



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE LAS INFECCIONES HEMATÓGENAS
POR *Candida* spp. Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO
DE MUERTE: ESTUDIO EN DOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD,
2008-2010”**

**TESIS DE SUB-ESPECIALIDAD
PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN
INFECTOLOGIA
PRESENTA:**

Dra. Dora Edith Corzo León

**TUTOR PRINCIPAL
Dr. José Sifuentes Osornio**

**ASESORES
Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida**

México D.F., Agosto 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE LAS INFECCIONES HEMATÓGENAS POR
Candida spp. Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO
DE MUERTE: ESTUDIO EN DOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD,
2008-2010”**

**Dr Luis Federico Uscanga Domínguez
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**Dr Guillermo Miguel Ruíz Palacios y Santos
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**Dr José Sifuentes Osornio
TUTOR PRINCIPAL**

AGRADECIMIENTOS

**A mis padres que son mi inspiración
Al Dr Arturo Orea y Lilia Castillo por ser siempre incondicionales
Al Dr Sifuentes y todos mis asesores por ayudar en mi formación
académica
Andrea Rangel e Ivonne Villalobos sin su ayuda no se podría escribir esta
tesis
A todos mis compañeros y amigos
Al Instituto por que me enseñó medicina
Gracias Paquito por tu compañía aunque las noches hayan sido largas**

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN	28
OBJETIVOS	29
METODOLOGÍA	30
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN y CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS	48
ANEXOS	56

RESUMEN

Introducción: En los últimos 20 años las infecciones hematógenas por *Candida* sp. han ido en aumento, debido al creciente incremento de los pacientes en inmunocompromiso y el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, es la cuarta causa de infección hematógena nosocomial y la mortalidad asociada a esta entidad es mayor al 40%. La epidemiología de las candidemias se ha estudiado ampliamente en países de Europa y en los EE UU así como en algunos países de L.A; en los estudios de origen latinoamericano se ha observado una mayor tasa de incidencia de candidemias. Basados en estudios epidemiológicos se han logrado elaborar estrategias de prevención y tratamiento oportuno, con lo que se busca disminuir la incidencia, el costo por evento y mortalidad debida a esta infección. En México no se han realizado estudios completos que exploren las características de esta enfermedad.

Metodología: Este estudio observacional y prospectivo realizado en 2 institutos nacionales de salud en el periodo del 01 julio 2008 al 30 de junio 2010, incluyó a todos aquellos pacientes con candidemia, se calcularon tasas de incidencia y mortalidad, el análisis estadístico se realizó con paquetería SPSS 10, se utilizaron media, desviación estándar, medianas, intervalos mínimo-máximo, U de Mann-Whitney o T de student según fuera el caso y se consideró una $p < 0.05$ como significativa, se realizó análisis multivariado de los factores de riesgo de muerte con un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: La incidencia global en este estudio mexicano fue de 2.8 casos por 1000 egresos (0.38 por 1000 días-paciente), la tasa global de infecciones hematógenas por 1000 egresos fue de 73 casos (10 casos de IS por 1000 días-paciente). *C. albicans* fue la especie más frecuente seguida de *C.tropicalis*, el antifúngico más usado fue anfotericina, los factores de riesgo de muerte fueron las puntuaciones mayores en la escala de APACHE II, ventilación mecánica invasiva, el desarrollo de sepsis grave y los factores de protección observados fueron la duración mayor de 7 días del tratamiento antifúngico y el retiro temprano del catéter.

Conclusiones: La incidencia de candidemia en Latinoamérica, incluyendo a México, es mayor que en otras partes del mundo, son necesarias las estrategias de prevención y profilaxis para disminuir la frecuencia con la que se presenta esta patología.

ABSTRACT

Introduction: Over the last 20 years a clear increase in fungal bloodstream infections has been noted due to several factors: 1) A higher number of immunosuppressed patients; 2) A more extensive use of broad-spectrum antibiotics; 3) An increased awareness of the pathogenicity of fungi; and 4) Improved methods of isolation, detection and susceptibility testing of invasive fungal infections. Currently, candidemia is the fourth cause of hospital-acquired bloodstream infections with an associated mortality higher than 40%. Several epidemiologic studies have been conducted in Europe and in the United States that have delineated the main features of these infections, and the highest incidence rates have been observed in Latin America. These studies have been used to propose preventive and management strategies to decrease the rates, costs and mortality for this type of infections.

Methods: This is an observational and prospective research study conducted in two national Institutes of Health from July 1st 2008 to June 30th 2010; all patients with candidemia were included, incidence and mortality rates were calculated, as well as univariate and multivariate analysis of risks factors. We used SPSS 10 for statistical analysis.

Results: In this Mexican study, global incidence was 2.8 cases per 1000 discharges (0.38 per 1000 patient-days), global incidence of bloodstream infections by 1000 discharges was 73 cases (10 cases per 1000 patients-day). *C. albicans* was the most frequent species, followed by *C. tropicalis*; amphotericin B was the antifungal agent more frequently used; we identified the following risk factors for mortality: a high APACHE II score, invasive mechanical ventilation, and severe sepsis; we also observed two protective factors: length of treatment for more than 7 days and early removal con central venous catheters.

Conclusion: Incidence of bloodstream *Candida* infection in Latin America, including México, is higher than in other parts of the world; this reflects the need for better and faster diagnosis, preventive strategies which may include early or preemptive therapy in order to decrease the incidence and poor outcomes associated to these infections.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES DISEMINADAS POR CANDIDA

Son muchas las causas que han contribuido al aumento de las infecciones fúngicas invasoras, de estas, las más importantes han sido: el aumento de la población con inmunocompromiso y uso excesivo de antibióticos de amplio espectro³.

Las especies de *Candida* se agrupan como la cuarta causa de infecciones sanguíneas nosocomiales en Estados Unidos de América (EE UU)^{1, 2, 3, 4} y ocasionan entre el 8-10% de todas las infecciones hematógenas adquiridas intrahospitalariamente^{1, 3, 5, 6, 7}. En países europeos la incidencia ha sido notablemente menor^{1, 3} y algo mayor en países sudamericanos^{7, 8}. La promedia de mortalidad cruda relacionada con la candidiasis invasiva es de 40%, con un rango desde 5 al 70%^{1, 6, 7, 9, 10}.

C. albicans ha permanecido como la causa más frecuente de candidemias, aún cuando la epidemiología de las diferentes especies ha estado cambiando. En varios estudios longitudinales se ha observado un aumento en la proporción de infecciones sanguíneas causadas por *Candida* no-*albicans*, entre las cuales, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* provocan aproximadamente la mitad de los casos¹¹. Las infecciones por especies de *Candida sp* puede ser de origen: gastrointestinal (adquisición endógena), condición frecuentemente observada en pacientes neutropénicos, o de origen cutáneo (adquisición exógena), implicada, sobretodo, en la patogenia de las infecciones asociadas a catéter (CVC) y en el caso de quemaduras, estos 2 orígenes son habitualmente resultado de un estado de inmunosupresión y/o riesgos asociados a hospitalización

Para efectos de clasificación clínica, pueden agruparse en 2 grandes apartados:

A. Asociados a inmunosupresión:

- a. Naturales: edad, VIH, cirrosis hepática, desnutrición, diabetes, neoplasias e insuficiencia renal aguda y crónica.
- b. Inducidos: quimioterapia, uso de esteroides, neutropenia, trasplante de órganos y de médula ósea (TMO).

B. Asociados a los cuidados de la salud

- a. Asociados a cateterizaciones: hemodiálisis, diálisis peritoneal, nutrición parenteral (NPT), catéter venoso central (CVC).
- b. Procedimientos invasivos: cirugía, ventilación mecánica
- c. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y otros derivados de la atención médica: tiempo de estancia hospitalaria y/o en UCI, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de antifúngicos previos, SCORE de candidemia e índice de colonización.

FACTORES ASOCIADOS A INMUNOSUPRESIÓN

La candidiasis invasiva y la infección sanguínea por candida puede ocurrir en individuos inmunocompetentes y en inmunocomprometidos, sin embargo, es mas frecuente en esta última población y específicamente en el 10-20% de los pacientes con alteraciones mieloproliferativas o leucemia ^{14, 15}.

La neutropenia favorece la candidiasis diseminada aguda, por que ocurre como resultado de la quimioterapia, sobretudo en pacientes con neoplasias hematológicas y en pacientes críticamente enfermos.

En los pacientes con neutropenia con un valor de escala APACHE II alto y candidiasis invasiva tienen mayor probabilidad de muerte ^{14, 15, 16, 17}.

En estudios comparativos, se han encontrado diferentes especies de *Candida* no-albicans como causantes de infecciones sanguíneas, sobretodo en pacientes con neutropenia grave, historia de haber recibido fluconazol, esteroides, ciclosporina, o trasplante de médula ósea y la mayoría se asociaba con alto puntaje de APACHE ^{9, 17}.

En pacientes ha quienes se les ha realizado un trasplante de órgano sólido, el riesgo de infecciones y la etiología de la misma dependen básicamente, del tiempo posterior al evento quirúrgico y del tipo e intensidad del inmunosupresor que se utilice, para el caso de las infecciones sanguíneas (IS) por *Candida spp*, el riesgo es mayor dentro del primer mes, posterior a la realización de trasplante ¹⁸.

La cirugía abdominal es uno de los factores de riesgo importantes para el desarrollo de candidemia; en el caso de los trasplantes de órgano sólido, son los de hígado, páncreas e intestino delgado, los de mayor riesgo de infección por levaduras. En estos tipos de trasplante, existen factores de riesgo perioperatorios que aumentan el peligro de candidemia, estos son: tiempo quirúrgico mayor de 11 hrs., re-trasplante, transfusión sanguínea masiva, co-infección por CMV, anastomosis colédoco-yeyunal. En el caso del trasplante hepático, la incidencia varia desde 1.3-15%, en con profilaxis antifúngica y hasta 23% en quienes no la reciben ⁵.

FACTORES ASOCIADOS A LOS CUIDADOS DE LA SALUD

Se conoce que al menos el 50% de los casos de infecciones nosocomiales se asocian a dispositivos médicos, particularmente los intravasculares y del tracto genitourinario (19). De hecho, en los EE UU se colocan más de 5 millones de CVC anualmente, de los cuales, se complican con sepsis entre 2-12%.

Los factores de riesgo para infección por candida relacionada con CVC son: neutropenia grave (NG) mayor de 8 días de duración, enfermedades hematológicas malignas, nutrición parenteral total (NPT), mal manejo del CVC y una calificación elevada de APACHE II ¹⁷.

En el caso de los **procedimientos invasivos**, la pérdida de la barrera cutánea es el mecanismo de entrada del agente. Al menos 50% de estas infecciones fúngicas nosocomiales ocurren en pacientes quirúrgicos graves, en forma de infección profunda y sanguínea, sobretodo asociado con tiempo de estancia prolongado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y colonización por *Candida sp.* (5). En **UCI**, la infección sanguínea por *Candida sp* puede ser la 3ª en frecuencia, sólo después de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* ⁵.

Los días de **estancia intrahospitalaria** en UCI es uno de los factores más importantes, ya que puede aumentar el riesgo de la enfermedad hasta 10 veces, sobre todo cuando dicha estancia es prolongada. La mayoría de los estudios han demostrado que la incidencia máxima de candidiasis invasiva en UCI se alcanza a los 10 días y la mayor incidencia de colonización a los 8 días de estancia intrahospitalaria (EIH).

El uso de antibióticos de amplio espectro como ya se ha comentado puede favorecer el crecimiento de *Candida* spp a nivel intestinal y de esa manera hacer selectiva la migración fúngica hacia el torrente sanguíneo en pacientes en estado crítico.

Los pacientes mas inmunocomprometidos tienen regularmente puntajes mayores en las **escalas de gravedad** (APACHE y SOFA), lo que se ha asociado con mayor mortalidad ¹⁴. Los valores de APACHE II con puntajes más elevados se han visto principalmente en pacientes con especies no-albicans y en neutropénicos ¹⁷.

PUNTUACIÓN CANDIDA e INDICE DE COLONIZACIÓN

La literatura sobre candidemias, recomienda el uso de factores clínicos de riesgo para identificar sujetos que podrían beneficiarse de tratamiento antifúngico profiláctico, empírico o temprano en el contexto clínico apropiado. Se han desarrollado sistemas de predicción de riesgo, de manera retrospectiva y se han validado en estudios multicéntricos.

Wenzel y Gennings usaron 4 factores de riesgo (uso de antibióticos, índice de colonización, CVC, hemodiálisis) y calcularon la probabilidad de candidemia, demostrando así, por ejemplo, que el uso de 4 tipos de antibióticos y un índice de colonización positivo aumenta la probabilidad de candidemia en un 40-80%.

León et al, en 2006 propuso una "PUNTUACIÓN CANDIDA" diseñado para reconocer a los candidatos a tratamiento antifúngico temprano, determinando que el índice de colonización, cirugía al ingreso a UCI, sepsis grave y NPT son los factores importantes ¹.

Cuadro 1:
“PUNTUACIÓN CANDIDA”

Factor de riesgo	Puntaje
Sepsis	2 puntos
Cirugía	1 punto
Nutrición Parenteral	1 punto
Índice de Colonización	1 punto
Los sujetos con mas de 2.5 puntos, tienen hasta 7.7 veces mas probabilidad de infección, sensibilidad= 81%, y especificidad= 74% (3,11).	

En pacientes con un valor de la puntuación candida menor de 3, la incidencia de candidiasis invasiva es de 2.3%, mientras que en sujetos con una puntuación mayor o igual a 3 esta incidencia se eleva a 13.8%. Al comparar este índice de puntuación con el índice de colonización, si este era menor a 0.5 la incidencia fue de 3.9% y si era mayor o igual a 0.5 se elevaba a 8.7%. El riesgo relativo (RR) de infección al usar el score mayor a 3 puntos fue de 5.98 y de 2.24 al sólo usar el índice de colonización (mayor o igual a 0.5) ¹⁹.

Otras pruebas de predicción clínica de candidemia, han sido desarrolladas, como la de Ostrosky-Zeichner en 2009, con alta especificidad (90%), la regla D que consiste en identificar a aquellos pacientes con estancia en UTI mayor a 4 días, en ventilación mecánica invasiva por lo menos 48 hrs., en antibiótico terapia, con CVC y alguno de los siguientes: cirugía, pancreatitis, uso de esteroides, NPT o diálisis en 7 días previos a la candidemia, podrían beneficiarse de antifúngico profiláctico. En inconveniente es que al tener más variables la sensibilidad es baja (entre 40-50%) ⁴⁸.

EPIDEMIOLOGIA EN LATINOAMERICA

C. albicans se ha mantenido como la especie más relevante en la mayoría de los reportes alrededor del mundo y en el caso de Latinoamérica (L.A) ha sido seguida de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* (42), a diferencia de lo reportado en EE UU, *C. glabrata* es habitualmente la cuarta especie causante de candidemia, ^{51, 52, 53, 54, 55, 56}, en estudios sobre IS por especies de *Candida* en población pediátrica se ha observado que *C. parapsilosis* es la segunda en frecuencia e incluso se ha llegado a reportar como la especie más frecuente en esta población de pacientes ^{6, 57, 59, 62, 63, 65}.

La mortalidad cruda asociada con candidemia reportada es alrededor de 40%, en reportes en Brasil, México, Argentina, Chile varía entre un 20-63% ^{54, 55, 56, 58, 59}, observándose tasas más bajas (<30%) en brotes de *C. parapsilosis* ^{62, 64}. Por otro lado la incidencia por 1000 admisiones es mayor en L.A, de 1.2 a 5.3 casos por 1000 admisiones (0.2-0.05 casos por 1000 pacientes-día) que las tasas de incidencia reportadas en EE UU (0.28-0.96 por 1000 admisiones) y Europa (0.2-0.38) ^{1, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57}.

El tratamiento más frecuentemente usado en LA ha sido deoxicolato de anfotericina B seguido de fluconazol ^{51, 56, 58, 60, 62}, la resistencia general reportada a fluconazol varía entre 1-6%, sin embargo, cuando se analiza por especie, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* presentan resistencia a FCZ es menor a 3% ^{6, 51, 56, 58, 62, 63, 66, 67} en el caso de *C. tropicalis* se han reportado resistencia hasta de 6-8%, en ocasiones, asociado a crecimiento con “trailing”, lo que puede llevar a lecturas incorrectas de las concentraciones inhibitorias, en las pruebas de sensibilidad, y finalmente, *C. glabrata* y *C. krusei* presentan resistencia mayor a 30 y 50% ^{6, 53, 55, 61}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ESPECIES DE CANDIDA

Las especies de *Candida* son causa de más del 80% de todos aislados fúngicos causantes de infección nosocomial, de estos, por lo menos 90% de las infecciones invasivas debidas a *Candida Spp* son atribuidas a 5 especies: *C albicans*, *C glabrata*, *C parapsilosis*, *C tropicalis*, *C krusei*^{1, 3, 5}.

C. albicans es aún la especie mas frecuentemente aislada (40-60%), mientras que ***C. glabrata*** es la segunda más frecuente en EE UU, en Latinoamérica (LA), es la cuarta especie en frecuencias, después de *C albicans* son, *C parapsilosis* y *C tropicalis*^{1, 6, 7}. La presencia de *C. glabrata* se ha asociado a uso previo de azoles, cáncer -principalmente hematológico-, edad mayor a 60 años, uso de antibióticos de amplio espectro (en algunos estudios se asoció con uso de piperacilina / tazobactam), estancia prolongada en UCI, uso de CVC y NPT^{1, 11, 17} ***C. parapsilosis*** tiene una gran facilidad para la formación de biofilms, por lo que se le ha asociado a infecciones relacionadas a catéter y otros dispositivos, en neonatos y uso de NPT. Esta especie debe considerarse fuertemente como “bandera roja” en grandes brotes relacionados con CVC y mejorar los procedimientos de control de infecciones^{1, 20, 21}.

C. tropicalis frecuentemente se aísla de pacientes con neutropenia y enfermedades hematológicas malignas, así como con antecedente de profilaxis con fluconazol. Es la 4ª especie en frecuencia en EE UU pero llega a ser la 2ª en LA (1, 20). ***C. krusei*** también es un patógeno importante en enfermedades hematológicas y receptores de transplante de médula ósea (TMO), así como asociada con el uso de profilaxis con fluconazol^{1, 20}.

MICROBIOLOGIA DE LAS ESPECIES DE CANDIDA

Las especies de *Candida* son comensales normales de los humanos comúnmente sobre la piel, el tracto gastrointestinal, y en el tracto genital femenino. *Candida* existe predominantemente como levadura unicelular (4-6 μm) que se reproducen por gemación, se les puede encontrar como levadura, hifa o pseudohifa ^{12, 22}.

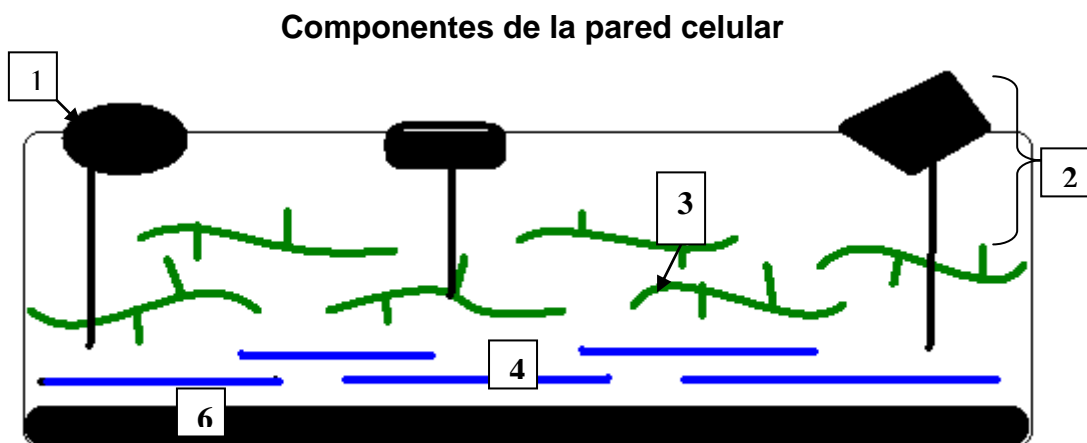
Están formadas por paredes celulares pequeñas y delgadas que contienen 3 tipos de monosacáridos (β -1,3 y β -1,6 glicanos): D-glucosa, D-manosa, N-acetil-D-glucosamina así como polímeros lineales (β -1,4-D-GlcNAc) o quitina y polímeros de manosa (mananos) ²³.

QUITINA: Es un polímero lineal de β -1,4-D-GlcNAc, provee enlaces cruzados y estabilidad a la estructura de los glucanos. La cantidad de quitina encontrada en *C. albicans* es 3 veces mayor que en otras levaduras.

MANANOS: Los polímeros de manosa, se encuentran solamente como parte de un glicoconjugado, en *C. albicans* (glicoproteína o glicolípido). Se han reportado 3 tipos de mananos: 1) manano ácido-lábil de las cepas de *C. albicans* (serotipos A y B), *C. glabrata* y *C. tropicalis*. 2) alfa-1,2-oligomanosido, de las mismas cepas antes mencionadas 3) alfa-1,3 manosa en el manano ácido estable de *C. guilliermondii*. Estos polímeros proveen la base en la formación de biofilms para la adhesión a dispositivos médicos y aportan un factor biológico de resistencia al tratamiento. Las especies más frecuentemente asociadas con biofilms son: *C. albicans* y *C. parapsilosis* ²³.

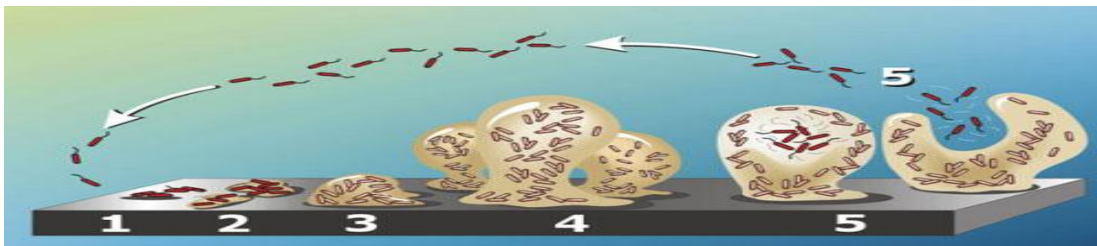
Los biofilms están constituidos, básicamente, en 3 fases ²⁰:

- 1) Adherencia de la célula levaduriforme al dispositivo médico (fase temprana),
- 2) Formación de la matriz con transformación di-mórfica de levadura a hifa (fase intermedia)
- 3) Aumento del material de la matriz, adquiriendo una arquitectura tridimensional.

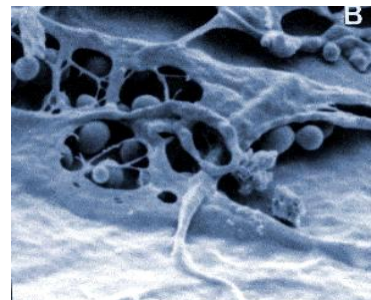
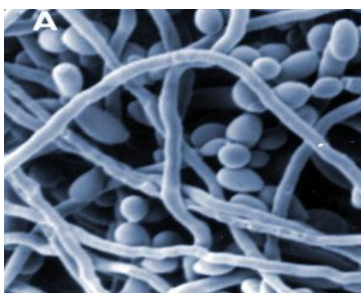


1. Glicoproteína 2. Mananos 3. Beta-glucanos 4. Quitina 5. Membrana plasmática

Formación de biofilms



Fotografías electrónicas de células planctónicas y en biofilms



ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Las especies de *Candida* son la causa mas frecuente de infecciones invasivas en humanos, sin embargo, el rango de las manifestaciones clínicas de enfermedades por estos agentes, van desde la afección mucocutánea hasta los desórdenes diseminados ^{22, 24}.

Síndrome de Candidiasis Invasiva y Candidemia

El termino candidiasis invasiva comprende una amplia variedad de enfermedades graves y diseminadas que incluyen: candidemia, candidiasis diseminada, afección en órganos profundos, endocarditis, meningitis, endoftalmitis ^{2, 4}. La infección sanguínea por *Candida* sp. (**Candidemia**) es la manifestación mas frecuente de candidiasis invasiva. Las candidemias pueden asociarse o no a infecciones fuera del torrente sanguíneo, de igual forma la candidiasis invasiva puede existir sin infección sanguínea (IS) ²⁵.

Los pacientes con candidemia también tienen un amplio espectro de enfermedad clínica que va desde la IS transitoria “autolimitada o benigna” hasta el CVC contaminado, sepsis, sepsis grave, choque séptico o incluso la falla multiorgánica (FOM).

El diagnóstico premortem de la candidiasis invasiva suele ser difícil, debido en a que: 1) no todas las candidiasis invasivas se asocian con candidemias, 2) las manifestaciones en pacientes muy inmunocomprometidos o graves suele tener un cuadro clínico modificado o confundirse con otro padecimiento y 3) debido a que no se hace una búsqueda intencionada de las afecciones en órganos profundos, por lo que se llega al diagnóstico en 15 a 40% de los casos. Además por otro lado, en el caso de existir candidemia, sólo el 50-70% de los pacientes tendrá hemocultivos positivos, debido al rendimiento diagnóstico de los cultivos sanguíneos ^{4, 22}.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las herramientas útiles en el diagnóstico de laboratorio, van desde aquellos asociados al cultivo de las especies hasta la identificación serológica rápida.

Cultivos: En el caso de los **hemocultivos**, la recuperación de los hongos de la sangre requiere atención especial, en el caso de las levaduras los métodos de cultivo con lectura continua automatizada, son fundamentales para su identificación (BACTEC 9640, Becton Dickinson, Sparks, MD o el Bact-Alert, Biomerieux), ver imagen 1. Esto ocurre porque las levaduras son aerobias y por ello los medios de cultivo apropiados son necesarios.

Imagen 1



El hemocultivo (HC) es un método poco sensible para el diagnóstico de candidiasis invasiva, aún cuando las nuevas técnicas de hemocultivo han aumentado su sensibilidad hasta el 70%. Sin embargo todavía, entre el 30 y el 50% de los pacientes con autopsia positiva para candidiasis invasiva, tuvieron cultivos negativos ante-mortem ^{4, 29}.

Cuando se sospecha que la infección está asociada con el CVC, el cultivo semicuantitativo de la punta del CVC debe tener mas de 15 unidades formadoras colonias o al tomar cultivos cuantitativos simultáneos a través del CVC y de sangre periférica, una razón mayor o igual a 5:1 es necesaria para el diagnóstico, teniendo una sensibilidad del 93% y especificidad del 97-100%.

Otra estrategia de diagnóstico de infección asociada con el CVC es la toma de hemocultivos a través del CVC y de sangre periférica, determinar la diferencia en tiempo para el crecimiento si es igual o mayor de dos horas sugiere infección hematógena relacionada con el CVC, de esta manera la sensibilidad es de 90% y la especificidad de 72-78% ^{20, 21, 30}.

En cuanto a los **medios de cultivo**, todas las muestras para búsqueda de hongos se siembran adicionalmente en agar Sabouraud-dextrosa, cuyo pH es de 5.5 a 5.6, un medio selectivo de cultivo para levaduras es el CHROMagar que usa mezclas cromógenas para identificar las colonias de Candida en el momento de su aislamiento ²⁹. Después del crecimiento de levaduras en los medios de cultivo, una primera **identificación de especie** es necesaria, por **morfología macroscópica**, se observan colonias sin color (agar Sabouraud), sin micelio, a través del examen **microscópico**, se encuentra la prueba del **tubo germinal (o filamentación precoz)**, el cual es un examen morfológico rápido y de bajo costo, donde se incuba el aislado clínico fresco en suero EDTA o TOC (Oxgall-Tween-ácido caféico) a 37° por 2-3 hrs. En esta prueba se busca el desarrollo del tubo germinal, el cual consiste en una extensión elongada con forma de dedo, principio de una hifa verdadera. Las levaduras con prueba de tubo germinal positiva son: *C. albicans* (5% de los aislados son negativas) y *C. dubliniensis*. Otra técnica de identificación microscópica es la

búsqueda de pseudohifas y/o clamidiosporas, donde *C tropicalis* y *C krusei* pueden expresar las primeras y en el caso de *C albicans*, *C dubliniensis* las segundas, al cultivarlas en agar corn meal o agar leche diluida. De las técnicas bioquímicas cromogénicas, las más conocidas son: CHROMagar, Candida ID (BioMerieux), Fluoroplate candida (Merck), SDCA-MUAG (Biolife). El fundamento de las técnicas es la identificación de la actividad enzimática de la levadura por medio de la hidrólisis específica de un sustrato cromogénico en presencia de un indicador de la enzima ⁴³.

Serología: Los estudios **serológicos** como la determinación del 1,3 B-D glucano, búsqueda de mananos (PLATELIA CANDIDA Ag EIA Biorad) y de anticuerpos contra *C albicans* han sido utilizados para la identificación temprana de pacientes con candidemia, sin embargo los resultados obtenidos han sido pobres, ello debido a la tasa elevada de falsos positivos ³¹. En el caso de la identificación de antígenos, la colonización por *Candida* sp. (mas no la enfermedad) es una de las principales causas de falsa positividad, y en pacientes neutropénicos, los anticuerpos pueden no ser identificables ^{23, 32}.

Biología molecular: En estudios para valoración de la PCR (reacción en cadena de polimerasa) se ha observado una sensibilidad de 87 a 99% (incluso más sensible que el cultivo) y una especificidad de 100%: sin embargo una de las limitaciones ha sido el costo elevado por ahora. Otras técnicas moleculares de identificación que se han utilizado con éxito, además de la amplificación de ácidos nucleicos son: PNA-FISH (peptide Nucleic Acid-Fluorescent In Situ Hybridization) desde el frasco de hemocultivos (en donde los resultados pueden tenerse en <3 hrs., con sensibilidad hasta del 98% y especificidad 100%) , técnicas de espectrofotometría de masas con o sin PCR (MALDI-TOF),

los análisis de polimorfismos de DNA con enzimas de restricción (RFLP), análisis de polimorfismos con amplificación en gel (RAPD y AFLP). La mayoría de estos nuevos métodos (RFLP, RAPD, AFLP) se han empleado con fines epidemiológicos, es gran utilidad para la diferenciación entre *C. albicans* y *C. dubliniensis*, así como en la caracterización de las especies del complejo *C. parapsilosis*^{28, 45, 46, 47}.

Para definir el nivel de confirmación del diagnóstico de la infección invasiva por *Candida* sp. se utilizan los siguientes criterios²⁸.

Cuadro 2.

Definiciones de las categorías de candidiasis invasiva
Definiciones
Caso confirmado: Uno de los siguientes
<ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia histológica de levaduras, hifas o pseudo hifas en un sitio anatómico normalmente estéril. 2. Hemocultivos positivos. 3. Cultivos positivos provenientes de regiones anatómicas normalmente estériles (excluyendo orina, piel, lavados bronco-alveolares, membranas mucosas).
Enfermedad probable:
a. Uno de los siguientes criterios
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre persistente a pesar de tratamiento antibiótico por mas de 96 hr 2. Hipotermia o fiebre asociada con: <ol style="list-style-type: none"> a) Historia de tratamiento inmunosupresor por 7 días o mas, en los 30 días anteriores. b) SIDA. c) Tratamiento con esteroides por mas de 21 días durante los 2 meses previos.
b. Mas uno de estos criterios
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cultivos positivos de al menos 2 sitios diferentes (incluido no estériles), con la misma especie de candida. 2. Lesiones características (ojo de buey) en hígado o bazo, identificados por USG, TAC o RM.

MANEJO DE LAS INFECCIONES SANGUÍNEAS POR *CANDIDA SPP.*

Antes de iniciar el tratamiento por sospecha de infección invasiva por *Candida* deben considerarse varios factores como: uso previo de azoles, epidemiología local, estado de gravedad del paciente, co-morbilidades, presencia de afección a órganos profundos y uso actual de CVC. El manejo consiste en: identificación de factores de riesgo y prevención, administración oportuna de antifúngicos y, ocasionalmente, cirugía.

Antifúngicos

Las recomendaciones más recientes de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2009, se encuentran en el Cuadro 3²⁴.

Los agentes antifúngicos sistémicos con eficacia probada en el tratamiento de la candidiasis invasiva se agrupan en 4 grandes categorías: Polienos, Triazoles, Equinocandinas y 5-Flucitosina (5-FC)

Los polienos y los triazoles tienen un mecanismo de acción sobre la síntesis de ergosterol, es cual es el mayor esteroide de la membrana celular fúngica. El ergosterol, entre otras cosas, mantiene la integridad de la membrana y regula la producción de quitina (importante para el crecimiento y división celular)³⁵.

Anfotericina B (AnfoB) la dosis 0.5-0.7 mg/kg/d sirve para la mayoría de las formas invasivas, y en el caso de *C. krusei* y *C. glabrata* se recomienda una dosis de 1mg/kg/d. Su uso se ha limitado en el mundo entero por el riesgo de neurotoxicidad y nefrotoxicidad, dado que se ha observado cierto grado de deterioro de la función renal en el 50% de los casos^{24, 35}.

Fluconazol es el triazol con mejor biodisponibilidad oral (>90%), sin verse afectada su absorción por factores exógenos. Tiene excelente penetración en el sistema nervioso central (SNC).

Voriconazol ha demostrado ser efectivo en candidiasis invasiva, sobretodo en el caso de desescalamiento, en pacientes con *C krusei* y *C glabrata*. Tiene buena biodisponibilidad oral, y alcanza niveles en rango terapéutico en el SNC. Por vía intravenosa, es potencialmente tóxico y es el único triazol que requiere ajuste de dosis en pacientes con daño renal ²⁴.

Tres son las equinocandinas aceptadas hasta ahora para su uso clínico: Caspofungina, Micafungina, Anidulafungina. Actúan inhibiendo la síntesis del 1,3-B-D glucano en la pared celular ^{1, 5} y se consideran como los fármacos de elección para inicio de tratamiento por su eficacia terapéutica probada y por riesgo mínimo de toxicidad. La concentración inhibitoria mínima (CIM) de estos medicamentos es baja para un amplio espectro de especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* y *C glabrata*). No requieren ajuste en los pacientes con daño renal. Caspofungina es la única que se ajusta en pacientes con hepatopatía moderada ²⁴.

Cuadro 3.

Resumen de las guías de tratamiento propuestas por IDSA 2009

Situación clínica	Tratamiento elección	Consideraciones especiales
Pacientes sin neutropenia, estado clínico estable	Fluconazol	Evaluación oftalmológica en la 1ª semana de tratamiento.
Pacientes sin neutropenia y riesgo de C. no albicans o estado clínico inestable (ξ)	Equinocandinas (π, ρ)	Si no hay evidencia de complicaciones invasivas, 14 días de tratamiento después de tener al paciente asintomático y hemocultivos negativos.
Pacientes sin neutropenia y candidiasis invasiva	Equinocandinas (π,ρ) ó Anfotericina	Remover CVC (se ha asociado con menor duración de candidemia).
Pacientes con neutropenia y exposición a azoles	Equinocandinas (π, ρ)	El mejor factor pronóstico es la recuperación de la neutropenia. Remover CVC, en quienes es posible y en candidemia persistente.
Pacientes con neutropenia, no en UCI, sin exposición a azoles	Considerar Fluconazol	
Tratamiento empírico en No neutropenicos con riesgo de C. no-albicans.	Fluconazol	Pacientes con fiebre persistente, y "Puntuación Candida" positiva.
Tratamiento empírico en pacientes sin neutropenia con riesgo de C. no-albicans y en UCI (ξ)	Equinocandinas	
Pacientes con riesgo de Candidiasis invasiva y neutropenia	Equinocandinas, anfotericina, voriconazol.	Ver IDSA 2011: recomendaciones para el paciente con NG y fiebre persistente.

ξ: Ancianos, Cáncer, DM2, uso previo de azoles.
 π: caspofungina: 1ª dosis 70 mg/d, continuar con 50 mg/d, Micafungina 100 mg/d, anidulafungina 1ª dosis 200mg, continuar con 100 mg/d. ρ: Transición a fluconazol, si no se trata de C. krusei, o C glabrata. Evitar en C parapsilosis.
 Dosis de Fluconazol: 1ª dosis 800 mg y después 400 mg/día

Tiempo de inicio del tratamiento antifúngico.

La evidencia reciente apunta a que el abordaje de tratamiento dirigido por cultivo no es satisfactorio, por ello se prefiere, hoy día, la estrategia de intervención antifúngica temprana, como profilaxis, tratamiento preventivo y empírico con estas medidas se ha mejorado el desenlace de los pacientes con esta patología.

El inicio de tratamiento antifúngico empírico de manera inapropiada o la falta del mismo se ha asociado con una tasa de mortalidad elevada. En contraste, la mortalidad ha disminuido cuando el tratamiento se inicia el mismo día de la toma del hemocultivo, es decir cuando aparece la sospecha de la enfermedad; por el contrario la mortalidad se triplica, si el tratamiento empírico se administra, 3 ó más días después, especialmente en pacientes graves ^{1, 36}.

La profilaxis con fluconazol basada sólo en factores de riesgo demostró, en estudios de 1990 a 2000, que puede llegar a reducir la incidencia de candidemia en un 50%, otras estrategias propuestas han sido el tratamiento preventivo ante la evidencia de marcadores biológicos positivos y el tratamiento empírico, en busca de la reducción del número de infecciones ^{48, 50}.

SUSCEPTIBILIDAD DE CANDIDA SPP. A ANTIFÚNGICOS

Durante las últimas dos décadas se han desarrollado varios métodos para determinar la susceptibilidad antifúngicos, algunos de estos son: métodos de macro y microdilución, difusión de disco, E-test, métodos calorimétricos, Vitek y PCR. Con estos métodos se han desarrollado algunas técnicas como la determinación de la Concentración Fungicida Mínima, Time Kill, Índice de Concentración Inhibitoria Fraccionada útil en el estudio de la sensibilidad a combinación de antifúngicos ⁴¹.

La macro y la microdilución en caldo son los métodos de referencia del CLSI (Clinical and Laboratory Standards), antes NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) y EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing).

CLSI (NCCLS 1983), incluye las pruebas para anfotericina, flucitocina, 3 equinocandinas y triazoles (FCZ, voriconazol, posaconazol), se lleva a cabo por lectura visual, a diferencia del método EUCAST (realizado con espectrofotometría), usando el método de microdilución (BMD), CLSI M27-A3, y también hace una recomendación en CLSI M44-A para el método de difusión en disco en agar Müller Hinton, el cual muestra buena correlación con BMD sobretodo en aislados clínicos sensibles a fluconazol y voriconazol, procedimiento empleado y validado en el estudio ARTEMIS para vigilancia de sensibilidad en especies de *Candida* ^{41, 42}, los puntos de corte para interpretar susceptibilidad por medio de concentración mínima inhibitoria con BMD están en el cuadro 4.

Cuadro 4.

Puntos de corte actuales para los antifúngicos, propuestos por CLSI M27-A3

Antifúngico	Lectura/Inhibición	Sensible (mcg/ml)	Resistencia (mcg/ml)
Anfotericina	24 hrs/ 100%	0.25- 1	≥2
Fluconazol *	24 hrs/ 50 %	≤8	≥64
Voriconazol *	24/48 hrs / 50%	≤1	≥4
Posaconazol *	24/48 hrs/ 50%	≤1	
Flucitocina	48 hrs/ 50%	≤4	≥32
Caspofungina	24 hrs/50%	≤ 2	>2
Anidulafungina	24 hrs/50%	≤ 2	>2
Micafungina	24 hrs/50%	≤ 2	>2

En términos generales se ha reportado una tasa de resistencia a fluconazol y voriconazol menor del 1.5% (1.4 y 1.2, respectivamente) en el estudio ARTEMIS, sobre todo en las especies *C. glabrata* y *C. krusei*, estas mismas son las que más frecuentemente se han asociado con resistencia a equinocandinas (menos de 0.8%) usando los puntos de corte actuales de CLSI. Las recomendaciones actuales para realizar pruebas de susceptibilidad son: vigilancia epidemiológica, incluida la resistencia local de un centro hospitalario de forma que se pueda elegir un tratamiento empírico; los aislados provenientes de infecciones invasivas; cuando los aislados sean *C. glabrata* (o *C. krusei*) en donde existe probabilidad de resistencia y en los casos con falla terapéutica, dado que la susceptibilidad a los antifúngicos es predecible en varias de las especies de *Candida* ^{24, 41, 42, 68}.

JUSTIFICACIÓN

La epidemiología de las infecciones fúngicas invasivas, en especial por candidemia, están siendo cada vez mas estudiadas en los EE UU y en Europa, sin embargo su conocimiento es aun pobre en LA. En los últimos años, cada vez son más los reportes sobre las infecciones fúngicas y sobretodo aquellas infecciones hematógenas asociadas a especies de *Candida*, en varias regiones del mundo. En LA se pueden contar varios reportes y estudios de vigilancia en países como Brasil, Argentina, Chile y Colombia. En México, pocos han sido los intentos por conocer las características epidemiológicas de estas infecciones, a pesar de que se espera sean cada vez más frecuentes, debido al aumento de la población con inmunosupresión atendida en nuestro país. Algunas de las características descritas en otros países sobre esta patología son, el aumento de infecciones por especies no-*albicas* asociadas en algunas ocasiones con resistencia a fluconazol y otros triazoles. Por lo que este estudio pretende enfatizar la necesidad de vigilancia continua para monitorear las tendencias en la incidencia, la distribución de especies y los perfiles de sensibilidad a los agentes antifúngicos, así como los factores pronósticos que se asocian a los pacientes con este tipo de infecciones. Por ello decidimos realizar este estudio epidemiológico tanto en dos Institutos Nacionales de Salud como ejemplos de instituciones de tercer nivel de atención del Sistema Nacional de Salud en México.

OBJETIVOS

1. Describir la epidemiología y características clínicas de las infecciones sanguíneas causadas por especies de *Candida* en dos de los Institutos Nacionales de Salud de México.
2. Identificar las comorbilidades en los grupos de riesgo para desarrollar candidemia y los factores de riesgo de muerte.

METODOLOGIA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este fue un estudio observacional y prospectivo que forma parte de un estudio latinoamericano multicéntrico para el conocimiento de la epidemiología de las infecciones hematógenas por *Candida* spp. En México, las instituciones participantes fueron el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) y al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), durante el periodo del 01 julio 2008 al 30 junio 2010.

2. POBLACIÓN Y SITIOS DE ESTUDIO

Se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados con hemocultivo positivo para *Candida* sp., tanto de las áreas de medicina crítica como las salas generales en ambas instituciones. El INNSZ cuenta con 167 camas censables, 28 camas en urgencias, 16 de UCI y 4 de cuidados intermedios y el INCAN con 130 camas censables y 6 camas en la UCI.

a. OBTENCIÓN DE DATOS

Se obtuvieron hemocultivos a juicio del médico tratante sin interferencia de los investigadores. Se recopilaron los datos clínicos y epidemiológicos de manera prospectiva, en tiempo real, se usó un formulario estandarizado de reporte de caso (ver anexo I), en donde se recopilaron los datos demográficos, características de la hospitalización, factores de riesgo clásicos para candidemia, especie de *Candida* aislada, cuadro clínico, la gravedad fue mediada con las escalas de Karnofsky y de APACHE II (anexo II), manejo antifúngico y susceptibilidad. Además, los pacientes fueron seguidos durante 30 días después del episodio para valorar el desenlace, se determinó si había sido posible el alta o aún el paciente se encontraba hospitalizado.

3. MÉTODOS DE LABORATORIO

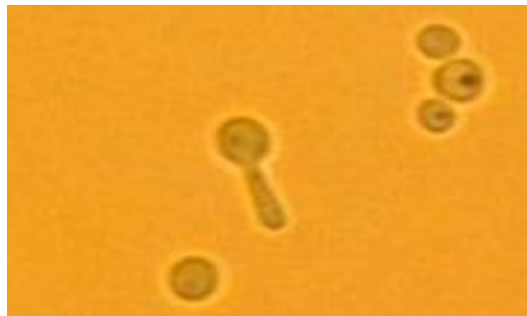
a. Procesamiento de muestras y cultivo.

Al tener un hemocultivo positivo para levaduras con identificación por tinción de Gram, se cultivó en agar Sabouraud-glucosa (SDA) o SDA con cefoperazona (CFP), en el caso de *Candida* spp, en aerobiosis a $30\pm 2^{\circ}\text{C}$, durante 24-48 hrs.

b. Identificación de especies.

Se empleó el método de tubo germinal (ver imagen 2), en 0.5 cc de plasma humano fresco, incubado a 37°C por 2 horas, para diferenciar *C. albicans* de aquellas no *C. no-albicans*. Posteriormente, los aislados fueron identificados con el método automático, Ybc-Vitek (bioMerieux, Lyon, Francia) que consiste en pruebas de asimilación de nutrientes e incluye tubos inoculados con una suspensión semejante al estándar de turbidez 2.0 de McFarland, luego se incubó a $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24 horas y se hizo la lectura en la consola del sistema.

Imagen 2



4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para calcular las tasas de incidencia, se recopiló el número de egresos y el tiempo de hospitalización de cada paciente, expresado en días-paciente, de ambos hospitales durante el periodo descrito. Se calcularon tasas de incidencia global, teniendo en cuenta los servicios de hospitalización y áreas críticas, igualmente por número de egresos y días-paciente.

Además, durante todo el periodo de vigilancia, se recopilaron los datos sobre el número de infecciones hematógenas causadas por diferentes microorganismos (incluyendo bacterias y hongos) de ambos hospitales, con el objeto de estimar la carga relativa de candidemia como agente etiológico de las infecciones hematógenas.

Para el análisis de datos se utilizó la paquetería del Servidor SPSS Enterprise y un Generador de Ingreso de Datos SPSS (SPSS 10.0, Inc. Chicago, IL, EE. UU.) Se realizaron las pruebas Chi-cuadrada o exacta de Fisher, para datos categóricos y en el caso de los datos cuantitativos, U Mann-Whitney o T de student según fuera apropiado, una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

Para evaluar los factores asociados con mortalidad, se realizó análisis multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, se incluyeron todas las variables que hubieran tenido una $p < 0.1$ en el análisis univariado, el desenlace (falleció o vivió) se documentó en los 30 días posteriores a la candidemia, sin embargo en aquellos quienes vivieron, se registró además la fecha de última visita al instituto hasta 2 años después del episodio de candidemia.

5. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del INNSZ y del INCAN. Este estudio ha sido financiado con un apoyo académico por parte de Pfizer Inc.

RESULTADOS

Incidencia Durante el periodo de estudio (24 meses) se detectaron 74 casos, 45 en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INNSZ) y 29 en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), a partir de julio 2008 hasta junio 2010.

El número total de egresos fue de 25,857 (Hospitalización= 24, 986, UTI= 1, 295) y la incidencia fue de 2.8 casos por 1000 egresos, siendo 2 casos por 1000 pacientes en el área de hospitalización y 17 por 1000 pacientes en el área de cuidados intensivos UTI, en el INNSZ la incidencia global fue de 3.6 casos por 1000 egresos, en hospitalización 2.9 y en UTI 13 por 1000 egresos; y en el INCAN la incidencia global fue 2, en hospital 1.3 y UTI 25 por 1000 egresos. La tasa global de incidencia por 1000 días-paciente, fue de 0.38 por 1000 días paciente, en hospitalización fue 0.28 y en la UTI 2.2, en el INNSZ fueron 0.38, 0.3 y 1.3 respectivamente y en el INCAN 0.38, 0.24 y 5 por 1000 días paciente, ver cuadro 5.

Durante el periodo de estudio se tomaron 24,110 frascos de hemocultivo, 4,542 frascos (18%) fueron positivos, estos pertenecían a 1938 casos de infección hematógena, de ellos 74 fueron episodios de candidemia (3.8%). De modo que las tasas de incidencia de infecciones hematógenas por 1000 egresos, fueron: global: 73 casos de IS por 1000 egresos en el INNSZ 81 y 67 en el INCAN.

Características demográficas y clínicas Las características demográficas de estos 74 pacientes que desarrollaron candidemia fueron: 66% mujeres, con 46 ± 18 años de edad promedio, mediana de estancia intrahospitalaria fue 16 días, 7 pacientes llegaron como traslado de otro hospital, (pacientes que presentaron candidemia en las primeras 48 hrs. del ingreso). Hubieron 6 pacientes trasplantados con candidemia, 4 de riñón, uno en bloque riñón-hígado, un trasplante de médula ósea. Treinta y seis pacientes fueron sometidos cuando menos a una cirugía (48.6%), 21 (58%) tipo abdominal, 10 genitourinaria (14%), 20 pacientes tuvieron mas de una cirugía (27%), 12 de las cuales fueron abdominales (60%) las características demográficas de estos pacientes fueron semejantes en ambos institutos. Cincuenta y siete porciento de los pacientes padecían alguna neoplasia (N=42), todos los pacientes del INCAN y 28.9% de los pacientes del INNSZ ($p < 0.0001$), las neoplasias hematológicas representaron 57% (N=24/42) de los casos, el linfoma no Hodgkin fue la neoplasia mas común (N=11; 26% de las neoplasias y 45% de las hematológicas), seguido por las leucemias agudas (19% de las neoplasias en general y 33% de las neoplasias hematológicas); las enfermedades autoinmunes, fueron más comunes entre los pacientes del INNSZ ($p = 0.006$), 13/45 casos (28.9%), la más frecuentemente vista fue lupus eritematoso generalizado (43% 6/14), Cuadro 6.

Características de la hospitalización En cuanto a las características de la hospitalización en los pacientes, 39% de ellos (N=29/74) habían tendido por lo menos 1 internamiento previo en los 3 meses anteriores a la candidemia. Veintitrés (31%) pacientes estaban en terapia intensiva al momento del aislamiento. Veintiocho pacientes (37.8%), en ventilación mecánica invasiva (VMI), 51% de los pacientes en el INNSZ y sólo 17% en el INCAN ($p=0.004$), 25.7% usó nutrición parenteral total (NPT), sin diferencias entre Instituciones; el empleo de nutrición enteral (NET) fue mayor en el INNSZ (40 vs 10% $p=0.008$), 93% tenía colocado un CVC. En el INNSZ se retiraron 75% (N=33) de los CVC mientras que en el INCAN sólo 8 de ellos (32%) ($p<0.0001$), se enviaron a cultivo 41 puntas de catéteres (32 del INNSZ y 9 del INCAN), de las cuales 14 (34%) tuvieron el cultivo positivo, de estos 6 fueron del INNSZ y 8 del INCAN, por lo que 13% de los casos del INNSZ y 27% de los casos de candidemias del INCAN correspondieron a verdaderos casos asociados al catéter. Durante el periodo previo al episodio de candidemia (2 semanas) 93% de los pacientes (69/74) usaron cuando menos un antibiótico, 77% (57/74) usó 3 o más tipos de antibióticos; 40% de los pacientes requirieron manejo con esteroides, con una mediana de dosis acumulada en equivalentes de prednisona igual a 500 mg (intervalo 49-6750 mg), sin diferencias entre ambas instituciones. La neutropenia grave se observó en 51% de los pacientes del INCAN (N=15/29), y en 13% de los pacientes en el INNSZ, cuadro 7.

Escalas de gravedad En cuanto a las manifestaciones clínicas que definieron al episodio de candidemia (72 hrs antes y 72 hrs después del episodio de candidemia), en 94.6% (N=70) de los casos el paciente tuvo fiebre, mientras que sólo 8 pacientes (10.8%) presentó hipotermia, 43% cumplieron con criterios de sepsis grave, y 25.7% de la población presentó choque séptico, 16% de los pacientes (N=12/74) tuvo evidencia de candidiasis invasiva a órganos blanco, las manifestaciones mas comunes fueron en hígado, bazo y tegumentos.

La mediana de APACHE II de la población fue de 18 (intervalo 12 a 25) sin identificarse diferencias entre los Institutos ($p=0.18$), la mediana del valor de la escala de Karnofsky fue menor en el INNSZ y mayor en el INCAN (30 vs 60 $p=0.004$) y en general fue de 50 (10 a 100), Cuadro 7.

Distribución de especies y Características del Tratamiento *C. albicans* fue la especie más frecuente (N=34, 45.9%) y el grupo no-albicans ocurrió en 54% en este *C. tropicalis* (N=19, 25.7%) fue la primera especie más frecuente (Cuadro 8 y Figura 1). Al comparar las características de los pacientes con infección por las diferentes especies de candida encontramos que la mitad de los pacientes con *C. glabrata* tenían diabetes (5/10) y fueron de mayor edad que el resto de los pacientes con otras especies, por ejemplo la mediana de edad en los pacientes con fue *C. glabrata* 65 ± 13 y en el caso de *C. tropicalis* 35 ± 1 ($p= 0.001$). Todos los pacientes con *C. parapsilosis* presentaban insuficiencia renal aguda (4/4), la insuficiencia renal crónica se observó entre 25 y 50% de los casos por especie excepto en el caso de *C. albicans* (8.8% vs 25-50% de los casos, $p<0.05$), Cuadro 10.

Los sujetos con fungemia por *C. tropicalis* presentaron neutropenia grave en más de 50% de los casos ($p=0.016$), en el caso de *C. krusei* ocurrió en 75%.

Cuando se analiza solo al grupo de pacientes con neoplasias hematológicas, identificamos que 53% de los pacientes con *C. tropicalis* (10/19) padecían alguna neoplasia hematológica ($p=0.04$), cuadro 6. El uso de esteroides previo al episodio de candidemia fue de 38 a 50%, excepto en el caso de *C. glabrata* (1/10 casos, $p<0.05$). No existieron diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas de la candidemia, gravedad, mortalidad cuando analizamos los datos por cada especie, cuadro 9 y 10.

Tratamiento utilizado Las características más importantes del tratamiento utilizado en los pacientes con candidemia fueron: 86% (N=64) recibieron tratamiento, el antifúngico más utilizado fue anfotericina (65% N=42), luego equinocandinas en 20% y por último fluconazol en 12.5% de los casos. Fluconazol fue el antifúngico previo más utilizado antes del episodio de candidemia en 10 de 19 pacientes (52% de los casos), seguido de anfotericina en 8 casos (42%), cuadro 10. Hubo sólo una diferencia en cuanto el tipo de tratamiento utilizado por especies, en 7/8 casos en los que se usó fluconazol, fue para *C. albicans* ($p<0.05$), cuadro 11.

La única combinación empleada fue voriconazol con anfotericina, en una mujer de 49 años de edad con LEG, IRC y actividad en SNC, quien recibió primeramente voriconazol por sospecha de aspergilosis pulmonar, con APACHE II= 32 y desarrolló candidemia (*C. albicans*) el día 19 de internamiento por presentar choque séptico y falleció al tercer día de tratamiento con anfotericina.

La mediana de la duración del tratamiento en 64 pacientes fue de 13 días (1-3), 10 pacientes no recibieron tratamiento antifúngico específico, 5 fallecieron el día de la toma de los hemocultivos, 2 más fallecieron por choque séptico 3 días después y los otros 3 fueron egresados por alta voluntaria, después de retirarles el CVC. Este grupo formado por 3 mujeres con APACHE <12, Karnofsky >70, dos con fiebre como única manifestación y la otra con un cultivo de “control de catéter” positivo, cuadro 12.

Contamos con la dosis de 6 de los pacientes con fluconazol previo, las razones del uso previo de estos 6 casos son: 3 candidurias, 2 esquemas empíricos o profilácticos, uno con candida oral; las dosis de los 3 pacientes con candiduria fueron uno 400 mg/d, otro con 200 mg/día y otro con 100 mg/día en falla renal aguda; en los esquemas empíricos/profilácticos se utilizó 100mg/d (paciente con falla renal aguda) y 200 mg/d respectivamente y para el caso de candidiasis oral 100 mg/d. En cuanto a las dosis de antifúngicos, esta varió dependiendo del medicamento empleado, por ejemplo; la dosis de anfotericina fue de 0.3 a 1.2 mg/kg/d y en el caso de fluconazol, contamos con 7 de las 8 dosis administradas, estas varían entre 150 mg/d a 800 mg/d; 3 casos recibieron dosis por debajo de 400 mg, uno de ellos una mujer de 72 años, posterior a trasplante de médula ósea autólogo por un linfoma anaplásico, posterior a la recuperación de neutropenia, no padecía falla renal, sobrevivió 7 meses posterior al evento, otro de estos pacientes fue una mujer de 51 años con adenocarcinoma de cervix e insuficiencia renal aguda prerrenal (Cr >5 mg/dl), recibió fluconazol 200 mg/d, falleció tres días después de la toma del hemocultivo y por último, una mujer de 28 años con diagnóstico de insuficiencia renal crónica agudizada, sobrevivió un año.

En el caso de los pacientes con evidencia de infección a órganos profundos (N= 12), la mediana de tratamiento fue 11 (intervalo 3-55), el tratamiento más frecuente fue anfotericina (N=8, 66%), seguido de equinocandinas (N=2, 16%) y uno con fluconazol (N=1, 8%) y otro no recibió tratamiento.

Mortalidad La mortalidad cruda en general fue de 46% (N=34/74), tasa de mortalidad parecida en ambos institutos (46.7% vs 44.8% p=1). La mediana global del tiempo de muerte fue de 6 días (0-83) en el INNSZ de 10 días (0- 83) y en el INCAN de 5 (1- 8). La mortalidad no fue diferente si el aislamiento fue en la UTI o en sala general (52% vs 43% p=0.61). Después del análisis univariado encontramos como factores de riesgo de muerte el retraso en el retiro del CVC; el uso previo de esteroides; la ventilación mecánica asistida; un valor bajo de Karnofsky 30 en los pacientes que fallecieron y 70 en los sobrevivientes; un valor de la escala de APACHE > 16 puntos y los pacientes que fallecieron tuvieron una mediana del valor de 25 puntos y los sobrevivientes 12; desarrollo de sepsis grave o choque séptico y la duración del tratamiento antifúngico.

Veintinueve de los 64 pacientes (45.3%) que recibieron tratamiento antifúngico fallecieron; 2 de estos egresaron por alta voluntaria a las 24 hrs. del inicio del tratamiento, 2 más egresaron por alta voluntaria a los 3 días de tratamiento y 17 murieron antes de completar 10 días de tratamiento, Cuadro 14. La mediana del tiempo de inicio de tratamiento a partir de la toma de hemocultivo fue de un día (-2 a 8 días). La mortalidad acumulada aumentó de manera proporcional con el retraso del inicio del tratamiento antifúngico, así 9 fallecieron el día de la toma del hemocultivo, 25 murieron en las 48 hrs posteriores al diagnóstico y un total de 34 pacientes fallecieron al final del estudio.

Esto se observó en todos los pacientes, tuvieran o no antifúngico previamente, sin embargo esta tendencia no fue significativa, figura 2. No encontramos diferencias significativas entre las personas que fallecieron o vivieron, tampoco en cuanto a la gravedad o en relación con las manifestaciones clínicas, cuando se analizan por especies de *Candida*, cuadro 10. En cuanto a las opciones terapéuticas usadas en un cada grupo (vivos y muertos), es adecuado comentar que la única diferencia encontrada fue el tiempo de duración del tratamiento (muertos: 6 intervalo 1-41, vivos: 15 intervalo 1-55), Cuadro 10. De los 10 pacientes que no recibieron tratamiento, 7 fue por que fallecieron antes de poder iniciarlo, es decir, el diagnostico se hizo el mismo día de la muerte. De los 29 pacientes en tratamiento que fallecieron, 17 murieron antes de completar los 10 días de tratamiento, 2 pacientes se dieron de alta voluntaria a los 3 días de iniciado el tratamiento, 2 pacientes pidieron el alta voluntaria 24 hrs. después del inicio del tratamiento, cuadro 14.

Análisis multivariado del riesgo de muerte Todas las variables con un valor de $p < 0.1$ fueron incluidas en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. De estos, el valor de APACHE II ≥ 16 representó una tasa de riesgo de muerte, en el modelo univariado de 9.5 (IC 95%=2.8-31.2 $p < 0.0001$) y en el modelo multivariado casi 4 veces más (RR:3.8 IC 95%=1.01-14.4 $p = 0.017$); el desarrollo de sepsis grave durante el episodio de candidemia representó 3 veces más riesgo en el análisis univariado (RR 3.4, IC 95%=1.6-7, $p = 0.001$) mientras que en el multivariado 2.3 (IC 95%=0.88-6.0 $p = 0.087$); con la ventilación mecánica invasiva, tuvo un RR en el análisis univariado de 2.5 veces más probabilidad de muerte (IC 95%= 1.2-5, $p = 0.01$) y en el multivariado 3 veces (IC 95% 1.2-8 $p = 0.02$).

Por otro lado, encontramos algunos factores de protección, el retiro temprano (≤ 72 hrs.) del CVC, con un valor de RR favorable tanto en el análisis univariado (0.35 IC 95%=0.17-0.7, $p=0.003$) como en el multivariado (0.38 IC 95%=0.15-0.96, $p=0.042$); y otro factor de protección fue la duración del tratamiento antifúngico, así por cada día que el paciente recibiera tratamiento disminuía la probabilidad de muerte, sobretodo después del día 7 de tratamiento, cuadro 15, 16 y figura 3.

DISCUSIÓN

Los resultados generales de nuestro estudio fueron: una incidencia global de 2.8 casos por 1000 egresos y 0.38 casos por 1000 pacientes-día, estos 74 casos identificados en el periodo de estudio correspondieron 3.8% de todas las infecciones hematógenas diagnosticadas en los dos institutos de salud, durante el periodo del estudio. Las características más importantes identificadas en nuestros pacientes fueron: los días de estancia intrahospitalaria, neutropenia grave, ventilación mecánica invasiva, pacientes con neoplasias hematológicas, uso previo de esteroides y NPT, puntaje de APACHE II elevado, cirugías abdominales, uso de antibióticos previos y colocación de CVC. La especie más frecuente fue *C. albicans* seguida de *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. La mortalidad global fue igual a 46%. Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron: mayor gravedad en una puntuación de escala de APACHE II, presentación de candidemia con sepsis grave y durante la VMI, como factores de protección encontramos la duración del tratamiento y el retiro temprano del CVC.

En este estudio mexicano, identificamos una incidencia global de 2.8 casos por 1000 egresos y 0.38 casos por 1000 pacientes-día, estos 74 casos identificados en el periodo de estudio correspondieron 3.8% de todas las infecciones hematógenas diagnosticadas en los dos institutos de salud, durante el periodo del estudio. La incidencia reportada en otras partes del mundo ha variado dependiendo de la zona geográfica, sin embargo, en general son menores a las reportadas en nuestros institutos; en Europa y los EUA la incidencia reportada varía desde 0.17-1.09 casos por 1000 admisiones, mientras que en reportes latinoamericanos esta incidencia es mayor a 1.5

casos por 1000 admisiones, como fue reportado por Colombo y colaboradores en 2006 y 2007, con incidencias entre 1.6 y 2.49 en 15 centros médicos brasileños ^{1, 7, 51, 70}. En nuestro estudio la tasa general por 1000 días-pacientes fue de 0.38 y 0.28 en hospitalización y 2.2 en UTI, estas tasas, son igualmente superiores a las de EE UU y Europa (0.05-0.14 por 1,000 pacientes-día), un ejemplo es el estudio de vigilancia epidemiológica en hospitales de tercer nivel, de Marchetti quien reportó de 1991-2000, una incidencia global en 0.049 por 1,000 pacientes-día ^{3, 21}. Por otro lado, también observamos que la tasa de incidencia de candidemias en UTI fue 6 veces más alta que comparada con las áreas de hospitalización, este mismo fenómeno se puede apreciar en el mismo estudio de Marchetti, en donde la incidencia en áreas críticas fue 7 veces mayor a la de las salas generales (0.33 vs 2.36).

En L.A, la incidencia por 1000 días-paciente parece ser similar a lo que encontramos en este estudio, Colombo analizó 712 casos de candidemia en 11 centros médicos en Brasil, en el que reportó una tasa en 0.37 casos por 1000 pacientes-día (intervalo entre 0.2-0.5). Los reportes internacionales ubican a las candidemias como causantes de 8-10% de las IS nosocomiales, en nuestro estudio fueron causantes de 3.8% de las IS, esto también se parece más a lo reportado por Colombo en 2007, donde encontró que las candidemias fueron las causantes de 4% de las infecciones sanguíneas ^{1, 5, 7}.

Son diversas las explicaciones para la mayor incidencia de candidemias en L.A., una de ellas es que en L.A. las prácticas de tratamiento empírico y profilaxis son menos agresivas, otras teorías son: 1) existe menos personal de salud en áreas críticas para el cuidado y vigilancia del paciente grave y 2) hay problemas para implementar los programas de control de infecciones ⁷⁰, en el

caso de las dos Instituciones en donde se realizó nuestro estudio, creemos que se trata la primera teoría, se requiere más promoción al tratamiento empírico, preventivo y profiláctico.

Las características demográficas, clínicas y de hospitalización de nuestros pacientes fueron similares a las encontradas en otros estudios, en general las más importantes son: la mediana en que los pacientes presentaron candidemia que fue de 16 días, de hecho es bien reconocido que la incidencia pico de candidemias en UTI es alrededor del día 10, otros factores clásicamente asociados e identificados en nuestro estudio son: neutropenia grave, ventilación mecánica invasiva, pacientes con neoplasias hematológicas, uso previo de esteroides y NPT, puntaje de APACHE II elevado, cirugías abdominales, uso de antibióticos previos y colocación de CVC, estos dos últimos se documentaron en 95% de los casos, esta frecuencia supera a la mayoría de los reportes internacionales, donde el uso previo de antibióticos y la presencia del CVC fue menor de 85% a 90% ^{2, 3, 70}. El riesgo de padecer candidemia aumenta con la mayor cantidad de factores de riesgo, por ejemplo, Wenzel y Gennings en 2005, calcularon el riesgo de infección dependiendo de la cantidad de factores de riesgo, así el riesgo de candidemia cuando el paciente ha recibido 4 antibióticos durante su hospitalización es de 10% a 30%, pero si además tiene evidencia de candida en otro sitio diferente de la sangre y/o esta en hemodiálisis el riesgo aumentará hasta 40 a 80%, modelos de predicción de riesgo se han desarrollado a partir del reconocimiento de los factores de riesgo, el más utilizado es la "Puntuación candida" descrito por León et, al. quienes propusieron que al tener mas de 2 factores de riesgo de los mencionados, la probabilidad de presentar candidemia es 8 veces mayor ^{8, 19},

estas reglas de predicción tienen como objetivo complementar y orientar la decisión del clínico, teniendo como objetivo el inicio temprano del antifúngico, incluyendo también el inicio del tratamiento de manera empírica o preventiva.

La especie más frecuente fue *C. albicans* seguida de *C. tropicalis*, *C. glabrata* fue la tercera en frecuencia y *C. parapsilosis* la cuarta. *C. albicans* sigue siendo la especie más frecuente de enfermedad en el mundo y en nuestro estudio no fue diferente, sin embargo la distribución de las especies no-*albicans* difiere tanto a lo reportado en Europa como en EE UU donde *C. glabrata* es la segunda más frecuente, la distribución en otros reportes de L.A, la segunda especie es *C. parapsilosis* seguida de *C. tropicalis*. *C. parapsilosis* se ha asociado con brotes de infecciones nosocomiales asociados a catéter y en unidades de cuidados críticos neonatales; en nuestros dos institutos de salud existen buenos programas de prevención de infecciones nosocomiales y la población atendida en ambos es mayor de 18 años, lo que puede explicar, en parte, la diferencia en la distribución con otros países de L.A. *C. tropicalis* que es la segunda en frecuencia, se ha visto asociada en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia, sobretodo en aquellos que no reciben profilaxis con fluconazol, este último factor se ha asociado con la disminución de su aislamiento en países de Europa y EE UU ^{1, 3, 9, 36, 42, 51, 69}.

La mortalidad global observada en este trabajo fue igual a 46%, dentro de las tasas reportadas en otras partes del mundo. Los factores de riesgo asociados a mortalidad en nuestro estudio fueron: mayor gravedad evaluada con una puntuación elevada de escala de APACHE II, presentación de candidemia con sepsis grave y durante la VMI, como factores de protección encontramos la duración del tratamiento y el retiro temprano del CVC. Los primeros 3

asociados con la gravedad de la presentación del cuadro de candidemia, el riesgo de muerte parece ser mayor por cada punto que aumente la puntuación de la escala de APACHE II y sobretodo cuando la puntuación es mayor a 16, este factor de riesgo que representa gravedad en el paciente, también ha sido reportado en otros estudios junto con VMI, aunque en algunos la mayor asociación se observó con APACHE II >20 ^{1, 7, 36, 40}. VMI ha sido reconocido como un factor de riesgo independiente de muerte y muy asociado a la ocurrencia de candidemia, de hecho, en la revisión de reglas predictivas de candidemia, Ostrosky-Zeichner en 2009, incluyó la ventilación mecánica por lo menos por 48 hrs además de otros factores de riesgo (NPT, uso previo de antibióticos y esteroides, presencia de CVC, pancreatitis, cirugía, aumento del 1,3 beta D glucano) para evaluar diferentes reglas de predicción, al incluirla aumenta la sensibilidad de la regla, sin perder su alta especificidad (S=50% E=83%) ⁴⁸.

A cerca de la duración del tratamiento, en nuestro estudio encontramos que la mortalidad disminuye a medida que el paciente pasa mas días con tratamiento, así la el riesgo de muerte pareció disminuir 5 veces si el tratamiento dura por lo menos 10 días comparado con aquellos que recibieron menos de 7 días de tratamiento. Algunos estudios que han explorado la duración del tratamiento en relación a la mortalidad, en 1999 se comparó el uso de anfotericina B y anfotericina liposomal en pacientes con neutropenia persistente, en este estudio por lo menos 90% de los pacientes que recibieron el tratamiento por 7 días sobrevivieron; esta respuesta adecuada al antifúngico y su duración parece asociarse a la misma efectividad de las equinocandinas, pues también existen estudios que comparan a esta clase de antifúngicos con anfotericina y

su eficacia a los 10 días de tratamiento fue similar para ambas clases de medicamentos, se identificó respuesta favorable al tratamiento en 88% a 85% de los casos respectivamente, la diferencia se encontró principalmente en los efectos adversos; la recomendación actual de la duración del tratamiento, de las guías IDSA 2009 y europeas es un mínimo de 14 días después del último hemocultivo positivo, en caso de no existir evidencia de embolismo séptico ^{24, 75, 76, 77}.

Identificamos que el retiro del CVC de manera temprana es un factor protector de muerte, las guías IDSA 2009 y las guías españolas en su revisión 2011, recomiendan el retiro del CVC en todas las candidemias de pacientes no neutropénicos y en pacientes neutropénicos siempre que sea logísticamente posible, con el objeto de disminuir la probabilidad de candidemia persistente, el embolismo séptico y por que se le ha asociado como predictor de mal pronóstico ^{79, 80}. Varios estudios han reexplorado la utilidad del retiro del CVC, dos de ellos han fallado en asociarlo con mayor sobrevida. En el estudio de Rodríguez ⁸¹ y Nucci ⁴⁹, el retiro del catéter parece asociarse a mayor sobrevida en el análisis univariado, sin embargo en los modelos multivariados no se confirma, pues la mortalidad parece estar mas bien asociada a la gravedad de los pacientes, pues parece ser que los pacientes están tan graves que no se tiene la oportunidad del retiro, sin embargo en nuestro estudio, la protección que confiere el retiro temprano del CVC fue independiente de la gravedad, en el análisis multivariado de Cox; son resultados como el nuestro que mantiene la controversia sobre el retiro temprano, por lo que las guías clínicas IDSA 2009 y recomendaciones de expertos hechas en este año, siguen alentando su retiro oportuno.

Por lo anterior podemos concluir y recomendar que es necesario implementar estrategias de tratamiento empírico, preventivo y profiláctico en pacientes con alto riesgo de fungemia por levaduras, los cuales deben ser identificados con las múltiples reglas de predicción, con el objetivo de iniciar el tratamiento de manera más temprana buscando disminuir la mortalidad, e incluso prevenir la infección y disminuir su incidencia en los Institutos de Salud y otros hospitales de tercer nivel de nuestro país, estas estrategias además de disminuir la estancia intrahospitalaria, la incidencia y la mortalidad, podrían disminuir el costo de hospitalización por candidemia, que se ha calculado hasta en 40 000 dólares.

REFERENCIAS

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-63.
2. Ostrosky L, Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34 (3):857-63.
3. Leroy O, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612-18.
4. Pappas P. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:485-506.
5. Lipsett P. Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med* 2006;34(9):S215-24.
6. González G, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, México, to seven antifungal agents: Results of a 3-year (2004-2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008;46(9):2902-2905.
7. Colombo A, et al. Prospective Observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: Incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:570-6.
8. Wenzel R, Gennings C. Bloods Infections due to *Candida* species in the intensive care unit: Identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005;41:S389-93.
9. Shorr A, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia. *Crit Care Med* 2007;35(4):1077-83
10. Horn D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:1695-703
11. Chow J, et al. Factors associated with Candidemia caused by non-*albicans* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008;46:1206-13
12. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: Skin or gut?. *Clin Infect Dis* 2001;33:1959-66.

13. Kojic E, Darouiche R. Candida infection of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(2):255-267
14. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:377-384.
15. Nucci M, Colombo A. Candida resistance in neutropenic patients. *BJID* 2002;6(3):124-128
16. Launay O, et al. Candidemia: a nosocomial complication in adults with late stage AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1134-41
17. Bodey GP, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients cancer. *Am J Med* 2002; 112:380-385.
18. Segal BH, Walsh TJ. Opportunistic fungal infections In: Cohen & Powderly: *Infectious Diseases*. 2ed. Edinburgh. Elsevier; 2004.
19. León C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009;37: 1624-33
20. Kojic EM, Darouiche R. Candida Infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(2):255-267
21. Almirante B, et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2006; 44(5):1681-5
22. Edwards JE. *Candida Species* In: Mandell, Bennett & Dolin: *Principles and practice of infectious diseases*, 6ed. Philadelphia. Elsevier; 2005
23. Masuoka J. Surface glycans of *Candida albicans* and other pathogenic fungi: physiological roles, clinical uses, and experimental challenges. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(2):281-310
24. Pappas, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35
25. Zarrin M. Invasive candidiasis; a review article. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2009;2(1):1-6

26. Hay RJ. Deep fungal infections. In: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7 ed. McGraw-Hill Companies. 2008
27. Systemic mycoses. In: Levinson W. Review of medical microbiology and immunology. 10 ed. San Francisco. McGraw-Hill Companies. 2006
28. McMullan R, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis*. 2008;46:890-6
29. Molecular pathology of genetic diseases In: Mc person & Pincus. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21ed. WB Saunders. Co. 2006
30. Raam I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7:645-57
31. Wheat J. Approach to the diagnosis of the invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med* 2009;30:367-77
32. Fah Yeo S, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):465-84
33. Mora-Duarte J, et al. Comparison of Caspofungina and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9
34. Zaas A, et al. Caspofungin for invasive candidiasis at a tertiary care medical center. *AJM* 2006;119(11):993.e1-993.e6
35. White T, Maar K, Bowden R. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(2):382-402
36. Garey K, et al. Time to initiation of fluconazol therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31
37. Desnos-Ollivier M, Dromer F, Dannaoui E. Detection of Caspofungin resistance in *Candida* spp. By E-test. *J Clin Microbiol*;46(7): 2389-92.
38. Bassetti M, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC infectious diseases* 2006; 6(21):1-6.
39. Hachem R. et al, the changing epidemiology of invasive candidiasis. *CANCER* 2008; 118(11): 2493-9.

40. Faiz, et al. Risk-based fluconazole prophylaxis of *Candida* bloodstream infection in a medical intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Dis* 2009; 28:689-92
41. Arikan S. Current status of antifungal susceptibility testing methods. *Med Micol.*2007;45:569-87
42. Pfaller et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *J Clin Microbiol.*2010; 48(4): 1366-77
43. Linares. Identificación de levaduras. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2001. ISBN:84-607-3050-6
44. Peman et al. Clinical Factors associated with *Candida albicans* Germ Tube Antibody positive test in Intensive Care Unit patients. *BMC Infectious Diseases.*2011;11:60-5
45. Ellis et al. *Candida albicans* or *Candida dubliniensis*?. *Mycoses.* 2009 ;54 :1-16.
46. San-Blas G, Burger E. Experimental Medical Mycological research in Latin America-a 2000-2009 overview. *Rev Iberoam Micol.*2011.;28(1):1-25
47. Shepard et al. Multicenter Evaluation of the *Candida albicans*/ *Candida glabrata* Peptide Nucleic Acid Fluorescent In Situ Hybridization Method for Simultaneous Dual Color Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* Directly from Blood Cultures Bottles. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(1): 50-5
48. Ostrosky-Zeichner et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses.*2009;54:46-51
49. Nucci. Persistent Candidemia. *Curr Fungal Infect Rep.*2011; 5:3-11
50. Playford et al. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16 :470-4
51. Colombo AL, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.*2006; 44:2816-23
52. Nucci et al. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2010;51 (5):561-570

53. Ventura et al. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop S Paulo*.2004;46(5): 239-41
54. Nucci et al. Fungemia in cancer patients in Brazil: predominance of non-albicans species. *Mycopathologia*.1998;141:65-8
55. Beenke JC, Queiroz-Telles F. Estudo das candidemias no hospital de clínicas no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004. Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna. Universidade Federal do Panamá.2006
56. Colombo AL, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: Incidence rate, epidemiology and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*.2007;28:570-6
57. Bruder-Nascimento A, et al. Species distribution and susceptibility profile of *Candida* species in a Brazilian public tertiary hospital. *BMC Research notes*.2010;3:1-5
58. Hernández-Dueñas AMR, Vázquez-Larios MR, Soto-Nieto GI, Rivera-Martínez E. Susceptibilidad de levaduras aisladas de hemocultivos en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. *Revista de Investigación Clínica*.2009;61(4):294-99
59. DiazGranados CA, Martínez A, Deaza C, Valderrama S. An outbreak of *Candida* spp. Bloodstream infection in a tertiary care center in Bogotá, Colombia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.2008;12(5):390-394
60. Godoy P, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. Bloodstream isolates from Latin America hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*.2003;98(3):401-5
61. Ajenjo et al. Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario. *Rev Chil Infect*.2011;28(2): 118-22
62. Rodero L, et al. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República de Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*.2005;37:189-95
63. Giusiano G, et al. Etiology of fungaemia and catheter colonization in Argentinean paediatrics patients.
64. Santos PE, et al. Epidemiología de las fungemias en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Iberoam Micol*.2010;27(4):200-2

65. Silva V, Díaz C, Fabré N. Vigilancia de la Resistencia de levaduras a antifúngicos. *Rev Chil Infect.*2002;19(Supl.2):S149-56
66. Arcaya NM, et al. Perfil de sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos en un hospital Universitario, Maracaibo, Venezuela. *Rev Iberoam Micol.*2006; 23:97-100
67. Panizo MM, et al. *Candida* spp. in vitro susceptibility profile to four antifungal agents. Resistance surveillance study in Venezuelan strains. *Medical Mycology.*2009; 47: 137-43
68. Pfaller M, et al. Use of epidemiological cutoff values to examine 9-year trends in susceptibility of *Candida* species to anidulafungin, caspofungin and micafungin. *J Clin Microbiol.*2011;49 (2):624-9
69. Pfaller M, et al. *Candida* bloodstream infections: Comparasion of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother.*2011;55(2):561-6
70. Cisterna R, et al. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.*2010;48(11):4200-6
71. Lortholary O, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influence the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2, 441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.*2011;55(2):532-8.
72. Morrell M, Fraser V, Kollef M. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.*2005;49(9):3640-5
73. Nucci M, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis.*2010;51(3):295-303
74. Marchetti o, et al. Epidemiology of Candidemia in swiss tertiary care hospitals: Secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004;38: 311-20
75. Walsh T, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1999;340:764-71
76. Mora-Duarte J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347(25);2020-9

77. Aguado JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levadura de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 (5):345-61
78. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheter be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis.*2002;34;591-9
79. Raad I et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1119-27
80. Liu C.Y. Candidemia in cancer patients: Impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. *Journal of Infection.*2009;58:154-60
81. Rodríguez D, et al. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidemia. *CMI.*2007;13:788-93

ANEXOS

Formato de reporte

PROYECTO LATINOAMERICANO DE VIGILANCIA DE CANDIDEMIA FORMULARIO DE REPORTE DE CASO

INSTRUCCIONES PARA EL LLENADO DEL FRC:

- Conserve una copia impresa del FRC para consultas.
- Use el mouse para navegar a través del FRC como en cualquier página web.
- Use puntos “.” para los decimales (no use coma “,”).
- La fecha debe ingresarse en el formato dd.mm.aaaa (p. ej. mayo 13, 2008 debe ser 13.05.2008).
- Al final del FRC debe hacer clic en el mouse en “Enviar Respuestas”. Aparecerá una nueva página con el mensaje “Se envió sus respuestas satisfactoriamente”. Si esta página no aparece, regrese a la página previa, revise si se eliminó algún campo y repita el procedimiento.
- Después de que haya enviado las respuestas no puede cambiar los datos. Si hay algún error en los datos envíe un correo electrónico al Dr. Marcio Nucci (mnucci@hucff.ufrj.br), detallando la información equivocada y la correcta.
- El programa no permite que grabe los datos ya insertados y los envíe después. Por lo tanto, necesita tener el tiempo suficiente para llenar todo el FRC y enviarlo de inmediato.
- Si tiene cualquier duda, comuníquese con el Dr. Marcio Nucci (mnucci@hucff.ufrj.br)

1) INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA

Número del paciente

Inserte números solamente
(p. ej. 03-0022-1 debe ser
0300221)

Hospital

País

Sexo

- Masculino
 Femenino

Edad _____ (años) **Edad** _____ (meses) **Edad** _____ (días)

Raza

- Blanca India
 Negra Otra
 Mulata Se desconoce
 Asiática

Cobertura médica

- Privada
 Pública
 Se desconoce

2) INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA

Fecha de aislamiento de *Candida* _____

(dd.mm.aaaa)

Especies identificadas en el centro (Si
no hay identificadas marque "sp.")

- albicans* *guilliermondii* Otra
 glabrata sp
 tropicalis *krusei*
 lusitaniae *pelliculosa*
 parapsilosis *famata*

Origen de la muestra de sangre

- Vena periférica
 Catéter
 Ambos
 Se desconoce

Hasta 14 días ANTES del aislamiento de *Candida*, tuvo el paciente

Bacteriemia

- No Se desconoce

Si el paciente tuvo bacteriemia, ésta ocurrió

- El mismo día de ocurrencia de la candidemia
 Antes de la candidemia

Si el paciente tuvo bacteriemia, informe

Microorganismo (s) (todos los que apliquen)

- S. aureus* Anaerobio
 Estafilococo coagulasa negativa
 Enterococcus sp.
 Otro Gram-positivo
 E. coli
 P. aeruginosa
 Klebsiella sp.
 Otro Gram-negativo

**En los 30 días DESPUÉS del aislamiento de *Candida*, se obtuvo otros
hemocultivos del paciente**

- No
 Sí

¿Otro hemocultivo positivo para *Candida*?

- No
- guilliermondii*
- albicans*
- sp
- glabrata*
- krusei*
- tropicalis*
- pelliculosa*
- lusitaniae*
- famata*
- parapsilosis*

Fecha del 2º HC positivo para *Candida*

dd.mm.aaaa

¿Tercer HC positivo para *Candida*?

- No
- guilliermondii*
- albicans*
- sp
- glabrata*
- krusei*
- tropicalis*
- pelliculosa*
- lusitaniae*
- famata*
- parapsilosis*

Fecha del 3er. HC positivo para *Candida*

dd.mm.aaaa

Cuarto HC positivo para *Candida*

- No
- guilliermondii*
- albicans*
- sp
- glabrata*
- krusei*
- tropicalis*
- pelliculosa*
- lusitaniae*
- famata*
- parapsilosis*

Fecha del 4to. HC positivo para *Candida*

dd.mm.aaaa

3) INFORMACIÓN SOBRE LA HOSPITALIZACIÓN

Cuando se obtuvo el cultivo (+) para *Candida*, estuvo el paciente hospitalizado?

- No
- Sí
- Se desconoce

Fecha de admisión

dd.mm.aaaa

Si fue ambulatorio

- Clínica de día
- Clínica de VIH
- Diálisis
- Emergencia

Sala

- Médica
- Quirúrgica
- Pediátrica
- Ginecología / Obstetricia
- Unidad de cuidado intensivo (UCI)
- Emergencia
- Otra _____

Si el paciente estuvo en la UCI, marque el tipo de UCI

- Cardíaca
- Médica
- Quirúrgica
- General
- Neonatal
- Pediátrica

48 h ANTES del aislamiento de *Candida*, estuvo el paciente en una sala diferente

- No
- UCI
- Médica
- Emergencia
- Quirúrgica
- Pediátrica
- Ginecología / Obstetricia

**Si la otra sala fue una UCI, marque
qué UCI 48 horas antes**

- Cardíaca Neonatal
 Médica Pediátrica
 Quirúrgica Se desconoce
 General

**En las 72 horas ANTES, ¿fue transferido
el
paciente de otro hospital?**

- No
 Sí
 Se desconoce

4) HISTORIA MÉDICA PASADA (en los 3 meses PREVIOS a la ocurrencia de la candidemia)

Cáncer

- No
 Hematológico
 Tumor sólido
 Se desconoce

Transplante

- No
 Riñón
 Corazón
 Pulmón
 Hígado
 Páncreas
 Médula ósea, auto
 Médula ósea, alo
 Otro

Otro transplante

ósea,

Si hubo transplante de medula

- EICH**
 Sin EICH
 Se desconoce
 Aguda, grado I
 Aguda, grado II
 Aguda, grado III
 Aguda, grado IV
 Aguda, grado desconocido
 Crónico, limitada
 Crónico, extenso

VIH

- No
 Sí
 Se desconoce

SIDA

- No
 Sí
 Se desconoce

**Enfermedad
cardíaca**

- No
 Sí
 Se desconoce

**Enfermedad
pulmonar**

- No
 Sí
 Se desconoce

**Enfermedad
hepática**

- No
 Sí
 Se desconoce

Cirrosis

- Sin enfermedad
 No
 Sí
 Se desconoce

**Diabetes
crónica**

- No
 Sí
 Se desconoce

Uso de insulina

- Sin diabetes
 No
 Sí
 Se desconoce

Insuficiencia renal

- No
 Sí
 Se desconoce

Insuficiencia renal

- Sin insuficiencia
 No
 Sí
 Se desconoce

Diálisis crónica

- No
 Sí
 Se desconoce

Enfermedad autoinmune

- No
 Sí
 Se desconoce

Enfermedad neurológica

- No
 Sí
 Se desconoce

Cirugía

- No
 Abdominal

- Neurológica
 Ortopédica

**Si el paciente fue sometido a más de 1
cirugía en los 3 meses ANTES, marque
Cirugía 2**

- | | | | |
|--|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Cardíaca/torácica | <input type="checkbox"/> Trauma | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Neurológica |
| <input type="checkbox"/> Genitourinaria | <input type="checkbox"/> Vascular | <input type="checkbox"/> Abdominal | <input type="checkbox"/> Ortopédica |
| <input type="checkbox"/> Cardíaca | | <input type="checkbox"/> Genitourinaria | <input type="checkbox"/> Vascular |
| <input type="checkbox"/> Ginecológica | <input type="checkbox"/> Se desconoce | <input type="checkbox"/> Ginecológica | <input type="checkbox"/> Se desconoce |

- | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Quemadura | % superficie corporal | Mucositis | Neutropenia (RAN <500) |
| <input type="checkbox"/> No | _____ | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Sí | | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Se desconoce | | <input type="checkbox"/> Se desconoce | <input type="checkbox"/> Se desconoce |

Admisión previa

- No
 Sí
 Se desconoce

5) CANDIDEMIA NEONATAL

- | | | | |
|---------------------------------------|---|-------------------------|---------------------------|
| Neonato | Tipo de parto | Edad gestacional | Peso de nacimiento |
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No recién nacido | _____ | _____ |
| <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> Vaginal | | |
| <input type="checkbox"/> Se desconoce | <input type="checkbox"/> Cesárea | | |
| | <input type="checkbox"/> Se desconoce | | |

6) INFORMACIÓN CLÍNICA – PARA LA FECHA DE OCURRENCIA DE LA CANDIDEMIA (Informe si el paciente presentó algunos de estos factores en las 72 horas que precedieron a la Ocurrencia de la candidemia).

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Ventilación mecánica | Nutrición parenteral total |
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Se desconoce | <input type="checkbox"/> Se desconoce |
-
- | | | |
|---------------------------------------|---|--|
| Diálisis | Neutropenia (<500/mm³) | Neutropenia severa (<100/mm³) |
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Hemodiálisis | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Peritoneal | <input type="checkbox"/> Se desconoce | <input type="checkbox"/> Se desconoce |
| <input type="checkbox"/> Se desconoce | | |

Si el paciente desarrolló neutropenia, marque el primer día con:
neutrófilos <500/mm³ **neutrófilos <100/mm³**

 dd.mm.aaaa

 dd.mm.aaaa

neutrófilos >500/mm³
_____ (si se recuperó)

neutrófilos >100/mm³
_____ (si se recuperó)

dd.mm.aaaa (deje en blanco si se desconoce)

Marque aquí si el paciente no se recuperó de la neutropenia (>500/mm³) en el día 30

No se recuperó

INFORMACIÓN SOBRE EL CATÉTER EN LA FECHA DE LA OCURRENCIA DE LA CANDIDEMIA (≤24 HORAS ANTES DE LA EXTRACCIÓN DE SANGRE)

El paciente tuvo (marque todas las que apliquen):

- Vía venosa** periférica solamente
- CVC(s) Permanentes, Número: _____
- CVC(s) Temporales, Número: _____
- Catéter para flebotomía, Número: _____
- Catéter arterial, Número: _____

¿Fue alguno de los catéteres existentes al momento de la ocurrencia de la candidemia retirado o reemplazado dentro de las 72 horas después de la ocurrencia de la candidemia?

- Sí, retirado y no reemplazado
- Sí, retirado y reemplazado en un sitio distante
- Sí, retirado y reemplazado en el mismo sitio
- No
- Se desconoce
- El paciente no tuvo un catéter existente al momento de la ocurrencia de la candidemia

Puntuación de Karnofsky * al momento de la candidemia: _____

*100 = Normal; 90 = Síntomas menores; 80 = Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas, capaz de trabajar; 70 = Cuida de sí mismo, incapaz de realizar actividades normales, independiente, no es capaz de trabajar; 60 = Incapacitado, dependiente, requiere ayuda ocasional, se hace cargo de la mayoría de necesidades; 50 = Moderadamente incapacitado, dependiente, requiere ayuda considerable y cuidado frecuente; 40 = Severamente incapacitado, dependiente, requiere cuidado especial y ayuda; 30 = Severamente incapacitado, hospitalizado, muerte no inminente; 20 = Muy enfermo, necesita tratamiento de apoyo activo; 10 = Moribundo, los procesos fatales progresan de manera rápida.

PUNTAJE DE APACHE II _____ (Tomado de datos de las 48 horas antes y 48 horas después de la ocurrencia de la candidemia. Use los PEORES valores en este periodo. Si no se dispone de datos para calcular el puntaje APACHE, deje este campo en blanco)

¿Presentó el paciente alguna de estas características en las 48 horas antes y después de la fecha de ocurrencia de la candidemia? (marque todas las que apliquen)

- Fiebre
- Hipotensión
- Hipotermia
- Sepsis
- Sepsis severa
- Lesiones cutáneas consistentes con un diagnóstico de candidiasis invasora

8) HISTORIA DE MEDICACIÓN (marque todas las que apliquen)

En los 14 días ANTES de la ocurrencia de la candidemia, recibió el paciente:

Antibióticos

- No
- 1 a 2
- 3 a 4
- 5 a 6
- >6
- Se desconoce

**Corticosteroides
inmunosupresor**

- No
- Sí
- Se desconoce

Otro fármaco

- No
- Sí
- Se desconoce

Dosis acumulada de corticosteroides en los 14 días antes de la ocurrencia de la candidemia _____ (equivalente a prednisona)

Quimioterapia para cáncer

- No
- Sí
- Se desconoce

Fármaco antirretroviral

- No
- Sí
- Se desconoce

Bloqueador H2

- No
- Sí
- Se desconoce

Antifúngico sistémico

- No
- Sí
- Se desconoce

Razón para el uso de antifúngico antes de la candidemia

- Ningún antifúngico
- Profiláctico, empírico o preventivo
- Tratamiento de otra infección fúngica
- Se desconoce

Si el paciente estuvo recibiendo un antifúngico sistémico, marque ¿qué agente antifúngico? (marque todas las que apliquen)

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Ningún antifúngico | <input type="checkbox"/> Itraconazol | <input type="checkbox"/> Anidulafungina |
| <input type="checkbox"/> Anfotericina B deoxicolato | <input type="checkbox"/> Voriconazol | <input type="checkbox"/> Fármaco en ciego |
| <input type="checkbox"/> Ambisome | <input type="checkbox"/> Posaconazol | <input type="checkbox"/> Otro |
| <input type="checkbox"/> Abelcet | <input type="checkbox"/> Caspofungina | <input type="checkbox"/> Se desconoce |
| <input type="checkbox"/> Anfocil | <input type="checkbox"/> 5 FC | |
| <input type="checkbox"/> Fluconazol | <input type="checkbox"/> Micafungina | |

HASTA 30 DÍAS DESPUÉS DE LA FECHA DE OCURRENCIA DE LA CANDIDEMIA, RECIBIÓ EL PACIENTE ALGÚN TRATAMIENTO

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Itraconazol | <input type="checkbox"/> Anidulafungina |
| <input type="checkbox"/> Anfotericina B deoxicolato | <input type="checkbox"/> Voriconazol | <input type="checkbox"/> Isavuconazol |
| <input type="checkbox"/> Ambisome | <input type="checkbox"/> Posaconazol | <input type="checkbox"/> Fármaco en ciego en un estudio |
| <input type="checkbox"/> Abelcet | <input type="checkbox"/> Caspofungina | <input type="checkbox"/> Terapia de combinación |
| <input type="checkbox"/> Anfocil | <input type="checkbox"/> 5 FC | <input type="checkbox"/> Otro _____ |
| <input type="checkbox"/> Fluconazol | <input type="checkbox"/> Micafungina | <input type="checkbox"/> Se desconoce |

Si el paciente recibió terapia combinada, escriba qué combinación

Fecha de la 1ra. dosis de este agente antifúngico para el tratamiento de la candidemia

dd.mm.aaaa

Fecha de la última dosis de este agente antifúngico para el tratamiento de la candidemia

dd.mm.aaaa

Si el paciente recibió anfotericina B deoxicolato, escriba la dosis diaria de anfotericina B _____ mg/kg/d

Si el paciente recibió una preparación lipídica de anfotericina B, escriba la dosis diaria de anfotericina B en complejo lipídico _____ mg/kg/d

Si el paciente recibió fluconazol, escriba la dosis diaria de fluconazol _____ mg/d o _____ mg/kg/d

¿Se modificó el tratamiento antifúngico?

- No
- Sí, se cambió el fármaco
- Sí, se añadió otro fármaco

Si se modificó el régimen antifúngico, informe la razón de la modificación

- No se cambió
- Falta de respuesta al tratamiento
- Terapia de “de-escalación”
- Toxicidad hepática
- Toxicidad renal
- Otra toxicidad
- Otra razón Escriba qué **otra razón** _____

Marque cuál fue el agente usado en el segundo régimen de tratamiento

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> No se cambió | <input type="checkbox"/> Itraconazol | <input type="checkbox"/> Anidulafungina |
| <input type="checkbox"/> Anfotericina B deoxicolato | <input type="checkbox"/> Voriconazol | <input type="checkbox"/> Isavuconazol |
| <input type="checkbox"/> Ambisome | <input type="checkbox"/> Posaconazol | <input type="checkbox"/> Fármaco en ciego en un estudio |
| <input type="checkbox"/> Abelcet | <input type="checkbox"/> Caspofungina | <input type="checkbox"/> Terapia de combinación |
| <input type="checkbox"/> Anfocil | <input type="checkbox"/> 5 FC | <input type="checkbox"/> Otro _____ |
| <input type="checkbox"/> Fluconazol | <input type="checkbox"/> Micafungina | <input type="checkbox"/> Se desconoce |

Indique cuál fue el régimen de la terapia de combinación _____

Fecha de la primera dosis del tratamiento 2

dd.mm.aaaa

Fecha de la última dosis del tratamiento 2

dd.mm.aaaa

Escriba la fecha de la ÚLTIMA dosis de CUALQUIER agente antifúngico usado para el tratamiento de la candidemia

dd.mm.aaaa

¿Recibió cirugía el paciente como terapia complementaria para candidemia?

- No
- Sí
- Se desconoce

9) INFORMACIÓN DEL RESULTADO Hasta 30 días después de la ocurrencia de la candidemia:

Hubo alguna evidencia de infección profunda?

- No
- Sí
- Se desconoce

Si hubo signos de infección profunda, marque el(los) sitio(s) (todas las que apliquen) (observe cuidadosamente los criterios para compromiso orgánico en el diccionario de términos)

- Piel
- Riñones
- Hígado
- Bazo
- Ojo (endoftalmía)
- Hueso
- Corazón (endocarditis)
- Pulmón
- Peritoneo
- Otro

Escriba qué “Otros sitios” _____

Hasta 30 días después de la ocurrencia de la candidemia, ¿cuál fue el resultado?

- Vivo
- Muerto

Si el paciente estuvo vivo en el día 30 después de la ocurrencia de la candidemia, ¿se dio de alta al paciente de la UCI?

- Sí
- No
- El paciente no estuvo en la UCI

Se le dio de alta del hospital?

- Sí
- No

Fecha del último seguimiento. Marque la fecha del último día del seguimiento, si el paciente sobrevivió. Marque la fecha del deceso, si el paciente murió hasta 30 días después de la ocurrencia de la candidemia. Si el paciente fue dado de alta o enviado a otro hospital antes del día 30 y no hubo información sobre el resultado en el día 30 de candidemia, marque la fecha del último control al cual tuvo acceso

dd.mm.aaaa

Nombre del investigador que llenó este FRC

Fecha en que se envió el FRC _____

ANEXO

Escala de APACHE II

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	≥ 41 °	39-40, 9°		38,5-38, 9°	36-38,4 °	34-35, 9°	32-33,9 °	30-31,9°	≤ 29 ,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 16 0	130-15 9	110-12 9		70-109		50-69		≤ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 18 0	140-17 9	110-13 9		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 ≥ 0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥ 50 0	350-49 9	200-34 9		< 200 > 70	61-70		55-60	<55
pH arterial (Preferido) HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 7,7 ≥ 52	7,6-7,5 9		7,5-7,59 32-40,9	7,33-7, 49		7,25-7, 32	7,15-7.24 15-17,9	<7,1 5 <15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 18 0	160-17 9	155-15 9	150-154	130-14 9		120-12 9	111-119	≤ 11 0
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥ 60		50-59, 9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥ 40		20-39, 9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Escala de Valoración Funcional de Karnofsky

Un Karnofsky de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte durante los 6 meses siguientes.

100 = Normal;

90 = Síntomas menores;

80 = Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas, capaz de trabajar;

70 = Cuida de sí mismo, incapaz de realizar actividades normales, independiente, no es capaz de trabajar;

60 = Incapacitado, dependiente, requiere ayuda ocasional, se hace cargo de la mayoría de necesidades;

50 = Moderadamente incapacitado, dependiente, requiere ayuda considerable y cuidado frecuente;

40 - severamente incapacitado, dependiente, requiere cuidado especial y ayuda;

30 = Severamente incapacitado, hospitalizado, muerte no inminente;

20 = Muy enfermo, necesita tratamiento de apoyo activo;

10 = Moribundo, los procesos fatales progresan de manera rápida.

Cuadro 5.

Número de frascos de hemocultivo, casos de candidemia y tasas por infecciones sanguíneas, egresos, días-paciente, para todos los casos y por estancia en áreas críticas y de hospitalización.

Variable	Frascos de Hemocultivos tomados	Frascos positivos N (%)	Casos IS N (%)	Casos Candidemias N (%)*	Egresos Totales	Días-Paciente Total	Hospitalización			Terapia intensiva		
							Casos Candidemias	Egresos	Días Paciente	Casos Candidemias	Egresos	Días-paciente
INNSZ	16,675	1,840 (11)	995 (6)	45 (4.5)	12,165	117,132	33	11,294	107,928	12	871	9204
INCAN	7,435	2,704 (36)	943 (12)	29 (3)	14,116	75,789	18	13,692	73,630	11	424	2159
TOTAL	24,110	4,542 (19)	1938 (8)	74 (3.8)	26,281	192,921	51	24,986	181,558	23	1295	11363

Cuadro 6.

Características demográficas y antecedentes clínicos de los pacientes estudiados en ambas instituciones de salud en el periodo de estudio, presentes en los 3 meses antes de la presentación de la candidemia

Variable	INNSZ N=45 (%)	INCAN N=29 (%)	TOTAL N=74 (%)	P
Género (Mujer)	28 (62)	21 (72)	49 (66)	0.45
Edad	47 ± 19	45 ± 17	46 ± 18	0.618
Estancia hospitalaria (días)	19 (1- 149)	15 (0- 81)	16 (0- 149)	0.36
Aislamientos en UTI	12 (26)	11 (38)	23 (31.1)	0.31
Neoplasia	13 (28.9)	29 (100)	42 (56.8)	<0.0001
Trasplante	5 (11.1)	1 (3.4)	6 (8.1)	0.39
Cardiopatía	19 (42)	6 (20.7)	25 (33.8)	0.078
Neumopatía	13 (28.9)	1 (3.4)	14 (18.9)	0.006
Hepatopatía	8 (17.8)	1 (3.4)	9 (12.2)	0.08
Diabetes	10 (22.2)	5 (17.2)	15 (20.3)	0.76
Insuficiencia renal aguda	24 (53.3)	12 (41.4)	36 (48.6)	0.35
Insuficiencia renal crónica	10 (22.2)	5 (17.2)	15 (20.3)	0.77
Enfermedad Autoinmune	13 (28.9)	1 (3.4)	14 (18.9)	0.006
Enfermedad Neurológica	9 (20)	2 (7)	11 (15)	0.183
Cirugía	24 (53.3)	12 (41.4)	36 (48.6)	0.35
2 ó más cirugías	15 (33)	5 (17)	20 (27)	0.18

Cuadro 7.
Características clínicas y de hospitalización en los pacientes estudiados de ambas Instituciones de Salud, en los 14 días antes de la presentación de candidemia. &

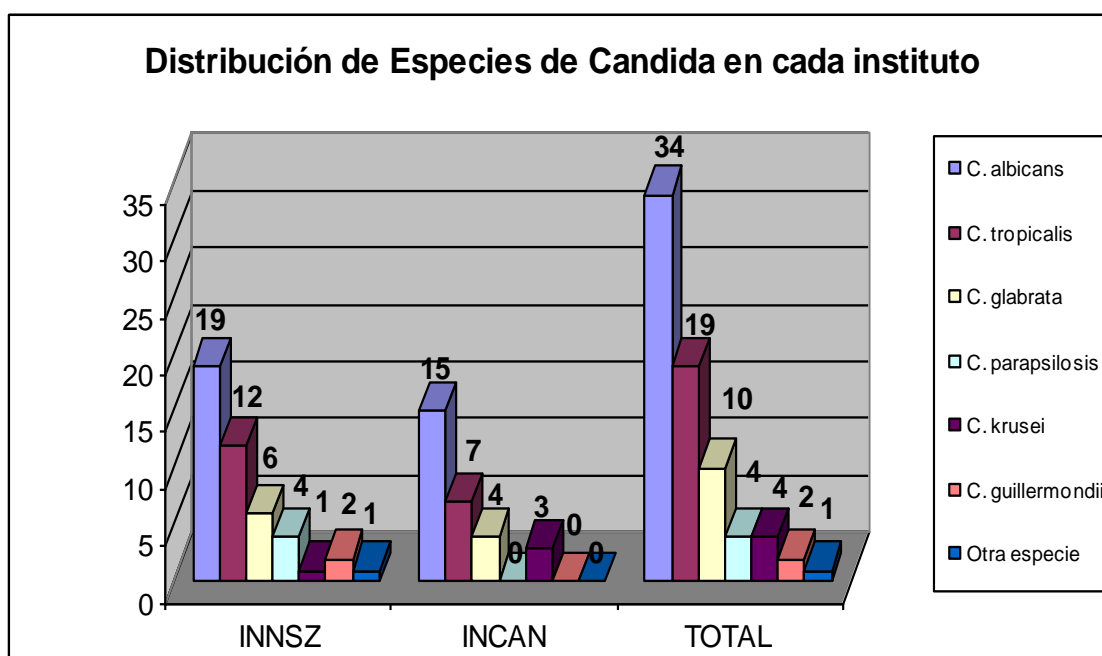
Variable	INNSZ N=45 (%)	INCAN N=29 (%)	TOTAL N=74 (%)	P
Admisión previa*	14 (31)	15 (51)	29 (39)	0.08
Otro Hospital **	5 (11.4)	2 (6.9)	7 (9.6)	0.69
Ventilación mecánica	23 (51)	5 (17)	28 (37.8)	0.004
NPT	11 (24.4)	8 (27.6)	19 (25.7)	0.76
NET	18 (40)	3 (10)	21 (28.4)	0.008
CVC	44 (97.8)	25 (86.2)	69 (93.2)	0.074
Origen asociado CVC	6 (13.3)	8 (28)	14 (19)	0.001
Retiro CVC	33 (75)	8 (32)	41 (55.4)	<0.0001
Días CVC	12 (2- 365)	16 (0- 244)	14 (0- 365)	0.21
Usó 3-4 ABX	30 (66)	18 (62)	48 (65)	0.68
Usó ≥ 5 ABX	6 (13)	3 (10)	9 (12)	1
Uso previo de Esteroides	25 (55.6)	5 (17.2)	30 (40.5)	0.001
Quimioterapia	7 (15.6)	14 (48.3)	21 (28.4)	0.004
Neutropenia grave	6 (13.3)	15 (51.7)	21 (28.4)	0.001
Días en neutropenia grave	12 (1- 17)	8 (3- 114)	9 (1- 114)	0.91
Fiebre	43 (95.6)	27 (93.1)	70 (94.6)	0.64
Sepsis	41 (91.1)	16 (55.2)	57 (77)	0.001
Sepsis grave	24 (53.3)	8 (27.6)	32 (43.2)	0.034
Choque Séptico	14 (31)	5 (17)	19 (25.7)	0.27
APACHE II	21 (3- 35)	16 (8- 36)	18 (12- 25)	0.18
KARNOFSKY	30 (10- 100)	60 (20- 80)	50 (10- 100)	0.004
Infección Profunda	6 (13.3)	6 (20.7)	12 (16.2)	0.4

&Excepto, la admisión previa y la estancia en otro hospital, todas las características corresponden a 14 días antes de la candidemia.
 *En los 3 meses previos a la presentación de candidemia. **72 hrs antes de la candidemia el paciente estuvo en otro hospital.
 ***ABX: Antibióticos.

Cuadro 8.
Distribución de especies de *Candida* aisladas, en ambos Institutos de Salud, en el periodo de estudio.

Variable	INNSZ N=45 (%)	INCAN N=29 (%)	TOTAL N=74 (%)	P
<i>C. albicans</i>	19 (42.2)	15 (51.7)	34 (45.9)	0.42
<i>C. tropicales</i>	12 (26.7)	7 (24.1)	19 (25.7)	1
<i>C. glabrata</i>	6 (13.3)	4 (13.8)	10 (13.5)	1
<i>C. parapsilosis</i>	4 (8.9)	0	4 (5.4)	0.15
<i>C. krusei</i>	1 (2.2)	3 (10.3)	4 (5.4)	0.29
<i>C. guilliermondii</i>	2 (4.4)	0	2 (2.7)	0.15
Otra especie	1 (2.2)	0	1 (1.4)	NS

Figura 1.



Cuadro 9.
Distribución de las especies de *Candida* en quienes fallecieron y no fallecieron en el periodo de estudio

Variable	Vivió (N=40)	Falleció (N=34)	TOTAL (N=74)	P
<i>C. albicans</i>	17 (42.5)	17 (50)	34 (45.9)	0.5
<i>C. tropicalis</i>	8 (20)	11 (32)	19 (25.7)	0.28
<i>C. glabrata</i>	6 (15)	4 (12)	10 (13.5)	0.74
<i>C. parapsilosis</i>	4 (10)	0	4 (5.4)	0.12
<i>C. krusei</i>	2 (5)	2 (6)	4 (5.4)	0.8

Cuadro 10.
Características demográficas y antecedentes clínicos de los pacientes estudiados por
especie de *Candida* aislada en el periodo de 01 julio 2008 al 30 junio 2010.

Variable	Valor total N (%)+	<i>C.</i> <i>albicans</i> 34 (%)	<i>C.tropicalis</i> 19 (%)	<i>C.</i> <i>glabrata</i> 10 (%)	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i> 4 (%)
Sexo (Mujer)	49 (66)	22 (65)	11 (58)	9 (90)	2 (50)	4 (100)
Edad	47 (±18)	46±18	40±18	65±13*	35±17	43±13
Cáncer	42 (57)	19 (56)	14 (74)*	5 (50)	0	3 (75)
Cardiopatía	25 (34)	9 (26)	8 (42)	5 (50)	3 (75)	0
Neumopatía	14 (19)	5 (15)	4 (21)	3 (30)	0	2 (50)
Hepatopatía	9 (12)	5 (15)	2 (11)	0	1 (25)	1 (25)
Diabetes	15 (20)	5 (15)	4 (21)	5 (50) *	0	1 (25)
Trasplante	6 (8.1)	2 (6)	3 (16)	0	0	1 (25)
IRA	36 (48.6)	16 (47)	11 (58)	3 (30)	4 (100)*	2 (50)
IRC	15 (20)	3 (8.8)*	6 (32)	3 (30)	2 (50)	1 (25)
E. autoinmune	14 (19)	6 (18)	4 (21)	0	2 (50)	1 (25)
E. neurológica	11 (15)	5 (15)	2 (10)	2 (20)	1 (25)	1 (25)
CVC	69 (93)	31 (91)	18 (94)	9 (90)	4 (100)	4 (100)
Días colocación CVC	14 (0- 365)	15 (0- 244)	11 (4- 30)	27 (4- 184)	23 (12- 28)	42 (2, 222)
Retiro CVC	41 (55)	18 (53)	9 (47)	5 (50)	4 (100)	2 (50)
Bacteriemia previa	21 (28)	8 (23)	7 (37)	4 (40)	1 (25)	1 (25)
Admisión previa	29 (39)	15 (44)	6 (32)	2 (20)	1 (25)	2 (50)
VMI	28 (38)	16 (47)	6 (32)	3 (30)	2 (50)	1 (25)
NPT	19 (26)	8 (23)	4 (21)	3 (30)	1 (25)	1 (25)
NET	21 (28)	12 (35)	7 (37)	1 (10)	1 (25)	0
Neutropenia grave	21 (28)	6 (18)	10 (53)*	1 (10)	1 (25)	3 (75)
Días de Neutropenia	9 (1, 114)	12 (3, 14)	8 (1, 17)	39	9	7 (5-15)
Esteroides	30 (40)	13 (38)	10 (53)	1 (10)*	2 (50)	2 (50)
Dosis de esteroides	500 (42- 6750)	700 (175- 6750)	388 (42- 2333)	250	665 (590- 740)	285
Uso ≥ 2 abx	57 (77)	26 (77)	16 (84)	8 (80)	3 (75)	2 (50)
Fiebre	70 (95)	32 (94)	18 (95)	9 (90)	4 (100)	4 (100)
Hipotensión	29 (39)	16 (47)	6 (32)	3 (30)	0	2 (50)
Hipotermia	8 (11)	4 (12)	2 (10)	1 (10)	0	1 (25)
Sepsis	57 (77)	26 (76)	16 (84)	6 (60)	3 (75)	3 (75)
Sepsis grave	32 (43)	16 (47)	9 (47)	3 (30)	0	2 (50)
Choque séptico	19 (26)	9 (26)	6 (32)	3 (30)	0	0
Infeción Profunda	12 (16)	5 (15)	3 (16)	1 (10)	1 (25)	2 (50)
APACHE II	18 (3-36)	18 (3- 36)	19 (10- 32)	13 (7- 35)	17 (10- 21)	20 (15- 25)
APACHE II ≥16	45 (61)	19 (56)	15 (79)	4 (40)	3 (75)	3 (75)
Karnofsky	50 (10-100)	50 (10- 100)	40 (10- 80)	70 (20,- 70)	40 (30- 70)	50 (30- 70)
Defunción	34 (46)	17 (50)	11 (58)	4 (40)	0	2 (50)

+ Total de casos, 74. IRA: Insuficiencia Renal Aguda, IRC: Insuficiencia Renal Crónica. VMI: Ventilación Mecánica Invasiva.

*p<0.05

Cuadro11.
Características del tratamiento utilizado en los pacientes en el periodo de estudio según la especie de *Candida* aislada

Variable	Valor total N (%)	<i>C. albicans</i> (34)	<i>C.tropicalis</i> (19)	<i>C. glabrata</i> (10)	<i>C.parapsilosis</i> (4)	<i>C. krusei</i> (4)
Antifúngico previo	19 (26)	7 (21)	7 (37)	2 (20)	1 (25)	2 (50)
Recibió Tx	64 (86.5)	31 (91)	15 (79)	8 (80)	4 (100)	3 (75)
Anfotericina	42 (66)	17 (55)	12 (80)	6 (60)	2 (50)	3 (75)
Fluconazol	8 (12)	7 (22.6)*	0	0	1 (25)	0
Equinocandinas	13 (20)	6 (20)	3 (20)	2 (20)	1 (25)	0

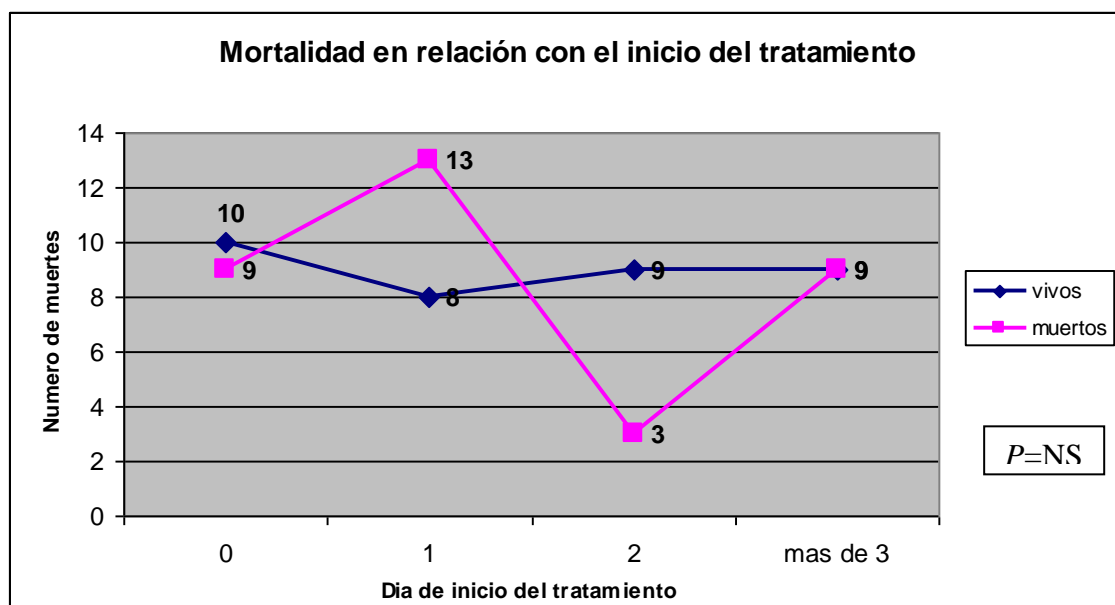
Cuadro 12.
Características del tratamiento utilizado en los pacientes con candidemia, estudiados en ambos Institutos de Salud en el periodo 01 julio 2008 al 30 junio 2010

Variable	INNSZ N=45 (%)	INCAN N=29 (%)	TOTAL N=74 (%)	<i>P</i>
Antifúngico Previo	14 (31)	5 (17)	19 (26)	0.27
Tiempo de inicio de tratamiento (N=64)	2 (-2, 8)	0 (0- 4)	1 (-2- 8)	0.016
Tratamiento	42 (93)	22 (76)	64 (86)	0.042
Duración de tx (N=64)	14 (1-55)	7 (2-22)	13 (1-55)	0.068
Anfotericina	27 (64)	15 (68)	42 (65)	0.79
Fluconazol	1 (2.4)#	7 (32)	8 (12.5)	0.002
Caspofungina	10 (24)	0	10 (16)	
Anidulafungina	3 (7)	0	3 (4.7)	0.003
Combinación	1 (2.4)	0	1 (1.6)	
Cambio Antifúngico	15 (33)	3 (10)	18 (24)	

Cuadro 13.
Características previas a la presentación de la candidemia de los pacientes que fallecieron y sobrevivieron

Variable	Vivió (N=40)	Falleció (N=34)	TOTAL (N=74)	P
Sexo (Mujer)	28 (70)	21 (62)	49 (66)	0.45
Edad	48 ± 17	45 ± 19	46 ± 18	0.26
Neoplasia	24 (60)	18 (53)	42 (56.8)	0.54
Cardiopatía	11 (27.5)	14 (41.2)	25 (34)	0.23
Hepatopatía	2 (5)	7 (20.6)	9 (12)	0.07
Neuropatía	5 (12.5)	9 (26.5)	14 (19)	0.14
IRA**	15 (37)	21 (62)	36 (48)	0.06
IRC**	5 (12.5)	10 (29.4)	15 (20.3)	0.088
Diabetes	8 (20)	7 (20.6)	15 (20.3)	0.9
Enfermedad Autoinmune	7 (17.5)	7 (20.6)	14 (19)	0.73
Enfermedad Neurológica	6 (15)	5 (15)	11 (15)	0.9
Trasplante	1 (2.5)	5 (14.7)	6 (8.1)	0.08
Cirugía	24 (60)	12 (35)	36	0.039
1 o más Cirugías	11 (27.5)	9 (26.5)	20 (27)	1
Admisión previa	18 (45)	11 (32)	29 (39)	0.34
Días de estancia	17 (1-85)	14 (0-149)	16 (0-149)	0.71
Estancia en UTI	11 (27.5)	12 (35.3)	23 (31%)	0.61

Figura2.



Cuadro 14.
Características de la hospitalización de los pacientes que fallecieron en ambas
Instituciones 14 días antes de la candidemia

Variable	Vivió (N=40)	Falleció (N=34)	TOTAL (N=74)	P
CVC	39 (97.5)	30 (88)	69 (93)	0.17
Días de colocación CVC	13 (0-365)	14 (0-244)	14 (0-365)	0.59
Origen en el CVC	13 (32.5)	7 (21.2)	20 (27.4)	0.3
Retiro de CVC	28 (70)	13 (38)	41 (55)	0.01
Bacteremia previa	10 (25)	11 (32)	21 (28)	0.48
Quimioterapia	9 (22.5)	12 (35.3)	21(28)	0.32
Uso de Esteroides previamente	11 (27.5)	19 (55.9)	30 (40.5)	0.018
Dosis acumulada esteroides	545 (120-1230)	388 (42-6750)	500 (42-6750)	0.6
Neutropenia grave	9 (22.5)	12 (35.3)	21 (28)	0.3
Días de neutropenia	9 (6-39)	8 (1-114)	9 (1-114)	0.5
NET	8 (20)	13 (38)	21 (28)	0.12
NPT	10 (25)	9 (26.5)	19 (25.7)	0.88
VMI	8 (20)	20 (58.8)	28 (37.8)	0.001
Uso ≤ 2 abx	12 (30)	5 (14.7)	17 (23)	0.16
Uso ≤ 4 abx	23 (57.5)	25 (73.5)	48 (64.9)	0.22
Fiebre	37 (92.5)	33 (97)	70 (94.6)	0.62
Sepsis	26 (65)	31 (91.2)	57 (77)	0.11
Sepsis grave	9 (22.5)	23 (67.6)	32 (43)	<0.0001
Choque séptico	2 (5)	17 (50)	19 (25.7)	<0.0001
Infección profunda	4	8	12	0.2
APACHE II	12 (3- 25)	25 (12- 36)	18 (3-36)	< 0.0001
KARNOFSKY	70 (20-100)	30 (10-80)	50 (10-100)	<0.0001
APACHE ≥16	14 (35)	31 (91)	45 (61)	<0.0001
Usó Antifúngico Previo	9 (24)	10 (37)	19 (26)	0.49
Tiempo de inicio de tratamiento	1 (-2, 6)	1 (0- 8)	1 (-2- 8)	0.79
Duración de Tratamiento antifúngico	15 (1- 55)	6 (1- 41)	13 (1- 55)	0.004
Cambio de antifúngico	13 (35)	5 (18)	18 (24)	0.17
No recibió tx	3 (7.5)	7 (20)	10 (13.5)	0.17
Anfotericina (N=64)	23 (62)	19 (70)	42 (65.6)	0.59
Fluconazol	5(13.5)	3 (11)	8 (12.5)	1
Equinocandinas	9 (24.3)	4 (14.8)	13 (20.3)	0.5

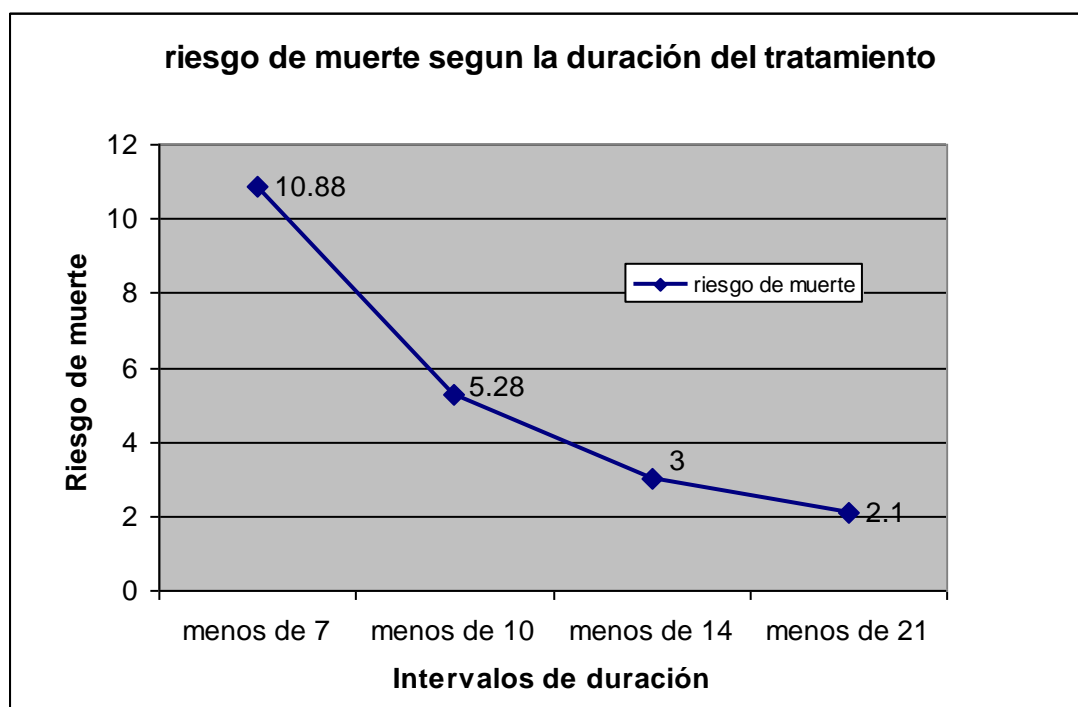
VMI: Ventilación mecánica invasiva. *Recibieron tratam

Cuadro 15.
Modelo de riesgos proporcionales de Cox

Variable	Univariado HR (IC 95%)	P	Multivariado* HR (IC 95%)	P
APACHE II (≥16)	9.5 (2.8-31.2)	<0.0001	3.8 (1.01-14.4)	0.017
Retiro del Catéter	0.35 (0.17-0.7)	0.003	0.38 (0.15-0.96)	0.042
SEPSIS GRAVE	3.4 (1.6-7)	0.001	2.3 (0.88-6.0)	0.087
Duración de tratamiento	0.912 (0.85-0.96)	0.003	0.87 (0.81-0.94)	0.001
Ventilación mecánica Invasiva	2.5 (1.2-5)	0.01	3.1 (1.2-8.1)	0.021

* LR chi2 (5)=38.923; p=0.0000

Figura 3



Cuadro 16.
Riesgo de muerte conforme a los días de tratamiento.

Días de tratamiento	RM	IC 95%	Valor de p
Menos de 7 días	10.88	10-37	<0.0001
Menos de 10 días	5.28	1.8-15.6	0.004
Menos de 14 días	3	1-8.2	0.047
Menos de 21 días	2.1	0.58-7.7	0.36