p < 0,05$
Edad Gestacional	70%	0,006
Peso al Nacer	10% ^(a)	0,021
Cateterismo Umbilical	73,4% ^(b)	0,022
Nutrición Parenteral	89,6% ^(c)	0,036
Ventilación Mecánica	13,7%	0,008
Intervención Quirúrgica	110%	0,030

(a): Riesgo inversamente proporcional

(b): Riesgo inversamente proporcional

(c): Riesgo inversamente proporcional

Discusión

En este estudio multivariante, dicotómico, multifactorial, bicatagórico y multicatagórico se intentó confirmar la asociación entre candidemia por especies de *Candida*, la edad gestacional y los factores clínico-epidemiológicos en recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A), desde Mayo 2009 hasta Diciembre 2010. Las variables intervinientes se consideraron con la finalidad de confirmar la correlación entre la variable dependiente, la edad gestacional de los recién nacidos y otros factores que pudiesen incrementar el riesgo de la candidemia por especies de *Candida*. La metodología de esta investigación estuvo conformada por el estudio clínico-epidemiológico, la recolección y transporte de las muestras de sangre, el aislamiento e identificación de las especies de *Candida* y la determinación de los patrones de susceptibilidad al fluconazol en los diferentes aislamientos. Los datos clínicos y epidemiológicos fueron debidamente recogidos con el instrumento de recolección de datos, para tal fin, se realizó una encuesta a los padres de los recién nacidos incluidos en el estudio.

En los últimos años, *Candida* sp. se ha transformado en un microorganismo emergente hospitalario y es la causa más común de infecciones fúngicas invasivas en neonatología. Por eso, conocer la epidemiología local contribuye a evaluar efectos adversos y evadir la mortalidad en recién nacidos prematuros. Los hallazgos de este estudio revelaron que de 346 recién nacidos, 95 resultaron positivos para el aislamiento de levaduras del género *Candida* en muestras de sangre. La prevalencia de candidemia encontrada (27,46%) fué cuantitativamente cercana a las frecuencias altas ($\geq 50\%$). Los hallazgos de García y cols., (2013) en España y Reyna y cols., (2007) en México, respaldaron a los resultados obtenidos en este estudio ya que estos autores reportaron

frecuencias similares: 31,5%, y 37,1%, respectivamente. Sin embargo, cuantitativamente los resultados de Ariff y cols., (2011) en Pakistán, no respaldaron este estudio debido a que estos autores reportaron una frecuencia mayor (64%). Los resultados obtenidos por Péman y cols., (2011) en España, Cornistein y cols., (2012) en Argentina, Shaodong y cols., (2012) en China, Blyth y cols., (2009) en Australia y Goel y cols., (2009) en India, no respaldaron los resultados obtenidos en este estudio, pues estos autores reportaron frecuencias menores: 5,01%, 12,5%, 1,36%, 3,28% y 8,1%, respectivamente. Algunos autores Venezolanos han realizado estudios que demostraron la frecuencia de candidemia neonatal, tales como los resultados reportados por Hartung y cols., (2005), Dolande y cols., (2008) y Valery y cols., (2008), los cuales no respaldaron lo reportado en este estudio, pues las frecuencias de los mismos fueron menores: 2,94%, 7,8% y 7,14%, respectivamente. Esto muestra que existe una variabilidad de la frecuencia de candidemia en diferentes contextos geográficos. Posiblemente debida a que las especies causantes de dicha infección son de distribución cosmopolita, y la incidencia de la mayoría de los hongos depende del clima y la estacionalidad. Además, muchas de las infecciones por las especies de *Candida* son de origen endógeno y otras de fuentes exógenas. También la frecuencia es influenciada por los esquemas de tratamiento, antibióticos y otras medidas de soporte; y por las manos del personal de salud, manipulación de biomateriales, infusiones y ambientes inanimados contaminados.

El mayor número de episodios de candidemia fué en recién nacidos cuya edad gestacional era mayor o igual a las 37 semanas de gestación (22,54%). Sin embargo, no se encontró relación entre la candidemia por especies de *Candida* y la edad gestacional de los recién nacidos ya que el valor del estadístico chi-cuadrado fué $p=0,876$. Este hallazgo no fué respaldado por Akeme y cols., (2012) en Brasil, Péman y cols., (2011) en España, Blyth y cols., (2009) en Australia, pues, la frecuencia reportada por estos autores fué

mayor en recién nacidos de pretérmino. Los resultados de Bustos y cols., (2006) en Chile, respaldaron lo obtenido en este estudio ya que encontraron mayor número de episodios de candidemia en recién nacidos de término. Esta variación entre los resultados discutidos muestra que la candidemia es mas frecuente en los recién nacidos con mayor edad gestacional; esto posiblemente se deba a las manifestaciones adicionales o patologías asociadas que pudiesen presentar los recién nacidos de término, como malformaciones congénitas (cardíacas, renales y digestivas) lo que somete a estos neonatos a procedimientos invasivos e intervenciones quirúrgicas.

Al analizar, a través de la regresión logística la probabilidad de ocurrencia de la candidemia por especies de *Candida* asociada a la edad gestacional del recién nacido, se observó, que los pretérminos tienen un 70% mayor de riesgo de adquirir candidemia que los recién nacidos de término, lo cual reveló que hubo significancia estadística entre las variables ($p < 0,05$). Este hallazgo fué respaldado por Akeme y cols., (2012) en Brasil, Péman y cols., (2011) en España, Blyth y cols., (2009) en Australia y Pooli y cols., (2006) en Argentina, ya que estos autores encontraron asociación estadísticamente significativa entre candidemia y los recién nacidos pretérmino. Estos resultados mostraron que el riesgo de candidemia guarda relación inversa con la edad gestacional, al decrecer la edad gestacional aumenta la candidemia y con ella las complicaciones médicas que prolongan la hospitalización, así, un mayor número de recién nacidos requieren ventilación mecánica por el síndrome de dificultad respiratoria relacionado con la prematurez y con la displasia pulmonar; y a la vez, muchos requieren nutrición parenteral y catéter venoso central entre otros.

En este estudio se observó que la candidemia predominó en el género masculino (14,74%) con respecto al femenino (12,72%). Sin embargo, no se encontró relación entre la candidemia por especies de *Candida* y el género de los recién nacidos estudiados ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fué $p = 0,413$. Estos hallazgos no fueron respaldados por Zarate y cols.,

(2012) en Costa Rica y Valery y cols., (2008) en Venezuela, pues la frecuencia reportada por estos autores fue mayor en el género masculino (52%), con asociación estadísticamente significativa, es decir, el género estuvo relacionado con candidemia. De primera línea, no existe explicación que justifique la diferencia de la prevalencia de candidemia con respecto al género.

Los hallazgos obtenidos en este estudio con respecto al peso de los recién nacidos con candidemia demostraron que 14,74% fueron neonatos de bajo peso al nacer. Se encontró relación entre la candidemia por especies de *Candida* y el peso al nacer de los recién nacidos estudiados, ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fué $p=0,008$. Este hallazgo fué respaldado por Akeme y cols., (2012) en Brasil, Morales y cols., (2010) en Filipinas y Shaodong y cols., (2012) en China, ya que estos autores reportaron elevada frecuencia de candidemia en recién nacidos de bajo peso al nacer. Probablemente, la frecuencia de candidemia asociada al bajo peso del recién nacido se justifique por la inmadurez inmunológica del neonato.

Al analizar, a través de la regresión logística la probabilidad de ocurrencia de la candidemia por especies de *Candida* asociada al peso al nacer se obtuvo que el riesgo es 10% menor en recién nacidos de peso adecuado, lo cual reveló que existe relación estadísticamente significativa entre las variables ($p<0,05$). Sin embargo, este riesgo es inversamente proporcional, es decir, a mayor peso al nacer de los recién nacidos, el riesgo de presentar candidemia es menor. Este hallazgo fué respaldado por Pooli y cols., (2006) en Argentina quienes reportaron un riesgo de ocurrencia de 10,6% de adquirir candidemia en recién nacidos de peso al nacer menor de 1500 gr. Este hecho se debe posiblemente a que la característica de bajo peso al nacer va acompañada de inmadurez inmunológica, lo que hace susceptible al neonato de padecer cualquier tipo de infección, entre ellas la ocasionada por levaduras del género *Candida*.

Al analizar cuantitativamente el uso de antimicrobianos recibido por los recién nacidos con candidemia en este estudio, destaca el porcentaje de ellos (27,46%). Sin embargo, con 95% de confianza se obtuvo un valor $p=0,383$; por lo tanto, no se encontró relación o dependencia entre la candidemia por especies de *Candida* y la administración de antibióticos de amplio espectro. Estos hallazgos no fueron respaldados por Cahan y cols., (2011) en EEUU, Cornistein y cols., (2012) en Argentina y Valery y cols., (2008) en Venezuela, ya estos autores reportaron el uso prolongado de tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro como un factor condicionante para establecer la enfermedad. Esto posiblemente se deba a las manifestaciones adicionales o patologías asociadas que pudiesen presentar los recién nacidos de término, como malformaciones congénitas (cardíacas, renales y digestivas) lo que somete a estos neonatos a otros procedimientos invasivos.

Entre los recién nacidos con candidemia, 22,54% estaban hospitalizados por más de 7 días. Con 95% de confianza se obtuvo un valor $p= 0,029$; por lo tanto, se encontró relación o dependencia entre la candidemia por especies de *Candida* y los días de hospitalización del recién nacido. Este hallazgo fue respaldado por Ariff y cols., (2011) en Pakistán y Valery y cols., (2008) en Venezuela, quienes reportaron que la larga estancia hospitalaria fue un factor condicionante para el establecimiento de una infección por *Candida* sp. Esto posiblemente se debe, en particular, a las condiciones de atención y manipulación del recién nacido crítico durante su estancia hospitalaria, como es la administración y uso sostenido de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. También, el uso de nutrición parenteral, el daño de las barreras anatómicas debido a intervenciones invasivas (uso de catéteres, tubos endotraqueales, drenajes, sondas) aumentando el riesgo de infección sistémica por especies de *Candida*.

Se evidenció en este estudio que la candidemia estuvo presente en recién nacidos con cateterismo umbilical (27,17%); con 5% de significancia, se

obtuvo un valor $p=0,003$; lo cual reveló que hay relación estadísticamente significativa entre estas variables. Estos datos fueron respaldados por Reyna y cols., (2007) en México, García y cols., (2013) en España, Shaodong y cols., (2012) en China, los cuales demostraron un aumento de episodios de candidemia cuando está presente algún factor de riesgo extrínseco. Esto se debe a que las especies de *Candida* pueden ingresar por vía exógena fácilmente al recién nacido inmunosuprimido a través de las manos del personal de salud que no cumplan con las medidas de lavado de manos. Además, los catéteres usados son un sitio fácil de anidación de hongos debido a que *Candida* sp. tiene la capacidad de producir biopelículas que contribuyen a la adherencia a catéteres y otros biomateriales plásticos.

Al analizar, a través de la regresión logística la probabilidad de ocurrencia de candidemia en recién nacidos con cateterismo umbilical, se observó que el riesgo es menor en un 73,4% en recién nacidos que no presentan cateterismo umbilical, es decir, que la presencia de cateterismo umbilical incrementa significativamente el riesgo de candidemia. Este hallazgo es respaldado por Pooli y cols., (2006) en Argentina quienes reportaron un riesgo mayor de adquirir candidemia en recién nacidos con catéter venoso central. Esto posiblemente se debe a que la presencia de catéter umbilical puede implicar en un momento determinado la colonización previa, la infección del punto de salida del catéter y la diseminación sanguínea de las levaduras. Específicamente, las levaduras pueden acceder por capilaridad y adherirse a las paredes del catéter, así mismo, producir un polisacárido que forma una biopelículas que facilita el anclaje al catéter, dificulta la acción de los neutrófilos del recién nacido y su posterior diseminación sanguínea.

Se verificó en este estudio que la candidemia estuvo presente en recién nacidos con nutrición parenteral y fué 27,17%. Con 95% de confianza se obtuvo un valor $p=0,001$; por lo tanto, se encontró relación estadísticamente significativa entre la candidemia por especies de *Candida* y el uso de nutrición parenteral. Estos datos fueron respaldados por Reyna y cols.,

(2007) en México, García y cols., (2013) en España, Shaodong y cols., (2012) en China, los cuales demostraron un aumento de episodios de candidemia cuando está presente alguno de los factores de riesgo extrínseco. Esto posiblemente se debe a que las especies de *Candida* pueden ingresar por vía exógena fácilmente al recién nacido inmunosuprimido a través de las manos del personal de salud que no cumpla con las medidas de lavado de manos. También, las nutriciones parenterales pueden contaminarse y están asociadas con candidemia, debido a que los componentes y el uso prolongado representan un medio de cultivo para los hongos.

Al analizar, a través de la regresión logística la probabilidad de ocurrencia de candidemia, se observó que el riesgo es 89,6% menor en recién nacidos que no presentan nutrición parenteral, por lo tanto, la presencia de nutrición parenteral incrementa significativamente el riesgo. Este hallazgo es respaldado por Pooli y cols., (2006) en Argentina quienes reportaron un riesgo de 30,6% de adquirir candidemia en recién nacidos con nutrición parenteral. Esto posiblemente se deba a que las levaduras del género *Candida* pueden ingresar y contaminar el agua y los líquidos empleados en la preparación de la nutrición parenteral. También, estas levaduras puede permanecer en los líquidos nutricionales durante mucho tiempo ya que estos son medios propicios para su reproducción. Esto se debe probablemente al uso prolongado de las infusiones, al uso inadecuado de las campanas de flujo laminar necesaria para dichas preparaciones y del inadecuado control del lavado de manos al manipular las infusiones nutricionales. Específicamente, estos microorganismos pueden ingresar juntamente con la infusión contaminada o a causa de las manipulaciones de las conexiones de los equipos de infusión, además, colonizan o infectan la luz del catéter y pasan al torrente sanguíneo.

Se evidenció en este estudio que la candidemia estuvo presente en recién nacidos sometidos a ventilación mecánica en 13,01%. Sin embargo, no se encontró relación entre la candidemia por especies de *Candida* y el uso de ventilación mecánica ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,647$. Estos datos no fueron respaldados por Reyna y cols., (2007) en México, García y cols., (2013) en España y Shaodong y cols., (2012) en China, los cuales demostraron un aumento de episodios de candidemia cuando está presente algún factor de riesgo extrínseco. Esto posiblemente se deba al manejo de los tubos endotraqueales y mascarillas, asociados directamente al correcto lavado de manos del personal que manipula los recién nacidos.

Al analizar, a través de la regresión logística la probabilidad de ocurrencia de candidemia, se observó que el riesgo es 13,7% mayor en recién nacidos sometidos a ventilación mecánica, es decir, que el uso de ventilación mecánica incrementa significativamente el riesgo de infección por *Candida* sp. Estos hallazgos fueron respaldados por Pooli y cols., (2006) en Argentina, quienes reportaron un riesgo de 32,5% de adquirir candidemia en recién nacidos con ventilación mecánica. Esto posiblemente se deba al proceso de intubación y extubación ya que en la mayoría de los casos ocurre microaspiración de las secreciones orofaríngeas contaminadas. Estas secreciones contaminadas se sitúan en la tráquea o del tubo de traqueostomía y lentamente van penetrando en la vía. Así mismo, en forma gradual, se va formando una biopelícula sobre la superficie interna del tubo endotraqueal, además, los ciclos del ventilador impulsan a la biopelícula y aumenta el riesgo de infección, la cual es determinada por la respuesta inmune del hospedero.

Se demostró en este estudio que la candidemia estuvo presente en 4,33% de los recién nacidos sometidos a intervención quirúrgica. Se encontró relación estadísticamente significativa entre la candidemia por especies de *Candida* y la intervención quirúrgica, ya que el valor del estadístico Chi-

cuadrado fué $p=0,047$. Estos datos fueron respaldados por Reyna y cols., (2007) en México, García y cols., (2013) en España, Shaodong y cols., (2012) en China, los cuales demostraron un aumento de episodios de candidemia cuando estaba presente algún factor de riesgo invasivo. Esto se debe a que las especies de *Candida* pueden ingresar por vía exógena fácilmente al recién nacido inmunosuprimido a través de las manos del personal de salud que no cumpla con las medidas de lavado de manos. Ya que la mayoría de los recién nacidos estudiados están asociados a otros factores de riesgo y pueden contaminarse, así como, la manipulación y limpieza de heridas de manera inadecuada puede ser el origen de la infección.

Al analizar, a través de la regresión logística la probabilidad de ocurrencia de candidemia, se observó que el riesgo es 110% mayor en los recién nacidos sometidos a procedimientos quirúrgicos, es decir, que la cirugía incrementa significativamente el riesgo de infección por *Candida* sp. Este hallazgo fue respaldado por Pooli y cols., (2006) en Argentina quienes reportaron un riesgo de 13,2% de adquirir candidemia en recién nacidos con intervención quirúrgica. Esto se debe a los diferentes procedimientos invasivos adicionales que presentan los recién nacidos sometidos a cirugía, además del incorrecto lavado de manos del personal de salud que manipula los recién nacidos.

Al realizar el estudio multivariante, a través del análisis de correspondencia múltiple, se encontró una tendencia a la candidemia por especies de *Candida* en los recién nacidos de pretérmino, recién nacidos de bajo peso al nacer, recién nacidos hospitalizados por más de 7 días, recién nacidos con presencia de cateterismo umbilical, recién nacidos con ventilación mecánica y nutrición parenteral. Estos hallazgos fueron respaldado por Pooli y cols., (2006) en Argentina, ya que estos autores hallaron todos estos factores clínico-epidemiológicos asociados a candidemia. Esto se debe posiblemente a las condiciones de

inmunosupresión del recién nacido prematuro y de bajo peso al nacer. Además, las especies de *Candida* pueden ingresar por vía exógena en los recién nacidos sometidos a procedimientos invasivos, a través de las manos del personal de salud que no cumpla con las medidas de lavado de manos.

En cuanto a la distribución de las especies de *Candida* aisladas con mayor frecuencia, los resultados obtenidos en este estudio confirmaron que la prevalencia de especies de *Candida* no *albicans* fué mayor (81,05%) que la de *C. albicans* (18,95%). Estos datos no fueron respaldados por García y cols., (2013) en España, Cahan y cols., (2011) en EEUU, Akeme y cols., (2012) en Brasil y Hartung y cols., (2005) en Venezuela, ya que estos autores encontraron frecuencia mayores de *C. albicans* 53,4%, 57%, 39,09% y 72,06%, respectivamente. Sin embargo los hallazgos de Zarate y cols., (2012) en Costa Rica, respaldaron el resultado de este estudio, ya que reportaron las especies de *Candida* no *albicans* (64%) con predominio sobre *C. albicans*. En los últimos años, se ha observado un cambio importante en el comportamiento epidemiológico de las infecciones por levaduras debido a que el aislamiento de especies diferentes a *C. albicans* es cada vez más frecuente (Galván y cols., 2006).

En cuanto a la distribución de las especies diferentes a *C. albicans*. Los hallazgos de este estudio confirmaron que *C. parapsilosis* fué la aislada con mayor frecuencia en recién nacidos con candidemia (63,16%). Los resultados reportados por Calvo y cols., (2010) en Venezuela, Blyth y cols., (2009) en Australia y Valery y cols., (2008) en Venezuela, respaldaron esta investigación ya que los mismos encontraron una frecuencia mayor de esta especie, respecto a las otras en los neonatos en: 51,28%, 42,4% y 38,14%, respectivamente. El aislamiento de *C. parapsilosis* en muestras de sangre está relacionada con infección horizontal a través del contacto con las manos del personal de salud y con material inanimado contaminado. Además, esta especie de *Candida*, ha sido responsable de la producción de brotes intrahospitalarios, relacionados con el mal manejo de los catéteres centrales

o periféricos y por la contaminación de las soluciones de perfusión (Nucci y col., 2010); Dolande y col., 2008).

En relación a *C. glabrata* los hallazgos de este estudio reflejaron que dicha especie se aisló en 6,32% de los casos, fué la tercera especie aislada en los recién nacidos con candidemia. El estudio realizado por Rodríguez y cols., (2011) en España, respaldaron la frecuencia obtenida en este estudio ya que reportaron a *C. glabrata* entre las principales especies aisladas (12,4%). Sin embargo, los estudios llevados a cabo por Cahan y cols., (2011) en EEUU, Mesa y cols., (2005) en Venezuela, no respaldaron los obtenidos en esta investigación, ya que estos autores reportaron frecuencias menores en 2% y 1,1%, respectivamente. Los estudios han demostrado que la presencia de esta levadura se incrementa con la prolongación del tiempo de hospitalización y el deterioro clínico del enfermo, por lo que se considera un patógeno emergente (Noriega y cols., 2008; Bedout y cols., 2010; Brooks y cols., 2011; Demesa y cols., 2011).

Respecto a *C. krusei*, el resultado obtenido en esta investigación refleja una frecuencia menor (3,16%). Los resultados obtenidos por Rodríguez y cols., (2011) en España, respaldaron este estudio debido a que la frecuencia reportada por los autores fué menor (3,2%). Además, es respaldado por los estudios de Pooli y cols., (2006) en Argentina y Calvo y col., (2010) en Venezuela, en los cuales *C. krusei* se ubicó en menor proporción con una prevalencia inferior al 10%. Sin embargo, esta especie ha ido emergiendo con el pasar de los años y esto se debe a los factores predisponentes, tales como, la edad y antecedentes de profilaxis antifúngica con fluconazol (García y cols., 2013)

En relación a *C. tropicalis* los hallazgos de este estudio reflejaron que la frecuencia fué baja (2,10%). Los resultados obtenidos por Cornistein y cols., (2012) en Argentina, Goel y cols., (2009) en India y Dolande y cols., (2008) en Venezuela, no respaldaron este estudio ya que dichos autores reportaron candidemia asociada a *C. tropicalis* con una frecuencia superior de 27,5%,

61,19% y 39,96%, respectivamente. Probablemente este hecho se deba al uso de fluconazol como terapia profiláctica, lo que trae como consecuencia la selección que se observa en las especies de *Candida* (Rodríguez y cols., 2011).

El aislamiento e identificación *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, y *C. famata*, en este estudio demostró una frecuencia de 3,16%, 2,10% y 1,05%, respectivamente. Los estudios realizados por Calvo y cols., (2010) respaldaron esta investigación debido a que los porcentajes de frecuencia de estas levaduras, en general, son bajos y varían entre 0,7 y 5,4%. Estas levaduras son consideradas infrecuentes como causa de candidemia, lo cual demuestra la aparición de nuevas especies de *Candida* responsables de candidemia en el grupo de recién nacidos. La razón de la aparición de estas especies no está dilucidada; sin embargo su presencia en medios hospitalarios podría estar relacionada con el uso de fluconazol y el manejo inapropiado de catéteres centrales y periféricos (Rodríguez y cols., 2011).

Las pruebas de sensibilidad al fluconazol revelaron que durante el periodo de estudio 48,42% de los aislamientos de *Candida* sp. fueron sensibles a dicho antifúngico. Los hallazgos obtenidos en España por Flores y cols., (2009), Péman y cols., (2011), Rodríguez y cols., (2011) y García y cols., (2013) no respaldaron cuantitativamente este estudio ya que los autores encontraron un perfil de susceptibilidad al fluconazol mayor: 89,3%, 97,5%, 89% y 95,9%, respectivamente. Algunos autores Latinoamericanos han realizado estudios que demostraron el perfil de susceptibilidad al fluconazol, tales como los resultados reportados por Niz y cols., (2008) en Brasil, Zuluaga y cols., (2010) y Bedout y cols., (2010) en Colombia, los cuales no respaldaron lo reportado en este estudio, pues encontraron un perfil de susceptibilidad al fluconazol mayor: 87,5%, 78,3% y 75,3%, respectivamente. En Venezuela, los resultados obtenidos por Dolande y cols., (2008) no respaldaron lo obtenido en esta investigación ya que los autores reportaron un perfil de sensibilidad mayor (91,5%). Este hecho

demuestra que en la unidad de estudio probablemente existe una disminución del perfil de sensibilidad al fluconazol. Esto posiblemente se deba al uso frecuente del fluconazol como terapia profiláctica, lo que trae como consecuencia la selección que se observa en las especies escasamente sensibles al fluconazol como ocurre en las especies de *Candida no albicans*.

Al analizar el patrón de sensibilidad al fluconazol para las distintas especies se encontró que para *C. parapsilosis* se obtuvo una sensibilidad menor al fluconazol (48,33%) y un elevado porcentaje de aislamientos resistentes (33,33%) con respecto a lo observado a nivel global. Así mismo, los hallazgos obtenidos por Niz y cols., (2008) en Brasil, Goel y cols., (2009) en India, Gutiérrez y cols., (2012) en México y Porte y cols., (2012) en Chile no respaldaron a los resultados obtenidos en esta investigación, ya que los autores reportaron una susceptibilidad al fluconazol superior al 85%. Sin embargo, los resultados obtenidos por Zuluaga y cols., (2010) en Colombia, respaldaron cuantitativamente los resultados de este estudio, ya que los autores reportaron un perfil de sensibilidad similar (59,6%). Respecto al perfil de resistencia a fluconazol de los aislamientos de *C. parapsilosis* los hallazgos de Pfaller y cols., (2010) no respaldaron cuantitativamente los resultados de este estudio ya que los autores reportaron una resistencia al fluconazol menor de 10%. Así mismo, los hallazgos obtenidos por Dolande y cols., (2008) en Venezuela, Zuluaga y cols., (2010) en Colombia, Gutiérrez y cols., (2012) en México y Porte y cols., (2012) en Chile, no respaldaron los resultados obtenidos en esta investigación ya que los autores reportaron una resistencia al fluconazol menor: 1%, 14,9%, 8,3% y 4%, respectivamente. Estos resultados indican un posible aumento de la resistencia de esta especie en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A., probablemente relacionada con la exposición previa al azol.

Para *C. albicans* se obtuvo un perfil de sensibilidad al fluconazol de 50% y un elevado porcentaje de aislamientos resistentes (22,22%), con respecto a

lo observado a nivel global. Estos hallazgos no son respaldados por Niz y cols., (2008) en Brasil, Goel y cols., (2009) en India, Zuluaga y col, (2010) en Colombia y Peroso y col, (2012) en Venezuela, ya que estos autores reportaron una susceptibilidad al fluconazol mayor: 100%, 92,3%, 95,2% y 87,5%, respectivamente. Así mismo, los hallazgos de Pfaller y col, (2010) no respaldaron cuantitativamente los resultados de este estudio ya que estos autores reportaron una resistencia al fluconazol menor (1,4%). Igualmente, los hallazgos obtenidos por Gutiérrez y col., (2012) en México y Porte y col., (2012) en Chile, no respaldaron a los resultados obtenidos en esta investigación ya que estos autores reportaron una resistencia al fluconazol menor: 4,9% y 1% respectivamente. Estos resultados indican una mayor resistencia al fluconazol de esta especie en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, con respecto a lo reportado por otros investigadores latinoamericanos, posiblemente relacionada con la exposición previa al azol.

Al analizar el patrón de sensibilidad al fluconazol de *C. glabrata* los resultados obtenidos en este estudio demostraron sensibilidad a fluconazol de 50% y un elevado porcentaje de aislamientos resistentes (33,33%) con respecto a lo observado a nivel global. Los hallazgos obtenidos por Dolande y cols., (2008) en Venezuela, Pfaller y cols., (2010) y Zuluaga y cols., (2010) en Colombia, respaldaron cuantitativamente los resultados de este estudio ya que los autores reportaron una sensibilidad al fluconazol similar (56,7%, 68,7 y 65,6%), respectivamente. Sin embargo, los hallazgos obtenidos por Goel y cols., (2009) en India, Gutiérrez y cols., (2012) en México y Porte y cols., (2012) en Chile, no respaldaron los resultados obtenidos en esta investigación ya que los autores reportaron una sensibilidad al fluconazol menor: 25%, 33,33% y 33%, respectivamente. Al analizar el perfil de resistencia del antifúngico en estudio los hallazgos obtenidos por Dolande y cols., (2008) en Venezuela, Zuluaga y cols., (2010) en Colombia, Pfaller y cols., (2010) no respaldaron los resultados obtenidos en este estudio ya que

los autores encontraron cifras de resistencias inferiores: 16,7%, 18,8%, 15,7% respectivamente. Así mismo, los hallazgos obtenidos por Porte y cols., (2012) en Chile, respaldaron cuantitativamente los resultados de este estudio ya que los autores reportaron una sensibilidad al fluconazol similar (26%). Estos resultados indican una mayor resistencia al fluconazol de esta especie en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, con respecto a lo reportado por otros investigadores latinoamericanos; esta condición estaría asociada a selección a la que están sujetas las levaduras que forman parte de la microbiota habitual, en los individuos que reciben tratamiento antifúngico profiláctico, pues se describe que estas especies exhiben resistencia adquirida a uno o más antifúngicos.

Por otro lado las cifras mas altas de resistencia al fluconazol se observaron en *C. krusei* (100%). Estos resultados son respaldados por los obtenidos por Zuluaga y cols., (2010) en Colombia, Pfaller y cols., (2010), Peroso y cols., (2011) en Venezuela y Porte y cols., (2012) en Chile ya que los autores reportaron un perfil de resistencia para esta especie de *Candida* del 100%. Estos resultados indican una mayor resistencia al fluconazol de esta especie en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, con respecto a lo reportado por otros investigadores latinoamericanos; esta condición estaría asociada al carácter de la levadura, pues se describe que estas especies exhiben resistencia intrínseca a dicho antifúngico, el cual puede ser explicado por el inadecuado control en la administración de los antifúngicos que aumenta la selección de las cepas, factor primordial en la selección de cepas resistentes.

Al investigar el patrón de sensibilidad al fluconazol de *C. lusitanae* y *C. famata* se encontró que el 100% de los aislamientos fueron sensibles. Estos hallazgos fueron respaldados por Dolande y cols., (2008) en Venezuela, Pfaller y cols., (2010) y Peroso y cols., (2011) en Venezuela, ya que los autores reportaron una sensibilidad al fluconazol similar (>90%). Esto posiblemente se deba a que son levaduras consideradas patógenos

nosocomiales emergentes en los individuos graves e inmunodeprimidos, por lo general de mal pronóstico, a pesar de que esta levadura en la práctica clínica es, por fortuna, muy infrecuente. Se ha descrito *C. lusitanae* como causa de casos fatales de infecciones sistémicas. A pesar de lo infrecuente, el interés clínico radica en la capacidad para desarrollar resistencia a la anfotericina B, fundamentalmente en el contexto de tratamiento con este fármaco.

Para *C. tropicalis* y *C. guilliermondii* se observó un del perfil de resistencia al fluconazol mayor (50%) con respecto a lo observado a nivel global. Estos hallazgos no fueron respaldados por Niz y cols., (2008) en Brasil, Goel y cols., (2009) en India, Zuluaga y cols., (2010) en Colombia y Peroso y cols., (2012) en Venezuela, ya que estos autores reportaron una resistencia al fluconazol menor del 10%. Estos resultados indican una mayor resistencia al fluconazol de esta especie en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A, con respecto a lo reportado por otros investigadores latinoamericanos. Esto posiblemente se deba a que son levaduras consideradas patógenos nosocomiales emergentes en los individuos graves e inmunodeprimidos probablemente relacionada con la exposición previa al azol.

Finalmente, a partir de los resultados expuestos se pudo informar que en la distribución de las especies de *Candida*, el grupo perteneciente a *C. albicans* se observó en menor frecuencia y se posicionaron en primer lugar las especies de *Candida* no *albicans* como agente causal de candidemia en los recién nacidos de la Unidad de Alto Riesgo del I.A.H.U.L.A. Estos resultados indican que la vigilancia de la distribución de las especies de *Candida* debe ser permanente, lo cual permitirá la implementación de medidas profilácticas dirigidas a la especie prevalente. Este hecho refuerza la necesidad de un conocimiento preciso de la epidemiología de las especies aisladas no solo en la comunidad autónoma o en cada hospital, sino también en cada unidad asistencial. Además, la principal medida de prevención para

evitar la candidemia es el lavado de manos del personal de salud encargado de cuidar al neonato. Por lo tanto, se hace necesario insistir a través de programas de promoción que reflejen los datos presentados para crear conciencia de la problemática existente y los mecanismos de prevención. Estos resultados podrían ayudar a establecer medidas pertinentes, tanto epidemiológicas como diagnósticas y terapéuticas para el adecuado control de la candidemia. Además podrían contribuir con la elaboración de protocolos para la profilaxis y el tratamiento antifúngico de estas infecciones, así como, con el control de la posible transmisión horizontal por el personal sanitario. Por eso, continuar y enriquecer el diseño propuesto en esta investigación es un llamado y una necesidad para los investigadores que se sientan sensibilizados por este problema.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- Se confirmó a través del análisis descriptivo de correspondencia múltiple una tendencia de presentar candidemia en los recién nacidos asociada a la edad gestacional ≤ 36 semanas, aunque esta característica no mostró significancia estadística a través del test de independencia. Sin embargo, el análisis multivariado de regresión logística mostró una mayor probabilidad de ocurrencia de la candidemia asociada a la edad gestacional ($p=0,006$), lo cual sugiere que la ocurrencia de la variable dependiente aumenta cuanto menor sea la edad del neonato al nacer. En consecuencia, los autores de esta investigación aceptan la hipótesis nula y señalan que el comportamiento de la edad gestacional del recién nacido de manera independiente no afecta la frecuencia de la candidemia, pero, probablemente, si se asocia a otras características podría influir.
- Se confirmó a través del análisis descriptivo de correspondencia múltiple una tendencia a la candidemia en los recién nacidos asociada con el peso al nacer <1500 gr, la hospitalización por más de 7 días, el cateterismo umbilical, el uso de nutrición parenteral y la ventilación mecánica.
- Se confirmó en este estudio que existe asociación estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre la candidemia por especies de *Candida* y el peso al nacer, los días de hospitalización, el cateterismo umbilical, el

uso de nutrición parenteral y la intervención quirúrgica en los recién nacidos de alto riesgo del I.A.H.U.L.A.

- Se confirmó en este estudio que no existe asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre la candidemia por especies de *Candida* y el género, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y el uso ventilación mecánica en los recién nacidos de alto riesgo del I.A.H.U.L.A.
- Se confirmó en este estudio a través del análisis multivariado por regresión logística que los factores de probabilidad de ocurrencia de la candidemia por especies de *Candida* fueron: la edad gestacional, el peso al nacer, el cateterismo umbilical, el uso de nutrición parenteral, la ventilación mecánica y la intervención quirúrgica.
- El análisis de la sensibilidad al fluconazol mostró que 48,42% de los aislamientos fueron sensibles, 18,95% fueron sensibles dosis dependientes. Además, se encontró que la resistencia fue alta (32,63%).

Recomendaciones

- La frecuencia relativa de candidemia encontrada en la unidad de investigación reveló que este problema tiene importancia clínico-epidemiológica, por lo tanto, es conveniente que la primera divulgación de los resultados se presente a la comunidad médica y de enfermería de la plantilla hospitalaria del I.A.H.U.L.A., específicamente en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal, así como, a los departamentos de epidemiología de la misma institución y del estado Mérida. El fin es

sensibilizarlos con la problemática y contribuir con los planteamientos y objetivos relacionados con el control de la candidemia.

- Es conveniente mejorar en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal, las medidas de control de infecciones relacionadas con el cateterismo umbilical, el uso de nutrición parenteral, la ventilación mecánica y la intervención quirúrgica, ya que estos factores aumentan la probabilidad de ocurrencia de la candidemia en los neonatos de alto riesgo.
- En la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A., es importante considerar los factores predisponentes de candidemia asociados a la edad gestacional, tales como: el peso al nacer, los días de hospitalización, el cateterismo umbilical, el uso de nutrición parenteral y la intervención quirúrgica, con el fin de diseñar un plan de estrategias para disminuir la prevalencia de esta enfermedad.
- Es conveniente realizar una investigación proyectiva con el fin de diseñar un plan de acción sobre el control de la candidemia en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A. Pues, la prevalencia de candidemia encontrada en este estudio reveló el por qué debería realizarse este tipo de investigación.
- En la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A. es conveniente elaborar un plan de vigilancia epidemiológica de la candidemia con el fin de mantener una fuente primaria de información sobre la situación de este problema y a la vez, evaluar el rendimiento de las medidas de control de esta enfermedad nosocomial.

- La resistencia alta al fluconazol encontrada y la sensibilidad dosis dependiente, presente en algunas especies de *Candida*, justifican la vigilancia mensual de los reportes del fungigrama en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del I.A.H.U.L.A.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akeme, A., Rodrigues, C., Basili, L., Tadano, T., Rodrigues, E., Ribeiro, J. y Hahn, R. (2012). Epidemiological and clinical characteristics of nosocomial candidiasis in university hospitals in Cuiabá-Mato Grosso, Brazil. *Rev Iberoam Micol*, 29(3), 164-168.
- Arenas, R. (2003). *Micología Médica Ilustrada* (2a ed). México: Mc Graw- Hill Interamericana.
- Ariff, S., Saleem, A., Soofi, S. y Sajjad, R. (2011). Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Journl of Infec in Devel Coun*, 5(3), 216-223.
- Bassetti, M., Taramasso, L., Nicco, E., Molinari, M., Mussap, M. Viscoli N.(2011). Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One*, 6(9), e24198.
- Barrios, M., Orellana, A. y Clemente, J. (2006). *Manual de trabajos de grado de especialización, maestría y tesis doctorales*. 4ta ed. Caracas: FEDUPEL.
- Bedout, C. y Gómez B. (2010). *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*, 14(2), 159-171.
- Blyth, C., Chen, S., Slavin, M., Marriott, D., Wieland, M. y Sorrell, T. (2009). Candidemia, epidemiology, molecular characterization and antifungal susceptibility in neonatal and pediatrics patients. *Pediatrics*, 123, 1360-1368.
- Brooks, Y., Brooks, I. y Pouymiro, P. (2011). Infección sistémica por *Candida* en unidades de cuidados Intensivo neonatal. *MEDISAN*, 15(8), 1141-1155.
- Bustos, R. y Acuña, M. (2006). Infecciones por *Candida* en neonatología. *Rev Chil Pediatr*, 77(3), 254-258.

- Cahan, H. y Deville, J. (2011). Outcomes of neonatal candidiasis: The impact of delayed initiation of antifungal therapy. *Int J Pediatr*, 2(8),13871.
- Calvo, B., Mesa, L., Perozo, A., Pineda, M. y Beltrán, H. (2010). Cambios en la distribución de especies de *Candida* aisladas de hemocultivo, en pacientes del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera*, 38(2),106-119.
- Cantón, E., Viudes, A. y Pemán, J. (2001). Infección sistémica nosocomial por levaduras. *Rev Iberoam Micol*, 18(1),51-55.
- Clinical Laboratory Standard Institute. (2008). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility of yeast; approved standard-Third Edition. M27-A3 (28), 14.
- Clinical Laboratory Standard Institute. (2012). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility of yeast; approved standard Edition. M27-A3 (28), 14.
- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (2000). Publicada en Gaceta Oficial Extraordinaria N° 5.453 de la República Bolivariana de Venezuela. Caracas.
- Cornistein, W., Mora, A., Orellana, N., Capparelli, F. y Del Castillo, M. (2012). *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies no *albicans*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 3(2), 1-5.
- Cuenca, M., Alastruey, A., Gómez, A. y Monzón, A. (2013). Estudios de sensibilidad en levaduras: actualización y novedades. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 13(1), 53-58.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (59ª Asamblea General). Seúl, Corea; Octubre 2008.
- Del Palacio, A., Alhambra, A. y Cuetara, M. (2006). Factores de riesgo de la Candidiasis invasora: estratificación. *Rev Iberoam Micol*, 23(1),29-31.
- Demesa, R., Valdes, A. y García, J. (2011). Frecuencia y curso clínico de la candidiasis neonatal. *Arch Inv Mat Inf*, 3(3),121-127.

- Dolande, M.; Reviákina, V. y Panizo, M. (2007). Manual de identificación y pruebas de susceptibilidad de las levaduras a los antifúngicos. Instituto de Higiene "Rafael Rangel". Caracas.
- Dolande, M., Vera, F., Panizo, M., Macero C., Moreno, X., Calvo, A., Selgrad, S., Papatzikos, J., Vergara, V. y Mendoza, M. (2008). Distribución y susceptibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud, del área metropolitana de Caracas – Venezuela. Año 2003 – 2005. *Rev Iberoam Micol*, 25: 17- 21.
- Dolande, M., Reviánkina, V., Paninzo, M. y Ferrara, G. (2009). Manual de identificación y pruebas de susceptibilidad de levaduras a los antifúngicos (2da ed). Laboratorios Pfizer de Venezuela: Caracas, Venezuela.
- Flores, C., Martín, E., Ruiz, M., Cisneros, J., Herrero, M., García, M., Márquez M., Porras, J., Martín, P., Gamero, C. y Castón, J. (2009). *In vitro* susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida spp*: results from a multicenter active surveillance program in Andalusia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 27(9), 518-522.
- Forbes, B., Sahm, D. y Weissfeld, A. (2004). *Diagnóstico Microbiológico*. En Capítulo 8. 11ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Fuentes-Castillo, C. (2007). Los Postulados de Koch: Revisión histórica y perspectiva actual. *RCCV*, 1(2), 262-266.
- Galván, B. y Mariscal, F. (2006). Epidemiología de la Candidemia en UCI. *Rev Iberoam Micol*, 23(5), 12-15.
- García, A., Acosta, J. y Rodríguez, M. 2007. Importancia clínica de traslocación bacteriana. *Nutr Hosp*, 22 (2), 50-55.
- García, C. y Catarrala. (2012). Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enf Infecc Microbiol Clin*, 30(3), 151-158.
- García, J., Cantón, E., Pemán, J., Álvarez, M., Ezpeleta, G., Gómez, A., Iglesias, I., Martín, E., Ramírez, I., Rezusta, A. y Royo, G. (2013). Incidencia etaria y geográfica y patrón de sensibilidad a los

- antifúngicos de las especies *Candida* causantes de candidemia en la población pediátrica española. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 3(3), 1-6.
- Garmendia, Y., Vergara V., Rodríguez, Y., Benítez, E., Morales, M., López, R., y Torres L. (2006). *Candida* en el departamento de neonatología de la maternidad "Concepción Palacios" Enero – Junio 2006. *Act Cient Soc Venez*, 9 (2), 53- 57.
- Goel, N., Ranjan, P, Aggarwal R., Chaudhary, U. y Nandao, S. (2009). Emergence of *Candida no albicans* in neonatal septicemia and antifungal susceptibility: Experience from a tertiary care center. *J Lab Physicians*, 1(2), 53-55.
- Gómez, Q. 2010. Resistencia de levaduras del genero *Candida* al fluconazol. *Infectio*, 14(52), 172-180.
- Guevara M, Urcia F. y Carrasquero J. (2007). *Manual de procedimientos y técnicas de laboratorio para la identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humanas*. Lima- Perú: Instituto Nacional de Salud. Serie de Normas.
- Guillen, P. (2005). *Microbiología Clínica*. Buenos Aires; Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Gutiérrez, J., Santibáñez, J. Hernández M., Chávez, J., Rodríguez, O. y Bonifaz, O. 2012. Estudio *in vitro* de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del hospital general de México OD. *Dermatol Rev Mex*, 56(2), 93-101.
- Halley-Posada MC. (2011). Sensibilidad frente a drogas antifúngicas de levaduras aisladas en fungemia. *Rev Acta Medica*, 13 (1), 52-58.
- Hartung, C., Mata, S., Azpiroz, A., Ponente, A., Magaldi, S., Pérez, C., Roselio, A. y Calella M. (2005). Neonatal candidiasis in Venezuela: clinical and epidemiological aspect. *Rev Latinoam Microbiol*, 47(1), 11-20.
- Hernández-Sampieri, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2010). *Definiciones de los enfoques cuantitativo y cualitativo, sus similitudes y diferencias*.

- En: Metodología de la investigación* (5ta. ed). México DF: McGraw Hill.
- Hurtado de Barrera, J. (2010). El proyecto de investigación. Comprensión holística de la metodología y la investigación (6ª. ed). Caracas: Quirón, Sypal.
- Jaraba, S., Jaraba, M., Fernández, F., Mueriel, I., y Huertas, M. (1998). Estudio prospectivo de sepsis por *Candida* en el recién nacido. *An Esp Pediatr*, 48, 639 -643.
- Koneman E., Allen S. y Dowell V. (2008). *Diagnóstico Microbiológico Texto y Atlas a Color*. 6ta ed. USA: Editorial Médica Panamericana.
- Kreger-van Rij, N.J.W. (1984). The yeast a taxonomic study. *Journ of Basic Microby*, 25(8), 520.
- Linares, M. y Solís, F. (2007). Guía práctica de identificación y diagnóstico en Micología. Identificación de levaduras. En Capítulo 11. *Rev Iberoam de Micología*.
- Lovesio, C. (2008). *Medicina Intensiva*. Capítulo 16. 6ta ed. Argentina: Corpus.
- Maguey, E., López, C. y Botas, I. (2010). Tendencias de bacteriemia en unidades de cuidados Intensivos de un hospital privado: 2003-2006. *An med Mex*, 55(2) ,60-65.
- Martínez, V., Álvarez, F., Ruiz, B., Rodríguez, J. y Martínez, J. (2008). Sepsis por *Candida albicans* resistente a los azoles en un prematuro de alto riesgo. *An Esp Pediatr*, 50,77- 78.
- Méndez-Castellano H. y Méndez de M. (1986). Estratificación social y biología humana: Método graffar modificado. *Arch Venez Pueric Pediatr*, 49(23/4) ,93-104.
- Mendoza, M. (2005). Importancia de la Identificación de Levaduras. *Revista Venezolana de Microbiología*, 25.

- Mesa, L., Arcaya, L., Pineda, M., Beltrán, H. y Calvo, B. (2005) Candidemia en el hospital universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. 2000- 2002. *Rev Soc Venez Microbiol*, 2(25), 109-113.
- Miranda, L., Rodrigues, E., Costa, S., Van der, I., Dantas, K., Lobo, R., Basso, M., Varkulja, G., Jornada, V., Bento, M., Criado, P. y Levin, S. (2012). *Candida parapsilosis* candidaemia in a neonatal unit over 7 years: a case series study. *BMJ Open*, 2(4), 1-6.
- Morales, N. y Mantarin, J. (2010). Risk factors for candidemia in the neonatal intensive care unit of Philippine general hospital from October 2003 – to August 2006. *PIDSP Journal*, 11(1), 44-50.
- Niz, P., Rodrigues, M., Nunes, M., Palhares, D., Andreotti, R. y Facholi, B. (2008). Candidemia neonatal, em hospital publico do mato Grosso do Sul. *Rev. Bras Med Trop*, 41(5), 459-463.
- Noriega, M., Vázquez, G. y Carillo, R. (2008). El espectro de acción de la Candidiasis en la Unidad de terapia Intensiva. *Rev med sur mex*, 15(3), 200-208.
- Nucci, M., Queiroz-Telles F. y Colombo, A. (2010). Características epidemiológicas de las infecciones fúngicas oportunistas en américa latina. *Clin Infect Diseases*, 51(5),561-570.
- Parella, S. y Martins, F. (2006). *Metodología de la Investigación Cuantitativa*. 2da ed. Caracas: FEDUPEL.
- Pardi, G. y Cardozo, E. (2002). Algunas consideraciones sobre *Candida albicans* como agente etiológico de candidiasis bucal. *Acta Odontol Venez*, 40(1) ,1-5.
- Pemán, J., Martin, E. y Rubio C. (2007). Identificación y diagnóstico en micología clínica. Guía práctica. *Rev Iberoam Micol*, 15,1.
- Péman, J., Camarena, J., Alcoba, J., Echeverría, J., Navarro, D., Martínez, J., Fontanals, D., Gomila, B., Moreno, B., Torroba, L., Ayats, J., Bratos, M., Fernández, M., Sánchez, F., Fernández, I., Royo, G., Ezpeleta, G., Martin, E., Iglesias, I., Rezusta, A. Ramírez, I. y Gómez, A. (2011).

- Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivo en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol*, 28(2), 91-99.
- Peroso, A., Calvo, B., Mesa, L. y Pineda, M. (2011). Susceptibilidad a fluconazol y voriconazol por el método de difusión, de cepas de *Candida*, aisladas de hemocultivos en Maracaibo, Venezuela. *Kasmera* 38(2), 114-122.
- Pfaller, M., Diekema, D., Boyken, L., Messer, S., Tendolkar, S. y Hollis, R. (2003). Evaluation of the Etest® and disk diffusion methods for determining susceptibilities of 235 bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole and voriconazole. *J Clin Microbiol*, 41(5), 1875-1880.
- Pfaller, M., Diekema, D., Boyken, L., Messer, S., Tendolkar, S. y Hollis, R. (2004). Evaluation of the Etest® using Müeller-Hinton agar with glucose and methylene blue for determining amphotericin B, for 4936 clinical isolates of *Candida* especies. *J Clin Microbiol*, 42(11), 4977-4979.
- Pfaller, M., Diekema, D., Gibbs, D., Newell, V., Ellis, D., Tullio, V., Rodloff, A. y Ling, T. (2010). Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10,5- year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole an voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol*, 48 (4), 1366-1377.
- Pinoni, M., Castan, M., Maegli, M., Lorenzo, J., Frizzera, F., Jewtuchowicz, V. y Mujica, M. (2007). Características fenotípicas para la identificación presuntiva de *Candida guilliermondii*. *Rev Arg Microbiol*, 39(1), 81-83.
- Pontón, J. (2008). La pared celular de los hongos y el mecanismo de acción de la anidulafungina. *Rev Iberoam Micol*, 25, 78-82.

- Pooli, L., Nocetti, M., Pereda, R., Rial, M., y Califano G. (2006). Candidemia en una unidad de cuidados intensivos neonatales: Identificación de factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*, 104(5), 393-398.
- Porte, L., León, P., Gárate, C., Guzmán, A., Labarca, J. y García, P. (2012). Susceptibilidad a azoles y anfotericina B de aislados de *Candida spp.* Experiencia de una red de salud universitaria, entre 2004 y 2010. *Rev Chil Infect*, 29(2), 149-155.
- Quindos, G., Villar, M. y Erazo, E. (2009). Actividad de la micafungina contra las biopelículas de *Candida*. *Rev Iberoam Micol*, 26(1), 49-55.
- Real Academia Española. *Diccionario de la Lengua Española*. (2001). 22 ed. Editorial ESPASA Libros.
- Reyna, J., Fragoso, A., Ortiz, F., Soriano, D., Bermúdez, G. y Plazola, N. (2007). Epidemiología hospitalaria de candidiasis neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de cinco años. *Enf Inf Microbiol*, 27(4), 110-113.
- Rodríguez, M., Ruiz, M., Márquez, M., Martín, P., Castón J., Guerrero, F., Vidal, E., García, C., Jiménez, A., Rodríguez, J., Martín, E. y Cisneros, J. (2011). Candidemias: Análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29(5), 328-333.
- Romero, M., Fernández, F., Poyato, L., Parraga, M., Huertas, M., Cabaños, G. y Zapatero, M. (1996). Candidiasis sistémica neonatal de los noventa. *An Esp Pediatr*, 44, 257-261.
- Roig, Álvarez T. (2008). Infección por especies *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales. *Rev Cubana Pediatr*, 80 (3), 1-9.
- San, G., y Odio, C. (1988). Candidiasis sistémica en recién nacidos. *Rev Cost Med*, 9, 47-54.
- Shadong, H., Zhixin, W. y Zhichun, F. (2012). A comparison study between *Candida parapsilosis* sepsis and *Candida albicans* sepsis in preterm infants. *The Turk Jour of Pediatr*, 54(5), 502-508.

- Sierra, B., Prieto, M., Curriel, E., Muñoz, J., Quesada, G., y Arias, M. (2009). Perfil Clínico- epidemiológico y taxonómico de la candidiasis sistémica en una unidad de cuidados intensivos. *Med Inten J*, 33(3), 144 -147.
- Silva, V., Cabrera, M., Díaz, M., Abarca, C., y Hermosilla, G. (2003). Prevalencia de serotipos de *Candida albicans* en aislamientos de hemocultivo en Chile y primer caso de candidemia por *Candida dubliniensis*. *Rev Iberoam Micol*, 20,46-51.
- Silva, V., Diaz, C., Febré, N. (2002). Vigilancia de la resistencia de levaduras a antifúngicos. *Rev Chil Infect*, 19,149-156.
- Steinbach, W. (2010).Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clin Microbiol Infect*, 16, 1321-1327.
- Tapia, C. (2009). Actualización en pruebas de susceptibilidad antifúngica. *Rev Chil Infect*, 26(2), 144-150.
- Valery, F., Siliciano, L., López, M., Minghetti, P., Perdomo, E., López, D., Ramírez, S., Navas, R., García, Y., Chacín, L., Aurenty, L. y García, F. (2008). Candidemia en niños y factores de riesgo asociados. *Bol Venez Infectol*, 19(1), 39-44.
- Vargas, O. (2003). Candidiasis neonatal. *Bol Med Infant Mex*, 60(1), 543-555.
- Vjera,T. (2002). Evaluación de la técnica de difusión-dilución (Etest®). *Rev Chil Infect*, 19(2),85-87.
- Volcy,CH. (2008). Génesis y evolución de los postulados de Koch y su relación con la fitopatología. Una revisión. *Agro Colom*, 26(1), 107-105.
- Zárate, V., Villalobos, M. y Mora, N. (2012). Prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de pacientes atendidos en el hospital San Juan de Dios durante Enero 2008 y Diciembre 2010. *Rev CI EMed UCR*, 2(7), 29-37.
- Zuluaga, A., Bedout, C., Agudelo, C., Hans, P., Arango, M., Restrepo, A., y González, A. (2010). Sensibilidad al fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas en pacientes provenientes de unidades

de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001-2007). *Rev Iberoam Micol*, 27(3), 125-129.

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS
www.bdigital.ula.ve

Anexo 1. Consentimiento (Previa Información)

CANDIDEMIA POR ESPECIES DE *Candida* ASOCIADA A LA EDAD GESTACIONAL Y LOS FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN RECIÉN NACIDOS

QUIEN SUSCRIBE:

_____ Portador de la
Cédula de Identidad: _____, en calidad de representante legal del
paciente: _____, autorizo al
personal de la Sección de Alto Riesgo Neonatal del Hospital Universitario de Los Andes, para que
el representado mencionado previamente sea ingresado al estudio de evaluación clínica
micológica de *Candida* donde se le realizarán exploración clínica, laboratorios, hemocultivo y
estudios imagenológicos (eco cerebral, ecocardiográfica) así como medidas terapéuticas durante
su hospitalización en la Unidad de Alto riesgo Neonatal . Autorizo igualmente a la Institución
para el empleo de medidas preventivas o terapéuticas a las normalidades detectadas en mi
representado. Declaro que se me ha informado sobre los procedimientos y terapéutica
utilizada.

Mérida: _____ de _____ de 200 _____

Firma: _____ Nombre ambos padres: _____

C.I. _____

Anexo 2. Instrumento de Recolección de Datos

DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

HC: _____ Nombres y Apellidos: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Fecha de Ingreso: _____ Fecha de egreso

Días de Hospitalización: _____

DATOS DEMOGRAFICOS:

Datos del Parto: Leucorrea: _____ Tipo de Parto: Vaginal _____ Cesárea _____

Género: Masculino _____ Femenino _____

Edad Gestacional: _____ Datos antropométricos: PAN: _____ TAN: _____

Antibióticos recibidos: SI _____ No _____ ¿Cuáles? _____

Tiempo _____

Esteroides _____

DATOS CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS DE CANDIDIASIS SISTÉMICA:

	SI	NO
Apnea		
Dificultad respiratoria		
Bradycardia		
Distensión abdominal		
Succión débil		
Cianosis		
Fiebre		
Hipotermia		
Ictericia		

	Valores
Neutrófilos	
Plaquetas	
Glicemia	
TGP -TGP	
Bilirrubina	

	Si	No
Medidas terapéuticas invasivas		
Intervención quirúrgica		
Ventilación mecánica		
Cateterismo umbilical		
NTP		

RESULTADO DEL CULTIVO:

Especie aislada: _____

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIFÚNGICOS:

Fluconazol		Anfotericina B		Itraconazol	
S	R	S	R	S	R

