



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**FACTORES DE RIESGO, PUNTAJE DE CANDIDA
SCORE Y DROGO SUSCEPTIBILIDAD DE CANDIDA SP
EN PACIENTES CON CANDIDEMIA Y SU
IMPLICACION PRONOSTICA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN :

MEDICINA INTERNA

PRESENTA :

VIRIDIANA ABIGAHY DE LA TORRE SALDAÑA

DIRECTOR DE TESIS:

**MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA E
INFECTOLOGIA MAYTE MARTINEZ VELAZQUEZ**

México D.F. Julio de 2013





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

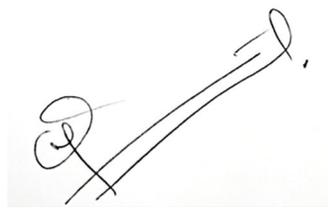
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

FACTORES DE RIESGO, PUNTAJE DE CANDIDA SCORE Y DROGO
SUSCEPTIBILIDAD DE CANDIDA SP EN PACIENTES CON CANDIDEMIA Y SU
IMPLICACION PRONOSTICA

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL
JUAREZ DE MÉXICO

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO
DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA



DRA. MAYTE MARTINEZ VELAZQUEZ
MEDICO ESPECIALISTA EN INFETOLOGIA Y MEDICINA INTERNA

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS: HJM 2161/12-R

II

DEDICATORIAS

A mi madre Bernardina Saldaña Rojo y a mi padre Francisco Javier De la Torre Romero que siempre están conmigo apoyándome para lograr mis metas y piedra angular de motivación.

A mis amigos, gracias por sus consejos, siempre con el fin de engrandecer mi persona.

A los médicos, profesores y compañeros, que me dieron su tiempo y paciencia para que obtuviera el conocimiento y la sabiduría para lograr ejercer esta noble profesión, modelos de admiración y superación.

Y en especial a los pacientes, libros abiertos para la adquisición de la experiencia necesaria, que depositaron su confianza en mis habilidades para ayudarlos, esperando que este proyecto contribuya a mejorar el tratamiento para ellos.

Donde haya un árbol que plantar, plántalo tú.

Donde haya un error que enmendar, enmiéndalo tú.

Donde haya un esfuerzo que todos esquivan, hazlo tú.

Se tú el que aparta la piedra del camino.

Gabriela Mistral.

III

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Manuel Conde Mercado por otorgarme la oportunidad de continuar mi camino profesional al ser parte de su equipo de trabajo del curso de posgrado en Medicina Interna y finalizarlo con este proyecto, Maestro y figura de inspiración.

A la Dra. Mayte Martínez Velazquez por ser Guía y Promotora de este proyecto, en búsqueda de mejorar la calidad de atención a los pacientes.

Al QFB Jesús Reséndiz Sánchez, del Hospital Infantil Federico Gómez, por facilitar la realización del test de drogosusceptibilidad para este proyecto.

Al personal, pacientes y amigos del Hospital General Dr. Gonzalo Castañeda ISSSTE, Hospital Juárez de México y demás Instituciones de Salud, que fueron protagonistas y testigos en mi formación académica y personal.

*Los analfabetos del siglo XXI no serán aquellos que no sepan leer y escribir,
sino aquellos que no puedan aprender, desaprender y reaprender.*

Alvin Toffler

CONTENIDO

INTRODUCCION.....	7
OBJETIVO GENERAL.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Selección de muestra.....	16
Definición de variables.....	17
Método de obtención de datos.....	18
Descripción y análisis estadístico.....	18
RESULTADOS.....	19
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES.....	41
REFERENCIAS.....	43
ANEXO.....	50

INTRODUCCION

En los últimos años hay un incremento exponencial en la incidencia de las infecciones fúngicas graves con una elevada morbimortalidad, de ahí la importancia de poder identificar con criterios clínicos a los pacientes potencialmente candidatos para recibir precozmente un tratamiento antifúngico y así poder mejorar el pronóstico.

Existen más de 150 especies aunque sólo se reconocen 15 patógenas para el hombre, siendo *C. albicans* encontrada con mayor frecuencia (7).

La instauración precoz del tratamiento antifúngico se considera fundamental para obtener los mejores resultados (1). Por este motivo, se han desarrollado varios sistemas de puntuación para predecir el riesgo de candidiasis invasiva, para plantear el tratamiento antifúngico empírico o preventivo en los pacientes de riesgo.

El término candidiasis invasiva comprende una gran variedad de padecimientos graves que incluye, candidemia, candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y otros padecimiento que involucran a órganos profundos. *Candida sp* es una levadura que forma parte de la microbiota de las superficies mucosas de la cavidad oral (mucosa vaginal en mujeres) y tracto gastrointestinal hasta en el 50% de los individuos sanos, esta cifra se incrementa en los sujetos que han recibido algún tipo de atención médica (*C. parapsilosis* frecuentemente coloniza la piel) (73).

Más del 60% de los sujetos sanos son portadores de *C. albicans* en su cavidad bucal (73). La colonización por *Candida* comienza temprano, en el período posnatal. Y el recién nacido adquiere cepas procedentes de la madre (74). Otras especies de *Candida*, saprofitas del medio ambiente (suelo, vegetales), pueden encontrarse transitoriamente en la piel o las mucosas

La invasión de *Cándida sp* al torrente sanguíneo, llamado candidemia, sigue siendo la forma de candidiasis invasiva más frecuentemente diagnosticada. En el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY 2008 – 2009, reportó 1752 casos de candidemia, el 44.5% ocurrió en pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), mientras que el 55.4% en pacientes cuya estancia esta fuera de este sitio (3).

Aunque *C. albicans* sigue siendo la especie dominante causando candidemia, la frecuencia de aparición varía en todo el mundo. Se menciona 50% *C. albicans latinoamerica*, *C. tropicalis* 20%, *C. parapsilosis* 17%.

En Estados Unidos en 2003 se reporta *Candida albicans* en el 62.3 % de los casos, *Candida tropicalis* 7.5 % y *Candida famata* 0.3 % (20). Si comparamos lo anterior con datos epidemiológicos de Latinoamérica (no incluyendo a México), se

encuentra *Candida albicans* en el 50 %, *Candida tropicalis* en el 20% y en tercer lugar *C. parapsilosis* en 16% (12)

Se menciona que al menos 17 especies de *Candida sp.* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, and *C. krusei*) representan 90%. *C. albicans* predomina con una frecuencia hasta del 80%.

La vigilancia longitudinal del Program DISK Artemis (1997 a 2003) ofrece la oportunidad de examinar tendencias en la resistencia al fluconazol entre los aislamientos de *Candida sp.*

Entre las 10 especies, es notable que la resistencia a el fluconazol se ha incrementado *C. albicans* (0.8% a 1.5%), *C. tropicalis* (3.0% a 6.6%), *C. parapsilosis* (2.0% a 4.2%), *C. lusitaniae* (1.6% a 6.6%), y *C. kefyr* (0.0.% a 5.7%) y en otros se ha mantenido (aislamientos obtenidos de 127 instituciones en 39 países) durante el intervalo de tiempo de 6.5 años.

Sin embargo, importantes variaciones y las altas tasas de resistencia se han visto entre los aislamientos de *C. glabrata* (14.3% a 22.8%), *C. guilliermondii* (6.% a 26.1%), *C. rugosa* (14.3% a 66.0%), y *C. famata* (9.8% a 47.4%).

Aunque es muy poca la variación en la susceptibilidad de las especies de *Candida sp* a anfotericina B es evidente que tanto *C. glabrata* y *C. krusei* presentan una menor susceptibilidad a la anfotericina B en comparación con *C. albicans*. Así, a pesar de la percepción de que la Anfotericina B y sus análogos son ampliamente activos contra especies de *Candida sp*, la evidencia acumulada sugiere que cada vez es menos óptima la actividad contra un número de especies.

Afortunadamente, ahora hay varias alternativas a la Anfotericina B que son eficaces y menos tóxicas. Los estudios multicéntricos documentan el espectro de tres equinocandinas contra más de 4.000 hemocultivos con aislamiento de *Candida sp.* Ambas encuestas muestran que la común especies-*C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*-son altamente susceptible a los tres agentes, mientras la resistencia se ha mostrado en *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*. Por lo cual es necesario realizar el test de susceptibilidad a las cepas aisladas en hemocultivos de *Candida sp.*

Los factores de riesgo más importantes para candidiasis invasiva es la pérdida de los mecanismos de defensa del hospedero, los clásicos ejemplos son la inmunosupresión, pérdida de las barreras cutáneas y mucosas (debido a cirugía, heridas, intubación, quimioterapia o catéteres vasculares) y la colonización de estas barreras por el uso previo de antibióticos de amplio espectro. Otros factores de riesgo como enfermedad grave subyacente, insuficiencia renal, nutrición parenteral total, diálisis, tratamiento con esteroides y ventilación mecánica también han sido descritos.

Durante los últimos años se ha reportado un incremento dramático en la incidencia de infecciones nosocomiales causadas por levaduras y hongos filamentosos, una proporción substancial de pacientes han sido colonizados por *Candida sp.* durante su estancia intrahospitalaria, pero sólo unos cuantos desarrollan, subsecuentemente, infecciones graves.

Las infecciones ocasionadas por levaduras del género *Candida sp.*, especialmente *C. albicans*, predominan en la mayoría de los reportes (60–80%).

Las infecciones por hongos nosocomiales tienen una de las tasas más altas de terapia inadecuada, en su mayoría de omisión de la terapia empírica inicial lo cual ha sido asociado con el aumento mortalidad (4) . Durante la última década, nuevos antifúngicos se han desarrollado y obtenido la aprobación para el tratamiento de infecciones por *Candida sp.* Entre ellos, equinocandinas son los más importantes desde el punto de tratamiento de la candidemia en pacientes críticos (5).

La candidemia es una infección potencialmente fatal con alta morbilidad y mortalidad, sobre todo en inmunodeprimidos y en estado crítico.

En la UCI, esta infección puede representar hasta el 15% de las infecciones nosocomiales y la tasa bruta de mortalidad se ha encontrado tan alta como 25 a 60%. Además, los costos estimados de cada episodio de candidiasis invasiva en adultos hospitalizados son enormes. Se ha estimado que por cada episodio de candidiasis invasiva en el adulto se asciende a un costo aproximado de \$ 40.000.

La determinación de la droga susceptibilidad de la cepa de *Candida sp* es trascendente para el establecimiento del tratamiento adecuado, ya que existen cepas específicas que son intrínsecamente resistente a los azoles, por lo anterior, el conocimiento de la sensibilidad a cada grupo de fármacos antifúngicos de la cepa de *Candida sp.* puede repercutir en la toma de decisión sobre el manejo y pronóstico consecutivamente, con lo cual buscamos el propiciar la accesibilidad a la realización del test de droga susceptibilidad en los centros hospitalarios .

El análisis de la etiología, los factores de riesgo, la respuesta al tratamiento, la resistencia a los antimicrobianos y la mortalidad asociados a las enfermedades infecciosas ha permitido desarrollar procedimientos diagnósticos y terapéuticos más eficaces, que han reducido la mortalidad y ayudado a controlar el gasto sanitario.

Las infecciones por hongos del género *Candida sp.* se han posicionado en los últimos años como una entidad de elevada incidencia y prevalencia en los enfermos graves. Su espectro clínico es confuso y va de la colonización a infección grave con involucro multisistémico, sepsis grave y choque séptico. De no diagnosticarse y tratarse de manera temprana y oportuna se asocia a una muy elevada morbimortalidad. Por lo anterior, el médico que atiende enfermos graves siempre debe considerarla en sus diagnósticos diferenciales.

El diagnóstico de certeza se basa en el examen directo o histológico y en el aislamiento de las levaduras.

Ambos exámenes son necesarios y deben ser indisolubles para una buena interpretación del resultado.

Debe hacerse antes de cualquier tratamiento específico o, en caso contrario, de 7 a 10 días después de su interrupción. En las lesiones superficiales se tomarán por raspadura con la ayuda de una cureta o de una lanceta, y en las mucosas accesibles, con la ayuda de escobillones (uno para el examen directo, otro para el cultivo). Los productos biológicos (orina, heces) y las biopsias (necesarias en las localizaciones sistémicas) se recogen en recipientes estériles, sin fijador, y eventualmente con unas gotas estériles de suero fisiológico o agua destilada.

La observación de pseudomicelio está muy a favor del carácter patógeno de las levaduras. Ciertas levaduras del género *Candida* no muestran pseudomicelio (*C. glabrata*, *C. famata*) y en este caso, un número importante de levaduras en el examen directo puede ser indicador de patogenicidad. Si es negativo, el aislamiento de levadura en el cultivo no significa que sea responsable de lesiones, salvo que el número de colonias sea importante y se haya aislado en una ubicación donde no está habitualmente presente. (44)

El cultivo se efectuará en un medio de Sabouraud o SCG (Sabouraud, Cloranfenicol, Gentamicina) sin cicloheximida porque inhibe ciertas levaduras (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. famata*) a 27 °C y 37 °C. Puede hacerse directamente en un medio cromogénico que permite identificar al mismo tiempo *C. albicans* con una reacción coloreada.

Para la orina, los otros líquidos biológicos y las heces puede ser necesaria una cuantificación de las levaduras en UFC (unidades formadoras de colonias). El examen de la orina es uno de los más difíciles de interpretar porque la distinción entre colonización e infección es delicada.

Una cantidad superior a 10⁴ UFC/mL en una orina está a favor de una infección, pero no la confirma. Cualquiera que sea la cantidad, incluso cuando el examen directo es negativo, un cultivo positivo obtenido a partir de una ubicación normalmente estéril corresponde a una infección.

Los medios cromógenos permiten la identificación de *C. albicans* con buena especificidad y presunción de *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Algunos permiten la identificación de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y la presunción de *C. glabrata*. En caso de presunción, la identificación debe confirmarse, realizando una galería de identificación, o una prueba rápida. *C. albicans*, *C. dubliniensis* y *C. krusei* se pueden identificar directamente a partir del cultivo con pruebas comerciales rápidas y específicas, que utilizan anticuerpos monoclonales que reconocen la pared de estas levaduras.

Para *C. glabrata*, una prueba comercial rápida basada en su capacidad de hidrolizar rápidamente la trealosa puede realizarse directamente a partir del cultivo.

Actualmente se están estudiando nuevos métodos de diagnóstico más temprano además del cultivo de hongos. Se menciona que en Estados Unidos pruebas serológicas aprobadas incluyen la detección de anticuerpo / antígeno B-1,3-D-glucano manano .

Un estudio retrospectivo evaluó la detección de anticuerpo / antígeno B-1,3-D-glucano manano en los sueros de pacientes con candidemia comprobada por cultivo. En 36 de 43 (84%) pacientes con candidemia fueron positivos. La sensibilidad fue de 40% a 98% y la especificidad de 53% a 94% (72).

A continuación se revisarán las principales características de los antimicóticos.

Los polienos más importantes son la nistatina, que se usa en forma tópica, y la anfotericina B, que se administra por vía intravenosa. Son de estructura lipídica, lo que dificulta el suministro; incluso, cuando se realizan pruebas *in vitro* hay que disolverlos con solventes específicos; por eso también es difícil utilizarlas en el tratamiento de pacientes. (5)

Esta familia se une a los componentes de la membrana plasmática e interactúa con el ergosterol, pero sin inhibir su síntesis. Al unirse al ergosterol, se forma un poro de gran tamaño por el que se pierden iones, azúcares y otros compuestos, hasta que la célula finalmente revienta. Por eso, y además porque la unión es irreversible, la anfotericina es un fármaco fungicida.

La anfotericina B es bastante tóxica, para disminuir los efectos adversos se han creado formulaciones liposomales o emulsiones lipídicas en las cuales la anfotericina, que es insoluble en agua, va dentro de la emulsión.

En cuanto a su espectro, la mayoría de los hongos oportunistas se inhiben con concentraciones relativamente bajas de anfotericina B. Antes se planteaba que esto ocurría bajo 1 ug/ml, pero es muy difícil establecer puntos de corte tan bajos al medir la susceptibilidad a este agente. En algunas especies se ha planteado que sobre 0,5 ug/ml podría haber algún grado de resistencia. Por eso, este valor de CIM en la actualidad se utiliza más como un punto de referencia. (44)

La resistencia primaria a anfotericina B no es muy frecuente; se ha empezado a ver resistencia secundaria.

En general, las cepas aisladas resistentes a polienos tienen menor cantidad de ergosterol. Este fenómeno se ha visto en algunas cepas de *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus spp.* y en *Neurospora crassa*.

La 5 fluorocitosina (5FC) es una pirimidina fluorinada, cuya molécula tiene un átomo de flúor que actúa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN en la célula fúngica. Es un fármaco bastante específico, que no actúa en la síntesis de nucleótidos de las células humanas.

Este fármaco rápidamente genera resistencia secundaria; es decir, una vez que la célula fúngica ha estado en contacto con él comienzan a generarse todas estas mutaciones y se presenta la resistencia.

La mayoría de las especies de *Candida albicans* son sensibles a 5FC (CMI = 0,12-2 ug/mL), con excepción de *C. krusei* (CMIs > 8 ug/mL), la que además presenta resistencia a fármacos azólicos. Presenta sinergismo con polienos y drogas azólicas como anfotericina B, ketoconazol y fluconazol, lo que permitiría bajar la dosis de la anfotericina B y disminuiría la toxicidad para el paciente.⁽⁴⁴⁾

Los Azoles cambiaron la historia de la medicina y se considera que los antifúngicos sistémicos derivados del imidazol y del triazol constituyen el avance más importante de los últimos años, en el tratamiento de las micosis sistémicas oportunistas. La aparición del fluconazol, después de la anfotericina, permitió lograr una disminución de la toxicidad de los tratamientos antimicóticos. Los imidazoles son bastante tóxicos, pero los triazoles sirven para tratar algunas micosis sistémicas que antes eran intratables, con muy buena tolerancia por parte de los pacientes.

El grupo de los azoles está compuesto por dos familias: los imidazoles y los triazoles, que comparten mecanismos de acción y resistencia. Entre de los imidazoles están clotrimazol, miconazol y ketoconazol; este último era uno de los fármacos más utilizados en la onicomycosis, pero su toxicidad hepática es muy importante.

Los triazoles se toleran mejor; entre de ellos destacan fluconazol e itraconazol, que son los triazoles de primera generación; recientemente se desarrollaron los de segunda generación, entre ellos voriconazol, ravuconazol y posaconazol, cuyo espectro de acción ha mejorado frente a otros hongos. El que se ha estudiado más ha sido el voriconazol, con muy buenos resultados en cuanto a muerte celular. (5)

En comparación con los más antiguos, estos fármacos son activos contra más especies de *Candida albicans* y, además, son activos contra *Aspergillus*, a diferencia de los azoles de primera generación, con excepción del itraconazol, que antes se utilizaba en la aspergilosis invasora. Voriconazol ha mejorado el pronóstico de las aspergilosis invasoras y su perfil de seguridad es muy similar al de los triazoles, con escasas reacciones adversas. La aparición de estos nuevos azoles se debe al trabajo científico que se ha realizado para disminuir al máximo la toxicidad de los fármacos y mejorar la potencia de drogas, con el mismo mecanismo de acción.

Los azoles se pueden administrar por vía oral y parenteral, se distribuyen relativamente bien y se disuelven con facilidad. En cuanto a sus mecanismos de acción, inhiben la biosíntesis de ergosterol en el paso de desmetilación del lanosterol, en el carbono 14; por lo tanto, su blanco es la lanosterol-14-alfa-desmetilasa, que es una de las especies del citocromo p450, localizada en el retículo endoplasmático. La disminución del ergosterol más la acumulación de esteroides metilados causa una alteración de la membrana celular, la que se vuelve más permeable y vulnerable a daños.

Los azoles no siempre son fungicidas; depende de su tipo. Los imidazoles tienden a ser fungicidas en concentraciones altas, pero en general se acepta que son fungistáticos y que su efecto es limitado, aunque la situación ha cambiado con los nuevos fármacos, porque son más potentes sobre las células. El hecho de ser fungistático se relaciona directamente con la capacidad de desarrollar resistencia secundaria, porque siempre quedan poblaciones que no mueren con el fármaco y comienzan a generar mecanismos para defenderse de este fármaco.

La toxicidad presenta una diferencia importante entre los dos grupos de azoles, debido a su selectividad. En consecuencia, los imidazoles son más tóxicos. Por ejemplo, el ketoconazol inhibe la síntesis de testosterona en concentraciones 100 veces más bajas que el fluconazol; a su vez, hay menos actividad intrínseca de los triazoles ante *Candida albicans* y se necesitan CMI's más altas; por eso, muchos de estos fármacos, como el clotrimazol, se utilizan en formulaciones tópicas y pueden tener un efecto fungicida en el sitio de infección.

El espectro de actividad es amplio, tanto en los triazoles como en los imidazoles, los que actúan sobre levaduras, dermatofitos, *Aspergillus* y otros hongos filamentosos; el fluconazol es la excepción, pues carece de actividad sobre algunas levaduras (*C. krusei*) y sobre *Aspergillus*, *Sporotrix*, *Rhizopus* y otros hongos filamentosos.

Por eso, siempre se debe identificar la especie de *Candida albicans* y cuando aparece una infección importante, invasora, en la cual sólo se ha determinado el género, no se puede iniciar el tratamiento con un azol, lo ideal es partir siempre con anfotericina B y después, según la especie, se puede cambiar a azol. En caso de carecer de test de susceptibilidad, la decisión se toma sobre la base de los datos locales o publicados, aunque en realidad la mayoría de las *Candida albicans* son susceptibles.

Otros hongos que muestran resistencia intrínseca, o primaria, frente a los azoles son el *Scedosporium prolificans* y algunas especies de *Candida albicans*, que son hongos ambientales, pero que, por el mismo motivo, están en contacto estrecho con tóxicos y estructuralmente presentan resistencia intrínseca. *Candida glabrata* y *Candida guilliermondii* son levaduras haploides; es decir, tienen un alelo para un gen, a diferencia de *Candida albicans*, que tiene dos, de manera que si muta uno de los alelos el otro puede suplir la función del mutado.

En cuanto a los mecanismos de resistencia, el gen ERG11 codifica para la enzima blanco de los azoles; por tanto, uno de los mecanismos de resistencia del hongo es mutar este gen. No se trata forzosamente de mutaciones por estar en contacto con el tóxico; se sabe que ciertas poblaciones de *Candida albicans* normalmente van sufriendo cambios, pero cuando surge una presión de selección, estos cambios se aceleran y surgen algunas poblaciones que se defienden mejor contra el agente.

En el modelo de resistencia secundaria se observa que el fármaco azólico entra en la célula y un número reducido de bombas lo exportan hacia afuera, pero el fármaco logra llegar a la enzima blanco, la 14 alfa lanesterol desmetilasa. Cuando la administración del tóxico es constante, el hongo sintetiza más ARN mensajero, se sobreexpresan las bombas .

La importancia clínica de la resistencia a azoles radica en lo siguiente:

En las candidiasis vaginales, están apareciendo especies menos sensibles, *C. tropicalis* y *C. glabrata*, de las cuales la segunda es una de las más importantes. Algunos estudios han demostrado que las candidiasis recurrentes se asocian con cepas que tienen estos mecanismos de resistencia.

La aparición de resistencia secundaria ha obligado a cambiar las indicaciones de profilaxis; cada vez se utiliza menos el tratamiento profiláctico, el que se reserva sólo para pacientes con riesgo muy elevado y con dosis más altas, para evitar que sobrevivan poblaciones de levaduras que más adelante generen resistencia secundaria y fracaso terapéutico.

Las Equinocandinas en general, la mayoría de los fármacos antimicrobianos provienen del ambiente y son sintetizados por hongos y bacterias como los *Streptomyces*. Muchos hongos están en contacto con estos agentes constantemente y por eso algunos son intrínsecamente resistentes. En España se encontró una equinocandina en el ambiente: la caspofungina, que cambió la historia de la aspergilosis invasora en cuanto a la mortalidad, ya que la disminuyó de 100% a 50%.

Este fármaco actúa en la pared celular del hongo, inhibe la síntesis de glucanos, componentes que no están en la célula eucarionte humana, por lo que es relativamente selectivo. Las principales indicaciones de administración son las candidiasis y las aspergilosis invasoras; no se describen muchas reacciones adversas. También están en el mercado la micafungina y la anidulafungina.

Gracias a estos estudios, hoy en día se sabe que la candidemia es una infección frecuente en algunos grupos de enfermos, con determinadas causas favorecedoras, y poco habitual en otros colectivos, y los porcentajes de cepas con resistencia a los antimicóticos.

OBJETIVO GENERAL

Analizar los factores de riesgo, el puntaje de candida score, la drogosusceptibilidad de la cepa de *candida sp* y su implicación pronostica en pacientes con candidemia en pacientes del Hospital Juárez de México de agosto 2012 a julio 2013.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar los pacientes con aislamiento de *candida sp* en hemocultivo

Calcular Candida score

Analizar los factores de riesgo y su implicación pronóstica

Reportar la drogo susceptibilidad de las cepas candida sp. a diferentes antimicoticos.

Describir la concordancia del tratamiento empirico con la drogosusceptibilidad de la cepa de *candida spp* y su implicación pronostica

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo sobre los factores de riesgo, puntaje de Candida score y la droga susceptible de la cepa de *Candida sp* en pacientes con candidemia y la implicación en el pronóstico.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se seleccionaron los expedientes de los pacientes adultos que en el periodo del 15 de Agosto de 2012 a Julio 15 de 2013, de los cuales se haya reportado crecimiento de *Candida sp* en hemocultivos enviados al laboratorio central del Hospital Juárez de México.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que tengan reportado hemocultivo negativo o un microorganismo diferente a *Candida sp* o que sean menores de 18 años.

SELECCIÓN DE MUESTRA

Pacientes del Hospital Juárez de México que se haya reportado crecimiento de *Candida sp* y sus subtipos en hemocultivo durante el periodo Agosto 2012 a Julio 2013 en el Hospital Juárez de México.

DEFINICION DE VARIABLES

Candidemia : presencia de *Candida sp* en el torrente sanguíneo

Candida score (6) : 3 pts o más ya es indicativo de profilaxis.

Drogo susceptibilidad: se define si el microorganismo presenta resistencia o sensibilidad a la droga expuesta.

Los datos que se captaron de cada paciente fueron los siguientes: Sexo, edad, número de días de estancia hospitalaria en ese periodo, servicio hospitalario en donde se diagnosticó la candidemia, puntaje de Candida score, número de antibióticos diferentes administrados al mismo tiempo, número de días bajo tratamiento antibacteriano, tratamiento antimicótico utilizado, evolución final del paciente (alta, fallecimiento, traslado), presencia de cirugía abdominal, presencia de sepsis, presencia de choque séptico, administración de nutrición parenteral total, administración de nutrición parenteral parcial, presencia de catéter venoso central, presencia de sonda urinaria, presencia de sonda naso y oro gástrica, presencia de sonda endopleural, presencia de otros dispositivos invasivos (catéter arterial periférico, válvula protésica cardíaca, válvulas de derivación ventrículo peritoneal), administración de esteroides (tipo, dosis al día y número de días administrados), administración de fármacos inmunosupresores (tipo), presencia de diabetes mellitus, promedio de glucosa sérica, promedio de albúmina sérica, presencia de neutropenia, administración de hemoderivados, presencia de intubación endotraqueal, diagnóstico principal, aislamiento de *Candida sp.* en otro sitio diferente a sangre, realización de ecocardiograma transtorácico, exploración de fondo de ojo, diagnóstico de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), antecedente de administración antimicóticos tipo azoles, presencia de alguna otra condición que induzca inmunosupresión diferente a diabetes mellitus, estado de postransplante, cáncer, insuficiencia renal crónica, administración de medicamentos bloqueadores de la bomba de protones gástrica.

MÉTODO DE OBTENCION DE DATOS

Una vez identificados los hemocultivos con reporte positivo para *Candida sp*, se realizó a estos el test de drogasusceptibilidad a fármacos antimicóticos mediante método estandarizado de antibiograma del Hospital Infantil Federico Gómez, ya que en el laboratorio del Hospital Juárez de México no se realiza.

Para la obtención de datos sobre los factores de riesgo para adquirir infección por *Candida sp.*, se realizó la búsqueda del expediente en el archivo clínico del Hospital; una vez obtenido el expediente, se captaron los datos generales de la población, y los factores de riesgo reportados en la literatura médica, mayormente asociados a candidemia, incluyendo los puntos que se requieren para la obtención del Candida score y la evolución final del paciente posterior a la candidemia.

DESCRIPCION Y ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizará estadística descriptiva para la presentación de las características principales de nuestra población.

RESULTADOS

Durante el periodo de Agosto 15 de 2012 a julio 15 de 2013, se obtuvieron un total de 18 hemocultivos positivos para crecimiento de *Candida sp.*, de los cuales 7 se pudo realizar la tipificación de la especie.

En cuanto la distribución por sexo, se puede observar la distribución en la figura 1.

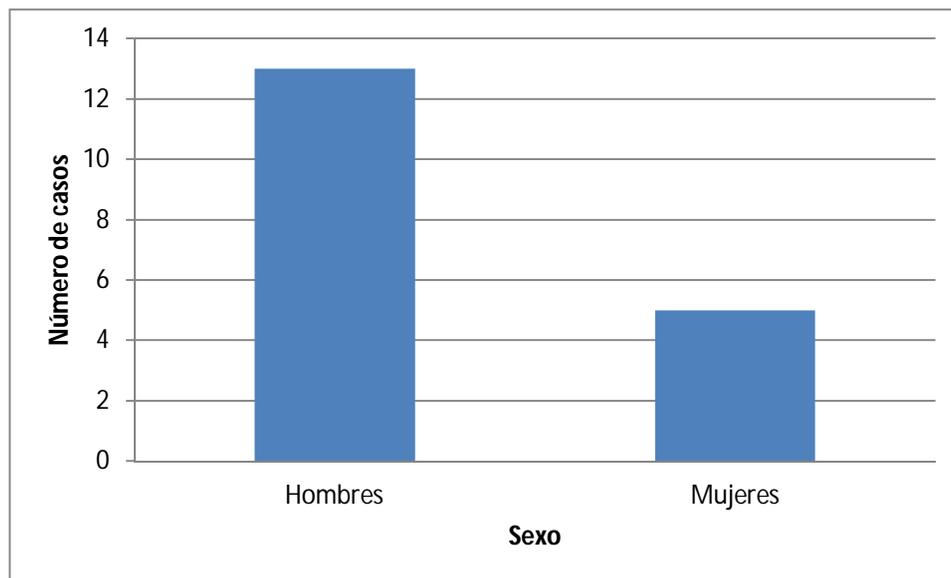


Figura 1. Distribución de los casos de candidemia por sexo.

La edad, tiempo de estancia intrahospitalaria se observan en el cuadro 1.

Cuadro 01. Características generales de la Población con Candidemia

Total de casos reportados con Candidemia	Hombres	Mujeres	Edad promedio en años	Promedio de días de estancia hospitalaria
18	13	5	44	43

Fuente: Expedientes de Pacientes con Candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

Los diagnósticos de base de los pacientes fueron leucemia mieloide aguda, postoperados de laparotomía exploradora por perforación de víscera hueca, pancreatitis aguda, neumonía grave con empiema secundario, dermatomiositis y enfermedad vascular cerebral.

El número de casos por especie de *Candida sp.* Se observa en la figura 2.

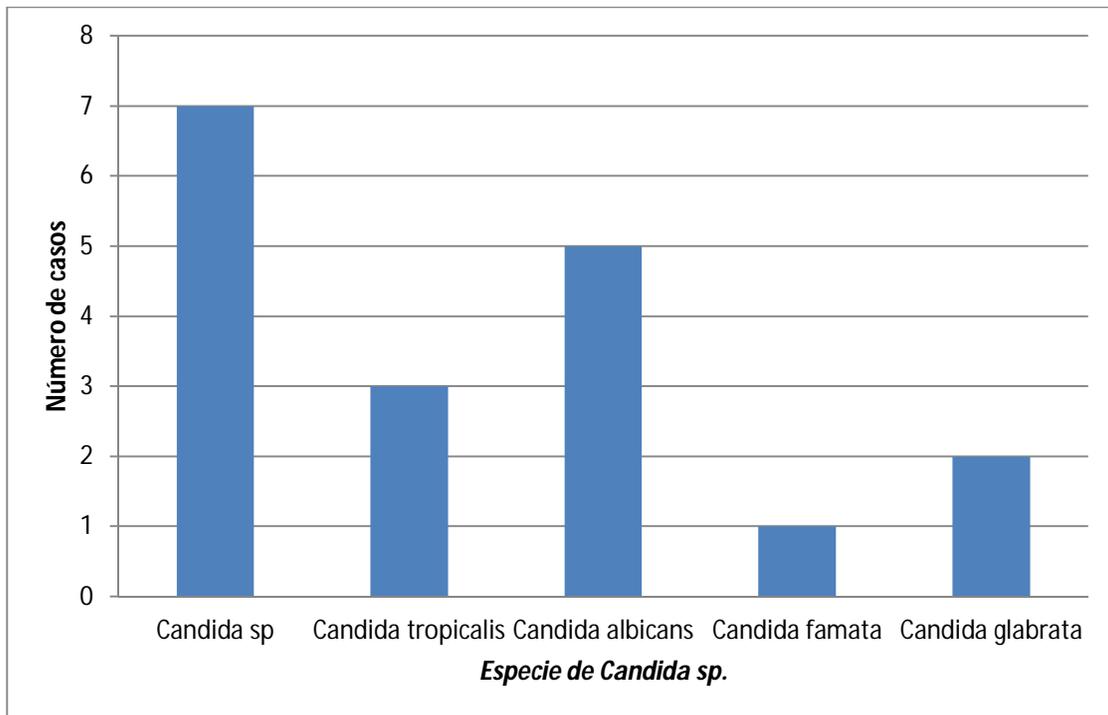


Figura 2. Frecuencia de casos de candidemia por especie de *Candida sp.*

Los servicios médicos en los que se reportaron estas infecciones, se observa número de casos y su distribución por especie de *Candida sp.* en la figura 3.

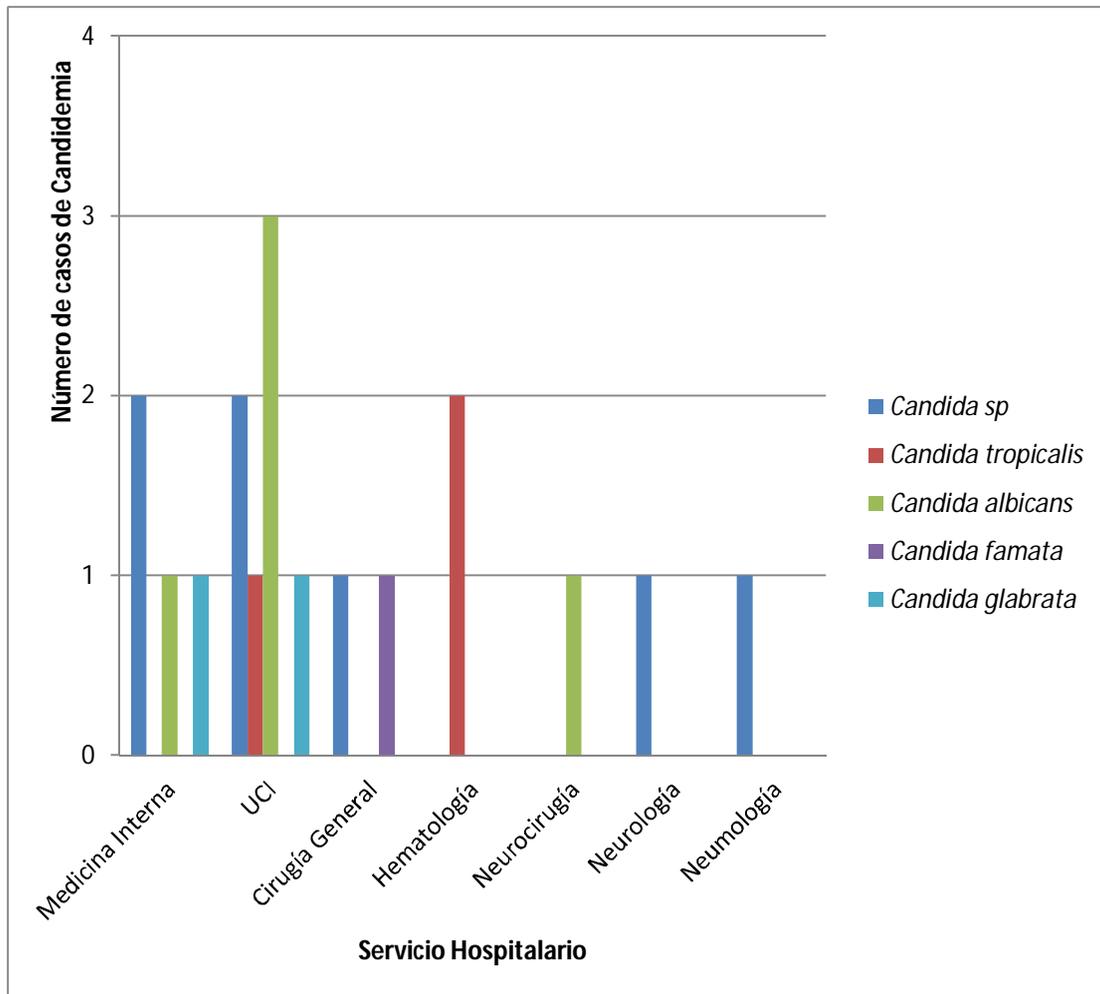


Figura 3. Número y distribución de casos de candidemia por Servicio Hospitalario y especie de *Candida sp*.

Candida Score

Se decidió hacer el cálculo de Candida score en nuestros pacientes, donde el puntaje mínimo fue de 2, máximo de 5, con un promedio de 4 pts. Como observamos en el cuadro número 2.

Cuadro 02. Puntaje de Candida Score en pacientes con Candidemia.

Puntaje Candida score	Número de casos	%
1	0	0
2	1	5.5
3	9	50
4	5	27.7
5	3	16.6
Promedio de candida Score 4 puntos		

Fuente: Expedientes de Pacientes con Candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

La distribución de los factores de riesgo para el puntaje de Candida Score se observa en el cuadro 3.

Cuadro 03. Factores de riesgo para Candidemia, según Candida Score

Factores	Número de casos	%
Nutrición parenteral	10	55.5
Cirugía abdominal	7	38.8
Aislamiento de <i>Candida sp</i> en multifocal	0	0
Sepsis grave	18	100

Fuente: Expedientes de Pacientes con Candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

Factores de Riesgo

Dentro de los factores de riesgo estudiados en nuestros pacientes, estuvieron los dispositivos invasivos. En la figura 4 se puede observar a simple vista, los cuales fueron los dispositivos mayormente encontrados. Teniendo un promedio de 5 dispositivos en cada caso.

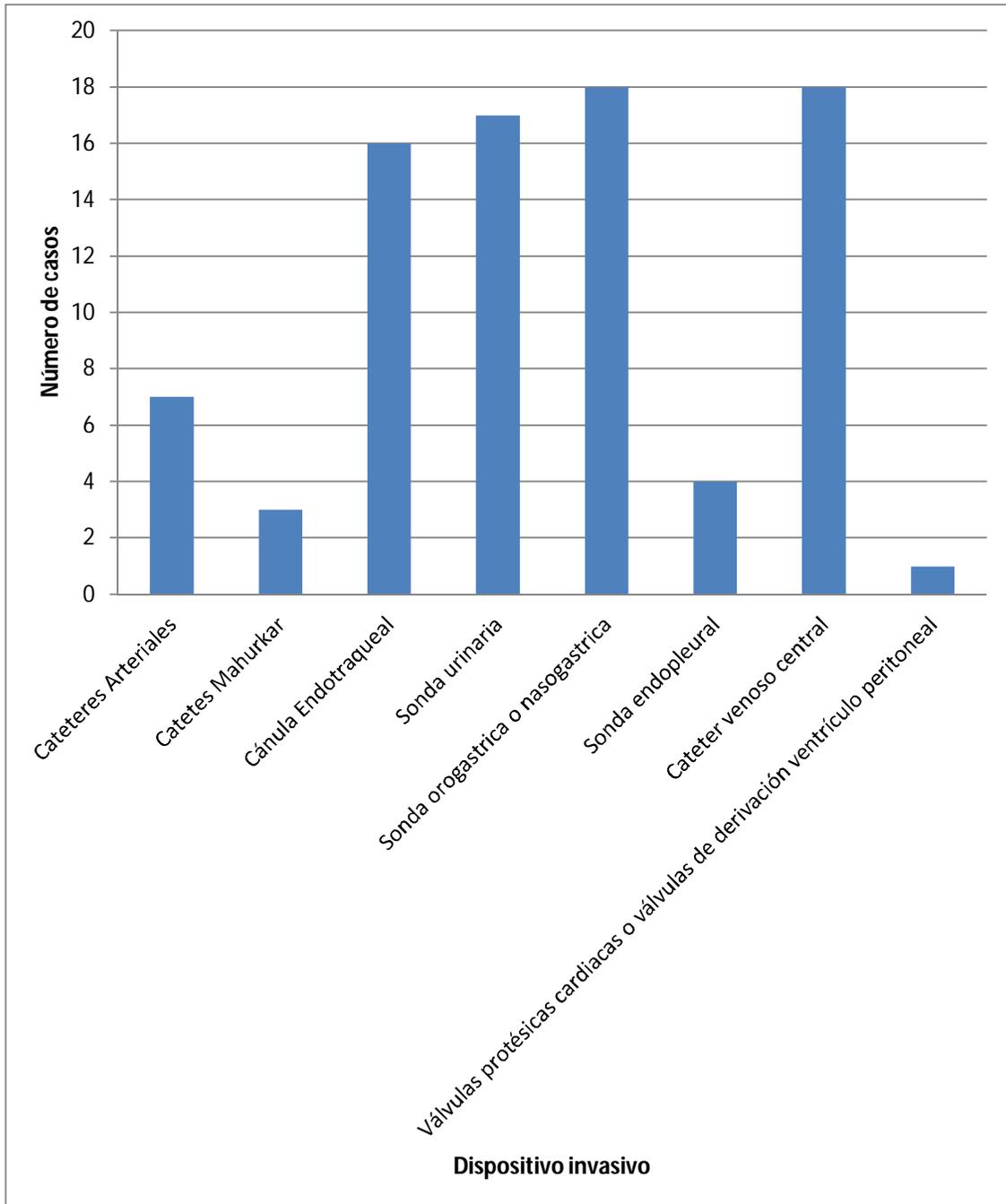


Figura 4. Frecuencia de dispositivos invasivos en pacientes con candidemia

Otro factores

En cuanto otros factores y características encontrados en nuestros pacientes reportamos solo 6 (30 %) pacientes requirieron de Nutrición parenteral parcial.

Transfusiones fueron realizadas a 13 de los casos.

Enfermedades predisponentes al desarrollo de candidemia, ningún caso hubo de VIH, solo 3 con Diabetes Mellitus y 2 Neoplasias hematológicas.

En cuanto reporte sobre el estado de inmunocompetencia de los pacientes y de síntesis proteica en los pacientes, reportamos los resultados de albúmina sérica en sangre y número de casos con neutropenia severa que solo fueron 2.

Los rangos de albumina sérica oscilaron de 2.2 mg/dl a 3.6 mg/dl con un promedio de 3.19 mg/dl.

Dentro de otros factores de riesgo, se reportan en la literatura la administración de algunos fármacos en específico, ya sea por su efecto inmunosupresor o predisponente para la colonización por hongos en los pacientes.

En cuanto la administración de esteroides, el número de días máximo bajo la administración de estos fue de 31 días, y el mínimo de 4 días. Lo anterior en 11 casos promedio de 16 días.

La dosis oscilo desde 25 mg de Prednisona día hasta un máximo de 1250 mg de Prednisona día, promedio 56 mgs.

Todos los paciente tuvieron administración de bloqueadores de bomba de protones gástrica durante todo el tiempo de su hospitalización.

Otros fármacos Mitoxantrona en 1 caso en 1 dia, citarabina en 2 casos por 5 días

Doxorrubicina 1 caso durante 3 días.

Antibióticos

En cuanto antibióticos administrados, previamente todos los pacientes fueron valorados por el servicio de Infectología, en donde todos se les solicitó hemocultivos para hongos, bacterias, urocultivo para hongos y bacterias, además de cultivos en expectoración y en todos los sitios infectados y dispositivos invasivos, que se retiraban o cambiaban. Igualmente se realizó seguimiento para las infecciones bacterianas con cifras séricas de procalcitonina, evolución clínica y resultados de cultivos subsecuentes, con el fin de ajustar los esquemas antimicrobianos lo más adecuadamente posible.

Todos los paciente tuvieron administración de antibióticos durante todo el tiempo de su hospitalización.

Los pacientes estuvieron bajo exposición de 3 antibioticos o hasta 14 diferentes en toda su hospitalización.

El promedio del número de esquemas antibióticos fue de 3 al mismo tiempo.

Drogosusceptibilidad

A siete cepas de *Candida sp.* se les realizó Test de drogosusceptibilidad, 4 fueron de *C. albicans*, 1 de *C. glabrata*, 1 de *C. tropicalis* y 1 a *Candida sp.* Que no se identificó especie.

Se muestra los resultados de antibiograma de cada especie en los siguientes cuadros 4, 5, 6 y 7.

Cuadro 04. Drogosusceptibilidad de cepas *C. albicans* y tratamiento empleado en cada caso.

Antimicótico expuesto	*MIC/ L			
	<i>C. albicans 1</i>	<i>C. albicans 2</i>	<i>C. albicans 3</i>	<i>C. albicans 4</i>
Posaconazol	≤ 0.015 ND	≤ 0.06	≤ 0.03	≤ 0.015
Anfotericina B	≤ 0.12 ND	≤ 1.0	≤ 0.25	≤ 0.25
Fluconazol	≤ 0.25 (S)	≤ 0.5 (S)	≤ 0.5 (S)	≤ 0.5 (S)
Itraconazol	≤ 0.008 (S)	≤ 0.06 (S)	≤ 0.06 (S)	≤ 0.06 (S)
Ketoconazol	≤ 0.008 ND	≤ 0.008	≤ 0.008	≤ 0.008
5 F. C.	≤ 0.06 (S)	≤ 0.12 (S)	≤ 0.03 (S)	≤ 0.03 (S)
Voriconazol	≤ 0.06 (S)	≤ 0.008 (S)	≤ 0.008 (S)	≤ 0.008 (S)
Caspofungina	≤ 0.03 ND	≤ 0.12	≤ 0.03	≤ 0.12
Tratamiento empleado en cada caso	Fluconazol, Anfotericina B, Caspofungina			

*MIC: Concentración mínima inhibitoria

S: sensible, R: resistente, I: intermedio DD: dosis dependiente ND: no determinado

Fuente: Expedientes de pacientes con candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

Cuadro 05. Drogosusceptibilidad de cepas *C. tropicalis* y tratamiento empleado

Antimicótico empleado	*MIC/L
Posaconazol	≥ 2.0
Anfotericina B	≥ 2.0
Fluconazol	≥ 16 (SI)
Itraconazol	≥ 1.0 (R)
Ketoconazol	≥ 1.0
5 F. C.	≥ 0.06 (S)
Voriconazol	≥ 1.0 (S)
Caspofungina	≥ 0.25
Tratamiento empleado en cada caso	Caspofungina

*MIC: Concentración mínima inhibitoria

S: sensible, R: resistente, I: intermedio DD: dosis dependiente ND: no determinado

Fuente: Expedientes de pacientes con candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

Cuadro 06. Drogosusceptibilidad de cepas *C. glabrata* y tratamiento empleado

Antimicótico empleado	*MIC
Posaconazol	≤ 1.0 (ND)
Anfotericina B	≤ 0.25 (DN)
Fluconazol	≤ 16 (DD)
Itraconazol	≤ 0.5 (DD)
Ketoconazol	≤ 0.25 (ND)
5 F. C.	≤ 0.03 (S)
Voriconazol	≤ 0.12 (S)
Caspofungina	≤ 0.06 (ND)
Tratamiento empleado en cada caso	Caspofungina
*MIC: Concentración mínima inhibitoria S: sensible, R: resistente, I: intermedio, DD: dosis dependiente ND: no determinado	

Fuente: Expedientes de pacientes con candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

Cuadro 07. Drogosusceptibilidad de cepas *Candida sp.* Sin especie identificada y tratamiento empleado

Antimicótico empleado	MIC
Posaconazol	≤ 8.0
Anfotericina B	≥ 1.0
Fluconazol	≤ 256 (R)
Itraconazol	≤16.0 (R)
Ketoconazol	≥ 4.0
5 F. C.	≥ 0.25 (S)
Voriconazol	≤2.0 (SI)
Caspofungina	≥ 0.06
Tratamiento empleado en cada caso	Caspofungina
*MIC: Concentración mínima inhibitoria S: sensible, R: resistente, I: intermedio DD: dosis dependiente ND: no determinado	

Fuente: Expedientes de pacientes con candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

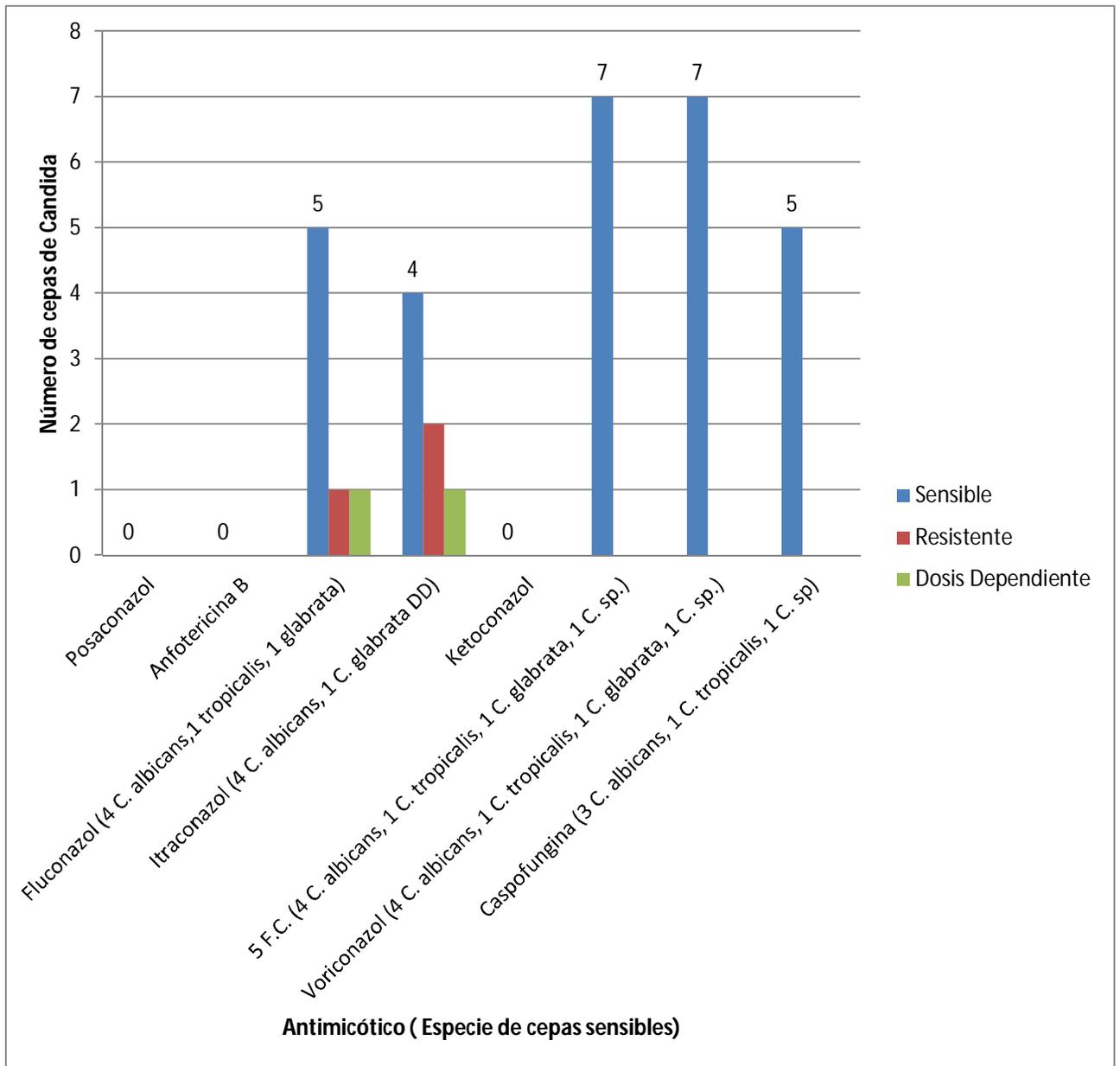


Figura 5. Drogosusceptibilidad de cepas Candida sp.

Tratamiento Antimicótico

En cuanto el manejo en nuestros pacientes en el cuadro número se menciona los antimicóticos empleados en nuestra población en el cuadro número 08 y la distribución por especie *Candida* y se ilustra en la figura 5

Cuadro 08. Tratamiento antimicótico administrado por cada especie de *Candida sp.*

	Fluconazol	Anfotericina B	Caspofungina	Más de 1 antimicótico
<i>Candida sp</i>	1		4	2
<i>Candida tropicalis</i>			2	1
<i>Candida albicans</i>	2		1	2
<i>Candida famata</i>				1
<i>Candida glabrata</i>			2	
Total de casos de Candidemia	3	0	9	6

Fuente: Expedientes de pacientes con candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

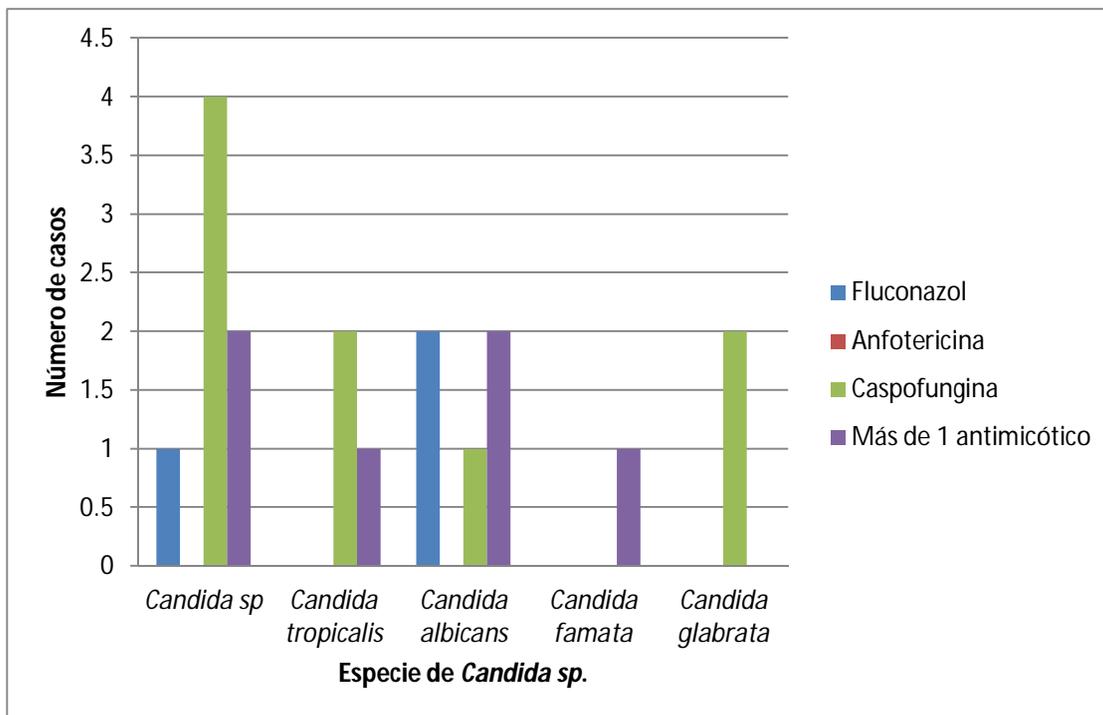


Figura 6. Tratamiento antimicótico administrado según especie de *Candida sp*

Ningún paciente tenía antecedente de uso de antimicóticos tipo azoles en el mes previo. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento profiláctico. En los pacientes que requirieron más de 1 antimicótico para su tratamiento, todos tenían Candida score de 3 o más, sin embargo el tratamiento se inició hasta 10 a 13 días después de su ingreso, y el motivo fue fiebre que no mejoraba con antimicrobianos, por lo que se inició con fluconazol por 10 días, persistiendo con fiebre, se hace cambio a anfotericina B ya con reporte de cultivo, pero por persistir con la candidemia, el tratamiento final fue con caspofungina.

Cabe mencionar que el tratamiento antimicótico empírico se inició en el 50% con caspofungina, ninguno anfotericina B, fluconazol 3 (16 %).

En los casos reportados de *Candida glabrata*, fueron tratados con caspofungina.

En los 2 casos cabe mencionar que en 7 cepas de nuestro estudio no se reportó la especie de *Candida sp.*

Pronóstico

En cuanto la evolución final se presentó 4 defunciones. las cepas aisladas en cada caso fueron 1 por cepa de *C. tropicalis*, 1 por *C. glabrata*, 1 por *C albicans* y 1 por *Candida sp.* Se ilustra lo anterior en la siguiente figura.

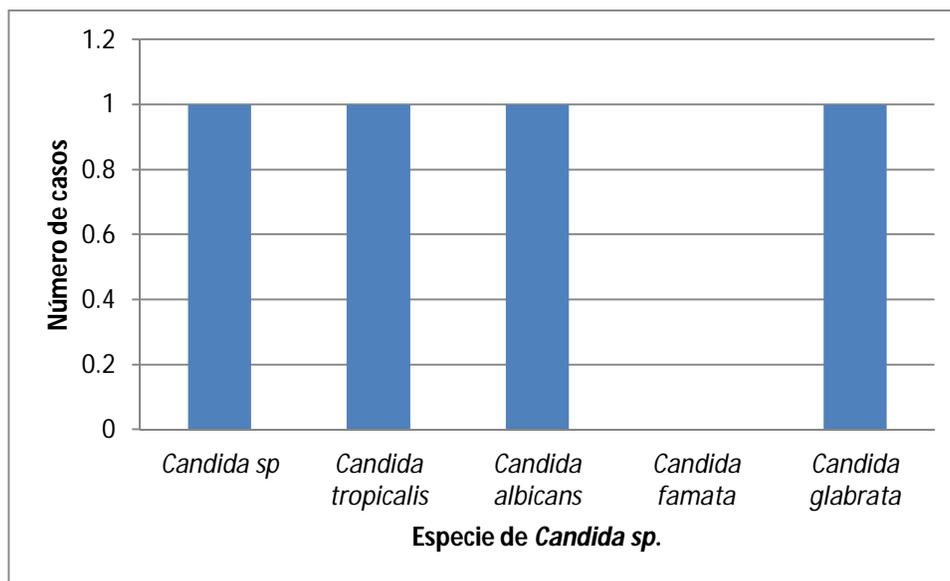


Figura 7. Número de defunciones por especie de *Candida sp.*

A continuación comentamos en el cuadro 09 las características generales de los casos que finalizaron en defunción.

Cuadro 09. Características de los pacientes fallecidos que cursaron con candidemia

Característica	Caso 1. <i>C. tropicalis</i>	Caso 2 <i>C. albicans</i>	Caso 3 <i>C. sp</i>	Caso 4 <i>C. glabrata</i>
Sexo	M	M	F	M
Edad	22	36	46	56
Servicio	Hematología	UCI	Neurología	UCI
Días de estancia hospitalaria	28	94	56	18
APACHE II PTS.	7	26	8	17
CANDIDA SCORE PTS.	2	3	3	5
Número de antibióticos administrados	6	14	9	5
Antimicótico empleado	casposfungina	fluconazol, anfotericina B, casposfungina	fluconazol	Casposfungina
Cirugía abdominal	no	no	no	no
Choque séptico	si	si	si	si
Numero de días con antibiótico	28	94	56	18
NPT	no	si	no	si
Catéter Arterial	no	si	no	si
Catéter venoso central	si	si	si	si
Sonda urinaria	no	si	si	si
Sonda nasogastrica u orogastrica	si	si	si	si
Catéter Mahurkar	no	si	no	no
Sonda endopleural	no	si	no	no
Esteroides	24 días / 25 mgs prednisona	no	3 días/ 106.6 mgs prednisona	13 días/ 50 mgs de prednisona
Fármacos inmunosupresores	citarabina, mitoxantona	no	no	no
Diabetes Mellitus	no	si	si	no
Albumina sérica mg/dl	3.2	3.3	3.5	3.6
Neutropenia severa	si	no	no	no
Transfusiones	si	si	no	si
Cánula Endotraqueal	no	si	si	si
Aislamiento en de Candida en sitio diferente a sangre	no	Vía urinaria	no	no
Uso de bloqueadores de bomba de protones gástrica	si	si	si	si

Fuente: Expedientes de Pacientes con Candidemia Hospital Juárez de México, Archivo Clínico 2012-2013.

El resto de los pacientes se egresaron a su domicilio.

En ningún expediente encontramos notas de seguimiento posterior al egreso.

Otros resultados

A ninguno de nuestros pacientes a pesar de que se solicitó la realización de ecocardiograma en búsqueda de vegetaciones, no se encontró reporte de ninguno en el expediente.

Ningún paciente se realizó exploración oftalmológica dirigida, buscando endoftalmitis por *Candida sp.* aunque a ese nivel ningún paciente tuvo alteraciones visuales.

El sitio más frecuente que se documentó con candidiasis fue la vía urinaria, en 4 casos, de los cuáles todos tenían sonda urinaria. De los 4 casos con detección de crecimiento de *Candida sp* en otro sitio diferente a sangre, 2 se reportó en urocultivo *Candida sp.* y los otros 2 *C. albicans*.

De los que presentaron *C. albicans* en orina, 1 presentó reporte de *C. albicans* en sangre y el otro presentó *Candida sp* en sangre.

Un caso de *C. tropicalis* en hemocultivo, en orina se identificó como *Candida sp*

El otro caso de *Candida sp* en sangre, coincidió en orina también.

DISCUSION

Es importante mencionar que no existe publicado literatura sobre epidemiología de candidemia en población adulta en nuestro país, pero se ha estudiado más frecuentemente sobre esta en población pediátrica, principalmente en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI ⁽⁸⁾ y en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ⁽⁹⁾.

Por otra parte, no deben aceptarse las conclusiones de los trabajos realizados en otras zonas geográficas, pues la epidemiología local puede estar influenciada por condiciones climáticas y por las prácticas sanitarias de cada área ⁽¹⁰⁾.

Un reciente estudio de la epidemiología se encontró que el número anual de casos de sepsis causada por hongos en los Estados Unidos aumentó en un 207% entre 1979 y 2000 ⁽¹¹⁾.

La Incidencia en Estados Unidos , menciona una proporción de 29 casos en 100 000 habitantes en 2003 ⁽¹²⁾.

En un estudio en Latinoamérica (sin incluir a México), la incidencia global fue de 1.18 casos por cada 1.000 admisiones y 0.23 casos por 1.000 pacientes-día.

Durante la búsqueda de poblaciones similares, encontramos datos no publicados de otro Centro Hospitalario de tercer nivel, en el estado de León Guanajuato, durante el mismo periodo de realización de este trabajo, reportaron un total de 9 casos de candidemia. ⁽¹³⁾.

En cuanto la distribución por sexo, en nuestro estudio encontramos principalmente hombres (72 %) (más alto que la reportada en Latinoamérica que es del 58.9% en hombres). Es más frecuente que estos tenga mayor frecuencia de lesiones traumáticas que pueden requerir atención quirúrgica inmediata, incluyendo a nivel abdominal ⁽¹⁴⁾.

En Latinoamérica, la presencia de candidemia tuvo una frecuencia del 36.2% en adultos entre 19 y 60 años y 19.6% en mayores, con una media de 26 años.

En nuestros resultados el tiempo de estancia intrahospitalaria mínima fue de 18 días con una máxima de 94 días con un promedio de 43 días .Otro Centro reporta 18 días en promedio ⁽¹⁴⁾.

Cabe señalar que la larga estancia hospitalaria que presentaron nuestros pacientes es debido a que todos ellos presentaron infecciones nosocomiales como es *Acinetobacter baumannii*, por lo que el tiempo no puede ser atribuido totalmente a la infección por *Candida sp.*.

La evidencia sobre los costos asociados a candidemia son altos, ya que en Estados Unidos se menciona que la larga estancia hospitalaria incrementa el costo hasta 37,681 dólares (15).

Los servicios médicos en los que se reportaron estas infecciones fueron UCI con 7 casos, Medicina Interna 4 casos siendo los principales servicios. Como es evidente, existe una mayor frecuencia de casos de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos, debido a que estos pacientes suelen tener más factores de riesgo para la adquisición de esta infección, desde el uso de múltiples antimicrobianos potentes y numerosos dispositivos invasivos.

El 10% de los pacientes que residen en las UCI sufren de esta infección grave (16).

En cuanto la distribución del tipo de *Candida sp*, encontramos que el número de *Candidas sp* fue de 9 casos, 3 aislados en pacientes de Medicina Interna, 3 en UCI, 1 en cirugía general, 1 en Neurología y 1 en Neumología.

En nuestro estudio, la importancia de determinar la especie de *Candida sp* se debe a que *C. glabrata* y *C. krusei* son muy resistentes al itraconazol y fluconazol.

En un estudio se aisló 10 a 15% de *C. glabrata* y resultó resistente al fluconazol. También, 46 a 53% de *C. glabrata* y 31% de *C. krusei* fueron resistentes a Itraconazol (17).

Se presentó *Candida albicans* en un total de 5 (27%) casos, 3 en UCI, 1 Medicina Interna y 1 en Neurocirugía. Lo anterior coincide con la epidemiología en otros centros, donde reportan hasta en el 36% de los casos *Candida albicans* (14). En nuestro hospital se aisló *Candida tropicalis* en 3 (16%) casos, 2 en Hematología y 1 en UCI; igual frecuencia reportada en la literatura (14). La cepa *C. tropicalis* es frecuentemente más aislado en pacientes con neoplasias malignas hematológicas en el curso de mucositis y neutropenia, y la colonización en estos pacientes es predictivo de la subsiguiente infección.(18,19).

Como sistema de predicción, existe el Candida score, donde un valor superior a 2.5 puntos tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74% para identificar a pacientes con posibilidad de tener una candidiasis invasora (6).

Se decidió hacer el cálculo de Candida score en nuestros pacientes, donde el puntaje mínimo fue de 2, máximo de 5, con un promedio de 4 pts.

Dentro del puntaje de Candida score, 7 (39%) pacientes tuvieron cirugía abdominal en comparación con España (50%) (38).

Dentro de nuestro estudio, 18 tuvieron sepsis grave y los 18 (100%) llegaron al choque séptico, 10 (55%) tuvieron (NPT), similar porcentaje reportado en la literatura en cuanto la NPT, pero en nuestros resultados fue 21% mayor en pacientes con cirugía abdominal en comparación (14). Se reporta en Europa que el

uso de nutrición parenteral estuvo presente en el 50 % de los casos (39).

Existen 3 Metanálisis , uno Playford et al.(40) , demostró que hubo una disminución en el 50 % del riesgo de adquirir candidemia y 25% en la mortalidad. Otro Metanálisis, Vardakas et al. (41) mostro disminución en 75 % el riesgo de candidemia y 25% en la mortalidad. Un tercer Metanálisis, Cruciani et al. (42) mostro disminución del 80 % de riesgo con disminución en el 79% de mortalidad asociada.

Las tasas de mortalidad hospitalaria en pacientes con candidemia fueron reportados en un 15% si se inició fluconazol cuando se obtuvieron cultivos de sangre, 24% en caso de fluconazol se inició un día después, el 37% si el fluconazol fue iniciado a los 2 días, y al menos el 41% si fluconazol se inició 3 o más días después.(27,21,43).

El estándar de oro para el diagnóstico de infección por *Candida sp.* es su aislamiento en cultivo o demostración en tejidos. Ambos métodos tienen baja sensibilidad, y los hemocultivos son negativos en aproximadamente el 50% dificultando el diagnóstico (25).

Lo anterior justifica el motivo de por qué debemos de usar escalas que nos ayuden a predecir el riesgo para candidemia y en base a ello iniciar si está indicado , profilaxis para la misma, en tanto no se cuenten con métodos rápidos, específicos y sensibles.

Dentro de los más importantes mecanismos en una población con inmunodepresión para adquirir esta infección se explica a la alteración de la barrera mucosa o cutánea, defectos en el número y la función de los neutrófilos o en la inmunidad mediada por células y la disfunción metabólica (27). Lo anterior fundamenta la fisiopatología en pacientes septicos.

Se menciona agentes antimicrobianos, número y duración, de uso de esteroides, la edad, quimioterapia, cáncer interrupción de las mucosas, la colonización del huésped, la supresión de ácido gástrico, sondas permanentes, catéter venoso central, nutrición parenteral total (NPT), neutropenia, hiperglucemia ,cirugía gastrointestinal, ventilación mecánica, Insuficiencia renal en hemodiálisis, malnutrición, (28,29,30,31,32,33,34,35.) .

Los 18 pacientes tuvieron catéter venoso central, el cual en algunos otros Hospitales , es uno de los principales factores de riesgo, encontrándose en el 98 % de los casos (14) y en España en 84% (39). Lo anterior se justifica debido a la ya conocida colonización del biofilm así como la contaminación de este durante toma de muestras etc. (44). Sonda urinaria tuvieron 17 pacientes, sonda naso y oro gástrica 18 casos. Aunque no se documentó colonización en nuestros pacientes, se documentó infección por *Candida sp* en la vía urinaria,a pesar de que se realizaba el cambio de la misma en la frecuencia recomendada.

Se menciona que vías o métodos de administración de línea central (OR 26.4; IC 95%, 1.5 a 451.1), catéter vesical (OR 13.0; IC 95%, 1.3 a 131.4), y candiduria (OR 27.0, IC 95%, 1.7 a 423.5).

Alrededor del 80% de los casos de candidemia surgen de evolucionar en presencia de un acceso vascular, incluyendo de inserción periférica y puertos implantados⁽⁴⁵⁾.

La colocación de dispositivos invasivos, como líneas arteriales, catéteres de Swan-Ganz y sondas urinarias, por periodos prolongados, favorece la susceptibilidad de candidemia ^(46,47,48,14). El ameritar canulación de la vía aérea predispone a los pacientes, por el mayor número de dispositivos para la monitorización ⁽⁴⁹⁾.

Los pacientes en cuidados críticos suelen tener periodos de ayuno prolongado, lo que altera sus vellosidades intestinales y facilita esta translocación .

Por otra parte, el empleo prolongado de antibióticos favorece la proliferación de *Candida sp.* en tubo digestivo por eliminación selectiva de la flora bacteriana ⁽³⁶⁾.

Los factores de riesgo que se observaron con mayor frecuencia, también se han descrito, en mayor o menor medida, en estudios previos ^(12,37).

El aumento del uso de antibióticos de amplio espectro, aumenta el riesgo de hongos oportunistas comunes y poco comunes ^(63,64).

Se menciona en la literatura se ha demostrado que la prescripción de varios antibióticos y la duración del tratamiento aumentan el riesgo de padecer candidemia.⁽⁴⁷⁾.

El número de antibióticos administrados, previos a la infección, incrementó el riesgo 1.7 veces. Se menciona que a los pacientes a los que se les administra de tres a cinco antibióticos antes de padecer candidemia tuvieron riesgo relativo de 12.5 (IC 95%, 2.95 a 52.91) ya quienes se prescribieron más de cinco antibióticos, de 30.51 (IC 95%, 5.23 a 178.02). Además, el periodo de tratamiento incrementó la probabilidad de candidemia, con riesgo relativo de 1.17 (IC 95%, 2.78 a 44.82), cuando la duración fue mayor a 28 días.

El número de antimicrobianos que fueron administrados durante esa hospitalización fue de máximo 14 antibióticos diferentes, el mínimo fue de 3. Se menciona en la literatura que el 98% de los pacientes con candidemia tuvieron administración de antimicrobianos ⁽¹⁴⁾. Sin embargo si nos comparamos con centros en España, se menciona que en el 93% de los casos tuvieron administración de antibióticos de amplio espectro, lo cual es similar a nosotros. ⁽³⁸⁾

Claramente ya se sabe que uso de estos predispone a esta infección, pero es importante resaltar que en nuestros pacientes durante toda su estancia

hospitalaria estuvieron bajo la administración de algún antimicrobiano debido a los patógenos bacterianos nosocomiales agregados.

Todo esto, lo único que favoreció fue a que los pacientes tengan una mayor facilidad de colonización por múltiples hongos, evitando de esta forma la erradicación total del foco infeccioso, perpetuando la reinfección.

Otros medicamentos implicados en la colonización gastrointestinal, los bloqueadores de bomba de protones gástrica. Todos los paciente tuvieron administración durante todo el tiempo de su hospitalización.

Específicamente sería ideal el desarrollo de antimicóticos enterales no absorbibles, así como existen antimicrobianos, con el fin de realmente ofrecer la profilaxis antimicótica ideal, dejando esta recomendación abierta para futuros campos de investigación

De todos los casos, 6 pacientes requirieron de nutrición parenteral parcial, debido a que la anterior nutrición se puede administrar por vía venosa periférica, no hemos encontrado que incremente el riesgo para infección por *Candida sp.*

En cuanto transfusiones, estas fueron realizadas a 13 de los casos, pero debido a los estándares estrictos en el control sobre el procesamiento de hemoderivados, difícilmente puede contribuir como foco original de infección por hongos.

Aunque las infecciones invasivas por *Candida spp* puede afectar a cualquier paciente hospitalizado, son más comunes y tienen atributos únicos en ciertas poblaciones, como pacientes con cáncer o una enfermedad grave.

Dentro de las comorbilidades que predisponen a infecciones micóticas, solo 3 pacientes (16%) padecían diabetes mellitus, equiparable con el 21 % reportado en Costa Rica (14).

Ninguno de nuestros pacientes padecía infección por VIH.

Solo 2 casos (11 %) tuvieron neutropenia menor a $500 \cdot 10^3$ /ul. Igualmente se reporta un 18 % de casos asociados a neoplasias hematológicas (14).

Lo anterior se justifica ya que sabemos que la respuesta inmunológica contra la candidiasis es mediada por inmunidad celular, lo que eleva la susceptibilidad a presentar candidiasis mucocutánea recurrente y en caso de deficiencias de monocitos y polimorfonucleares presentan candidiasis invasiva y candidemia (7).

En cuanto fármacos administrados que pueden predisponer esta infección, en nuestra población un caso tuvo administración de inmunosupresores del tipo Citarabina y Mitoxantrona. Otro caso recibió Idaunorrubicina, Citarabina, Doxorubicina. En 11 casos se administró esteroide. En cuanto la administración

de esteroides, el número de días máximo bajo la administración de estos fue de 31 días, y el mínimo de 4 días con un promedio de 16 días.

La dosis oscilo desde 25 mg de Prednisona día hasta un máximo de 1250 mg de Prednisona día. (equivalentes) un promedio de 56 mg día de Prednisona.

Claramente sabemos que estos medicamentos, como eventos adversos provocan la aparición de infecciones micóticas, pero las indicaciones en los pacientes aquí estudiados, la mayoría fueron como parte del manejo de choque séptico, por lo que una vez más, se debe individualizar los casos, y tratar de utilizar las dosis mínimas y por el menor tiempo.

Los rangos de albumina sérica oscilaron de 2.2 a 3.6 mg/dl con un promedio de 3.19 mg/dl, lo cual muestra que la todos los pacientes tiene marcadores de síntesis disminuida de proteínas, lo cual condiciona un estado de inmunosupresión por desnutrición y por lo tanto predisposición para la adquisición de infección.

Sabemos que la Infección por *Candida sp.*, la epidemiología, pronóstico y tratamiento óptimo no están bien definidos (50,51,52). Sin embargo, debido a la disponibilidad de fármacos seguros y eficaces, para la candidiasis invasiva, resistencia a los azoles emergente, y alta mortalidad, los medicamentos alternativos están siendo utilizados cada vez más para infección por *Candida sp* (53,54,55,56,57,58,59,60).

A ninguno de nuestros pacientes se le hizo ecocardiograma transtorácico en búsqueda de vegetaciones. Lo anterior debe considerarse como parte del protocolo de pacientes con candidemia, ya que está claramente reportado en la literatura, la presencia de endocarditis secundaria a *Candida sp.*, la cual puede

requerir manejo quirúrgico (61), además de que puede conllevar a complicaciones cardiovasculares devastadoras (62). Ningún paciente se realizó exploración oftalmológica buscando endoftalmitis por *Candida sp*, a pesar de que la afectación ocular, en forma de endoftalmitis, detectada en el 6.5% (38).

Múltiples estudios han evaluado los factores de riesgo, dentro de los que cabe el tipo de patología de base. (51,68-86) .

La terapia empírica con fluconazol en los pacientes afectos de candidemia ha demostrado claramente su eficacia en pacientes con estabilidad hemodinámica y sin neutropenia asociada o exposición previa a los azoles (21,22) . En paciente graves, por lo tanto, en este tipo de situaciones los polienos o las equinocandinas constituirían la terapia empírica de elección (23).

Cabe mencionar que el tratamiento antimicótico empírico se inició en el 50% de los casos con Caspofungina, ninguno Anfotericina B, 3 (16%) Fluconazol y 6 (32 %)

llegaron a requerir más de 1 antimicótico para la adecuada erradicación del cuadro. Lo anterior difiere en comparación con otro centro donde Anfotericina B fue el tratamiento de primera línea (14).

Por lo anterior, es aventurado proponer cambios en cuanto el tipo de medicamento que podríamos usar en la profilaxis.

En cuanto los reportes sobre los test de drogasusceptibilidad, las cepas de *Candida albicans*, reportaron sensibilidad a fluconazol (100%), con lo cual corresponde al manejo del 80% de candidemia por *C. albicans* en nuestra población. Si bien la determinación de la susceptibilidad antifúngica provee al clínico información útil, suele ser de mayor interés en los casos en los cuales las opciones terapéuticas son limitadas, ya sea por factores propios los pacientes, interacciones medicamentosas o fallas en tratamientos previos, así como por presencia de cepas con resistencia incrementada hacia el fluconazol.(24).

En la UCI el manejo está indicado según las características epidemiológicas de cada UCI y los factores del paciente (25).

En pacientes con estas condiciones, se aconseja emplear agentes que cubran las todas las especies de *Candida* (Polienos o equinocandinas) más que utiliza agentes fungistáticos (Azoles/triazoles), ya que es crítico establecer una terapiefectiva lo antes posible. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que respalden esta teoría.

Otro factor que se debe de considerar antes de iniciar una terapia empírica antifúngica es la presencia de falla orgánica. Del mismo modo debe contemplarse las interacciones medicamentosas. (7,25,26).

Las variables que se han asociado incluyen alta puntuación APACHE II (Evaluación del estado fisiológico agudo y crónico) salud. Estos factores de riesgo por sí mismas imparten una especificidad limitada, ya que están presentes en muchos pacientes críticamente enfermos.(65,66,67,68,69,70,71).

Resaltamos la buena evolución final de la mayoría de los casos,(aunque no se encontró notas de seguimiento) ya que se reportan un porcentaje de mortalidad hasta del 59%, por ejemplo en Costa Rica. (14).

En los sesgos que encontramos en nuestro estudio fue, que los expedientes clínicos, para saber obtener datos sobre catéteres centrales y en el archivo de Laboratorio Clínico para obtener los resultados de hemocultivos previos a Agosto de 2012.

La importancia de la distribución en especies y su sensibilidad antifúngica en cada área geográfica es, sin duda, un elemento fundamental para la elección de la terapia empírica en la candidemia. Ahí la importancia de la elaboración de nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

- La especie de *C. albicans* es la especie más frecuente en nuestra población.
- La especie de *C. tropicalis* es la especie más frecuente en pacientes hematológicos.
- La candidemia ocasiona estancias hospitalarias prolongadas que incrementan el costo a la institución.
- Todos los pacientes con choque séptico independiente del origen, tienen un puntaje de Candida Score de 3 o más, lo que indica que deberían estar cubiertos con antimicótico profiláctico, sin embargo recomendamos individualizar los casos.
- Hasta 6 casos requirieron del empleo de múltiples antimicóticos, lo cual pone de manifiesto el desarrollo de resistencia a los fármacos antimicóticos, pero debe quedar claro que la mayoría de los pacientes al cursar con múltiples disfunciones orgánicas, la biodisponibilidad y el efecto de estos puede estar disminuida, contribuyendo a su falla terapéutica.
- No podemos dar recomendaciones específicas en base a nuestros datos, para el manejo profiláctico en nuestra población, debido a que en el 66.6 % de los casos no se pudo realizar el test de drogasusceptibilidad, pero en casos graves, el empleo de antimicóticos de más amplio espectro y potencia, deben ser considerados.
- Se propone como punto de investigación el desarrollo de antimicóticos enterales no absorbible, en base al efecto equiparable que puede tener con su simil antimicrobiano existente.

- En nuestro estudio el Candida score con más de 3 puntos estuvo presente en el 94 % de los casos, por lo que reafirmamos la sensibilidad y especificidad que tiene esta escala.
- La mortalidad por esta infección severa fue el 22 % de los casos, similar a la mortalidad mínima reportada en la literatura, haciendo hincapié en el acceso a los múltiples fármacos antimicóticos que se tienen en nuestra institución y el manejo integral de los pacientes críticos en general.
- Esperamos que con este estudio, contribuya al inicio de un estudio Multicentrico para la obtención de datos específicos en cada región y a nivel nacional sobre las características específicas de nuestra población, ya que al contar con muy diversas zonas geográficas, ya que la literatura extranjera pueden conferir errores terapéuticos.
- En cuanto los factores pronósticos implicados en nuestro estudio, de los pacientes que fallecieron las condiciones de choque séptico, requerimiento de manejo invasivo de la vía aérea, presencia de catéter venoso central, la presencia de sonda urinaria, el empleo de esteroide, bloqueadores de bomba de protones gástrica y el empleo de antibióticos de amplio espectro, fueron los factores presentes en el 75 % (3 casos de 4) de los pacientes que fallecieron.

REFERENCIAS

1. Lepak A, Andes D. Fungal Sepsis: Optimizing Antifungal Therapy in the Critical Care Setting. *Crit Care Clin.* 2011; 27: 123–147
2. Camacho A, Noriega F, Ramos J. Candidemia en pacientes críticamente enfermos sin neutropenia: lo que el internista debe saber. *Medicina Interna de México.* 2007; 23:3.
3. Darouiche R. Candida in the ICU. *Clin Chest Med.* 2009; 30: 287–293
4. Bassetti M, et al. . Bench-to-bedside review: Therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Critical Care.* 2010; 14:244
5. Pfaller, M. A., L. Boyken, R. J. Hollis, S. A. Messer, S. Tendolkar, and D. J. Diekema. In vitro susceptibilities of *Candida* spp. to caspofungin: four years of global surveillance. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44:760–763.
6. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system («Candida score») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006;34:730–7
7. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20: 485-506.
8. Sánchez G y cols. Epidemiología de las infecciones por sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2004; 61:289-296.
9. Reséndiz SJ, Morales AJJ. Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2007; 64:91-98.
10. Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. The current role of the reference procedures by CLSI and EUCAST in the detection of resistance to antifungal agents in vitro. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:267–76.
11. Martin, G. S., D. M. Mannino, S. Eaton, and M. Moss. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:1546–1554.

12. Pfaller MA and D. J. Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20(1):133-163.
13. Número de Casos de Candidemia 2012- 2013. Servicio de Estadística del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León Guanajuato.
14. Zarate V y cols. Prevalencia, Factores de Riesgo y Mortalidad de los pacientes con Candidemia atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante enero 2008 a diciembre 2010. *Rev CI EMed UCR.* 2012; 2(7).
15. Rentz, A. M., M. T. Halpern, and R. Bowden. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27:781–788.
16. Blot, S. I., K. H. Vandewoude, E. A. Hoste, and F. A. Colardyn. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am. J. Med.* 2002; 113:480–485.
17. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38(2)161-89.
18. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48(12):1695–703.
19. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2001;33(10):1676–81.
20. Pfaller MA and D. J. Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20(1):133.
21. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med.* 1994;331:1325–30.
22. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:337–45.
23. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards Jr JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:244–51.

24. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78.
25. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006; 34: 857-63.
26. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM et al. Double-blind placebocontrolled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 2001; 233: 542-8.
27. Segal, B. H., J. Kwon-Chung, T. J. Walsh, B. S. Klein, M. Batiwalla, N. G. Almyroudi, S. M. Holland, and L. Romani. Immunotherapy for fungal infections. Clin. Infect. Dis. 2006; 42:507–515.
28. Diekema, D. J., and M. A. Pfaller. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2004; 25:624–626
29. Munoz, P., A. Burillo, and E. Bouza. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. Int. J. Antimicrob. Agents. 200;15:83–90
30. Ostrosky-Zeichner, L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. Curr. Opin. Infect. Dis.2003; 16:533–537.
31. Ostrosky-Zeichner, L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2004; 23:739–744.
32. Pfaller, M. A., P. G. Pappas, and J. R. Wingard. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:S3–S14.
33. Prentice, H. G., C. C. Kibbler, and A. G. Prentice. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. Br. J. Haematol. 2000;110:273–284.
34. Puzniak, L., S. Teutsch, W. Powderly, and L. Polish. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2004; 25:628–633.
35. Wey, S. B., M. Mori, M. A. Pfaller, R. F. Woolson, and R. P. Wenzel. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch. Intern. Med. 1988; 148:2642–2645.

36. Lipsett PA. Surgical critical care: fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med.* 2006; 34: S215-24.
37. Rodriguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, et al. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1676–82.
38. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez M, Martín-Rico P, Castón JJ, Guerrero-Sánchez FM, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2011;29: 328–33.
39. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez M, Martín-Rico P, Castón JJ, Guerrero-Sánchez FM, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2011;29: 328–33.
40. Playford, E. G., A. C. Webster, T. C. Sorrell, and J. C. Craig. 2006. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:628–638.
41. Vardakas, K. Z., G. Samonis, A. Michalopoulos, E. S. Soteriades, and M. E. Falgas. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit. Care Med.* 2006; 34:1216–1224.
42. Cruciani, M., F. de Lalla, and C. Mengoli. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2005; 31:1479–1487.
43. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):25–31.
44. Mandell, Gerald L. ; Bennett, John E. ; Dolin, Raphael. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* 7a ed. 2011. Editorial Elsevier. 4155 pp
45. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter related candidemia. *J Clin Microbiol* 2008;46(7): 2222–6.
46. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwits S, et al. Risk factors for nosocomial candidemia: a case control study in adults without leukemia. *Am J Med* 1989;87:614-20.

47. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
48. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, et al. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. *J Clin Microbiol* 1988;26:429-32.
49. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 772-85.
50. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):50–62.
51. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995–2000. *Chest* 2002; 122(1):302–310.
52. Ellis M. Fungal endocarditis. *The Journal of infection* 1997;35(2):99–103.
53. Rajendram R, Alp NJ, Mitchell AR, Bowler IC, Forfar JC. *Candida* prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):e72–e74.
54. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(11):753–755.
55. Del Castillo M, Wainsztein N, Klein F, Manganello S, Orellana N. Treatment with caspofungin of *Candida tropicalis* endocarditis resistant to fluconazole. *Medicina* 2004;64(2):152–154.
56. Bacak V, Biocina B, Starcevic B, Gertler S, Begovac J. *Candida albicans* endocarditis treatment with caspofungin in an HIV-infected patient--case report and review of literature. *The Journal of infection* 2006;53(1):e11–e14.
57. Jimenez-Exposito MJ, Torres G, Baraldes A, Benito N, Marco F, Pare JC, Moreno A, Claramonte X, Mestres CA, Almela M, Garcia de la Maria C, Perez N, Schell WA, Corey GR, Perfect J, Jimenez de Anta MT, Gatell JM, Miro JM. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):e70–e73.

58. Prabhu RM, Orenstein R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2004;39(8):1253–1254.
59. Lopez-Ciudad V, Castro-Orjales MJ, Leon C, Sanz-Rodriguez C, de la Torre Fernandez MJ, Perez de Juan-Romero MA, Collell-Llach MD, Diaz-Lopez MD. Successful treatment of *Candida* parapsilosis mural endocarditis with combined caspofungin and voriconazole. *BMC infectious diseases* 2006;6:73.
60. Mrowczynski W, Wojtalik M. Caspofungin for *Candida* endocarditis. *The Pediatric infectious disease journal* 2004;23(4):376.
61. Gullu AU et al. /Case report – Valves *Candida* parapsilosis tricuspid native valve endocarditis: 3-year follow-up after surgical treatment. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2008; 7: 513–514.
62. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida* parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:915–926.
63. Nucci, M., and K. A. Marr. Emerging fungal diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41:521–526.
64. Pfaller, M. A., and D. J. Diekema. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J. Clin. Microbiol.* 2004. 42:4419–4431.
65. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005;43(3):235–43.
66. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 6):S389–93.
67. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;31(3):752–7.
68. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220(6):751–8.
69. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, 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(5):1624–33.
70. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(4):271–6.
 71. Faiz S, Neale B, Rios E, et al. Risk-based fluconazole prophylaxis of *Candida* bloodstream infection in a medical intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(6):689–92.)
 72. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1999;37(5):1510–7.
 73. Glick M, Siegel MA. Viral and fungal infections of the oral cavity in immunocompetent patients. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13 (4): 817-31.
 74. Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, Pfaller MA, Ferguson JE, 2nd, Wenzel RP, et al. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis*; 22 (5): 1996;803-8.

ANEXO

CANDIDA SCORE ⁽⁶⁾

Puntuación para Candida (" <i>Candida score</i> ")	
	Puntos
Nutrición parenteral	1
Cirugía	1
Colonización multifocal por Candida*	1
Sepsis grave	2

* *dos o más aislamientos no contiguos de la misma o distinta especie*