



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

AISLAMIENTOS Y SUSCEPTIBILIDAD DE *CANDIDA* SPP. EN
HEMOCULTIVOS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”, DURANTE EL PERIODO DE ENERO
DEL 2011 A MARZO DEL 2013.
R-2013-3502-72

T E S I S

QUE PRESENTA:

DR. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ VÁZQUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:

INFECTOLOGIA

ASESORES:

DR. ALBERTO CHAPARRO SANCHEZ

QBP. ROSA MARÍA CERVANTES TOVAR



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

DOCTOR
ELFEGO BAUTISTA CORTES
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA CMN "LA RAZA"

DOCTOR
ALBERTO CHAPARRO SANCHEZ
INFECTOLOGIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA ADULTOS
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA CMN "LA RAZA"

QUIMICA BIOLOGA PARASITOLOGA
ROSA MARIA CERVANTES TOVAR
QUIMICO CLINICO JEFE DE SECCION DE MICOLOGIA
QUIMICO ADSCRITO AL SERVICIO DE LABORATORIO CLINICO
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA CMN "LA RAZA"



IMSS

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	2 NORTE	Unidad de Adscripción	CMN "LA RAZA" Hospital de Infectología		
Autor					
Apellido Paterno	VAZQUEZ	Materno	VAZQUEZ	Nombre	JOSE ALFREDO
Matricula	99387549	Especialidad	INFECTOLOGIA		
Fecha Grad.	28 de Febrero de 2014		No. de Registro	R-2013-3502-72	

Título de la tesis:

Aislamientos y susceptibilidad de *Candida* spp. en hemocultivos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", durante el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013.

Resumen:

Diversos estudios reportan a *C. albicans* como el microorganismo más frecuente asociado a fungemias y las cepas de *Candida no albicans* representan del 51 al 62% de los casos, de las cuales *C. parapsilosis* es la más frecuente (25.6% al 46.8%), seguida por *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. Se reporta resistencia a anfotericina B y flucitosina <0.5%, siendo más elevadas a fluconazol e itraconazol, encontrando como factores de riesgo la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), estancia hospitalaria prolongada, presencia de catéter venoso central (CVC), y la realización de procedimientos quirúrgicos. El objetivo fue identificar las especies de *Candida* más frecuentemente aisladas y la susceptibilidad a los antifúngicos en hemocultivos de pacientes internados del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza" (HICMNR), entre el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013. Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo. Se consultaron los registros de hemocultivos del servicio de Micología del HICMNR y los expedientes de aquellos con resultados positivos, obteniendo datos clínicos y epidemiológicos, especie aislada y patrón de susceptibilidad a anfotericina B, flucitosina, fluconazol y voriconazol. Encontramos en nuestra población que *Candida* spp., se aisló en una proporción de 50% de los hemocultivos positivos, y *Candida parapsilosis* la especie más frecuente (42.1%). Todos los aislamientos presentaron susceptibilidad completa a antifúngicos. De los factores de riesgo conocidos para candidemia se presentaron con más frecuencia el antecedente de CVC (94.7%), aplicación de antibióticos de amplio espectro (89.5%) y estancia en UCI (73.7%).

Palabras Clave:

- 1) *Candida* spp. 2) Susceptibilidad 3) Hemocultivo 4) Candidemia

Pags. 51 Ilus.: 20

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____
Tipo de Diseño: _____
Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

A mis padres Carmen y Mario, que me enseñaron todo lo que soy y me han dado todo su amor, gracias a ustedes he aprendido que la familia es primero.

A mis hermanos Guadalupe, Mario, Carmen, Francisco, Teresita y Michelle que siempre estuvieron ayudándome y esperando, soportando y tolerando, gracias a ustedes he llegado hasta aquí.

A mis sobrinos Viridiana, Farid, Francisco, Mary, Frida, Vanesa, Dana e Iñaki, todos me sorprenden día a día y llenan de orgullo. Susana, mi cuñada, no me olvido de ti, gracias por tu paciencia y amistad.

A mis amigos y compañeros Eduardo y Lourdes, chicos gracias por su apoyo y compañía todos estos años; Karla no tengo palabras para agradecerte pero seguro Violeta lo hará por mí; Marcia siempre ahí a tu manera; Alejandro que continuas siempre presente; Ángela que apareces en el momento justo; Dan que llegaste y me acompañaste en esas largas noches de estudio y espero sigas haciéndolo.

A mis maestros de la Infectología Dr. Chaparro, Dr. Schabib, Dr. Gaytan, Dra. Espinosa, Dr. Domínguez, Dr. León, Dr. Mateos, Dra. Torres, Dra. Miralrio, Dra. Vázquez, Dr. Ríos, Dr. Badager, Dr. Bautista que con sus enseñanzas y consejos han dejado una huella en mí. Realmente no tengo palabras para agradecer todo y a todas aquellas personas que han influido en mí

“Es muy común recordar que alguien nos debe agradecimiento,
Pero es más común no pensar en quienes les debemos nuestra propia gratitud”

Johann Wolfgang Goethe

INDICE

RESUMEN.....	1
MARCO TEORICO.....	3
ANTECEDENTES	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
JUSTIFICACION	21
PREGUNTA GENERAL	21
OBJETIVO GENERAL.....	21
HIPOTESIS	22
MATERIAL Y METODOS	22
VARIABLES.....	22
CRITERIOS DE SELECCION DEL ESTUDIO.....	26
METODOLOGIA.....	27
ANALISIS ESTADÍSTICO	28
RECURSOS	28
CONSIDERACIONES ETICAS	29
RESULTADOS	30
ANALISIS.....	41
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45
ANEXO 1 CRONOGRAMA	50
ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	51

RESUMEN

Aislamientos y susceptibilidad de *Candida* spp. en hemocultivos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”, durante el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013.

Residente: Dr. José Alfredo Vázquez Vázquez

Asesor: Dr. Alberto Chaparro Sánchez

Coasesor: QBP. Rosa María Cervantes Tovar

Antecedentes: Diversos estudios realizados en Europa reportan a *C. albicans* como el microorganismo más frecuente asociado a fungemias. Sin embargo en estos mismos estudios se reporta que las cepas de *Candida no albicans* representan del 51 al 62% de los casos, de las cuales *C. parapsilosis* es la más frecuente (25.6% al 46.8%), seguida por *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. En América Latina se encuentran reportes similares, donde los casos de *C. glabrata* son escasos. Los reportes internacionales mencionan resistencia a anfotericina B y flucitosina <0.5%. Mientras que para medicamentos azólicos se reportan resistencias a fluconazol e itraconazol, encontrando como factores de riesgo la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), estancia hospitalaria prolongada, presencia de catéter venoso central (CVC), y la realización de procedimientos quirúrgicos. En México, un estudio realizado en Tapachula, Chiapas, reportó hemocultivos positivos a *Candida tropicalis* sensible a fluconazol y resistente a flucitosina e itraconazol.

Objetivo: Identificar las especies de *Candida* más frecuentemente aisladas y la susceptibilidad a los antifúngicos en hemocultivos de pacientes internados del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” entre el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013.

Material y métodos: Estudio transversal de frecuencia, observacional, descriptivo, retrospectivo. Se consultaron los registros de hemocultivos del servicio de Micología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” (HICMNR), en el periodo comprendido de enero de 2011 a marzo de 2013, aquellos con resultados positivos se les revisó la especie reportada y de los expedientes clínicos se obtuvieron datos clínicos y epidemiológicos, se recabó el patrón de susceptibilidad a anfotericina B, flucitosina, fluconazol y voriconazol reportado en el resultado definitivo de laboratorio. Con los datos obtenidos se llenaron las hojas de recolección, y se realizó su análisis descriptivo.

Resultados: *Candida* spp., se aisló en una proporción de 50% de los hemocultivos positivos de pacientes con fungemia del HICMNR, siendo *Candida parapsilosis* la especie más frecuente (42.1%). Todos los aislamientos presentaron susceptibilidad completa a anfotericina B, flucitosina, fluconazol y voriconazol. De los factores de riesgo conocidos para candidemia se presentaron con más frecuencia el antecedente de CVC (94.7%), aplicación de antibióticos de amplio espectro (89.5%) y estancia en UCI (73.7%).

Conclusiones: El Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” presenta una elevada frecuencia de aislamiento de *Candida no albicans* susceptibles a antifúngicos. Para evitar la presencia de estas especies de *Candida* spp. se deberá valorar la presencia de factores conocidos para candidemia y modificarlos, para evitar complicaciones y disminuir la morbimortalidad.

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno:	Vázquez
Apellido materno:	Vázquez
Nombre	José Alfredo
Teléfono	5555718441
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera:	Infectología
No. de cuenta	098079960
2. Datos del asesor	
Apellido paterno:	Chaparro
Apellido materno:	Sánchez
Nombre (s)	Alberto
Apellido paterno:	Cervantes
Apellido materno:	Tovar
Nombre (s)	Rosa María
3. Datos de la tesis	
Título:	Aislamientos y susceptibilidad de <i>Candida</i> spp. en hemocultivos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”, durante el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013.
No. de páginas	51
Año:	2013

Aislamientos y susceptibilidad de *Candida* spp. en hemocultivos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”, durante el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013.

Residente: Dr. José Alfredo Vázquez Vázquez

Asesor: Dr. Alberto Chaparro Sánchez

Coasesor: QBP. Rosa María Cervantes Tovar

MARCO TEÓRICO.

La candidemia es la presencia de levaduras de *Candida* spp. en el torrente sanguíneo, de los cuales *Candida albicans* es la especie más comúnmente aislada. *Candida* es un microorganismo ubicuo con más de 200 especies descritas, siendo algunas, parte de la flora microbiológica y solamente el 10% son responsables de infecciones en el ser humano. Las manifestaciones más comunes de candidosis superficial son úlceras, estomatitis crónica aftosa, candidosis mucocutánea crónica y vulvovaginitis; usualmente son autolimitadas en pacientes no inmunocomprometidos y fácilmente tratables con medidas básicas de higiene y tratamiento local. Sin embargo, puede ser responsable de infecciones que ponen en peligro la vida, asociadas con un pronóstico comparable con el choque séptico con falla orgánica múltiple, aunque la candidosis es más común en pacientes inmunocomprometidos.¹

Datos de los últimos treinta años indican que la candidosis invasiva en enfermos críticos, no inmunocomprometidos está presentando un importante incremento.¹

MICROBIOLOGÍA.

Candida forma parte de la microbiota que habita en la piel humana, el tracto gastrointestinal (40 a 50%), genitourinario (0 a 10% en hombres y 5 a 30% en mujeres), así como del tracto respiratorio. Puede ser recuperado en el ambiente hospitalario, particularmente en superficies como mesas, aunque también se ha recuperado en equipos de venoclisis y otros objetos que rodean al paciente, aunque se considera que en todos estos casos se debe a contaminación fecal. *Candida albicans* es la especie más abundante y significativa de la microbiota en el humano.¹

La clasificación taxonómica del género es la siguiente:

Phylum – Deuteromycota

Clase – Blastomycetes

Orden – Cryptococcales

Familia – Cryptococcaceae

Género – *Candida*

Especie – *albicans*

glabrata

tropicalis

krusei

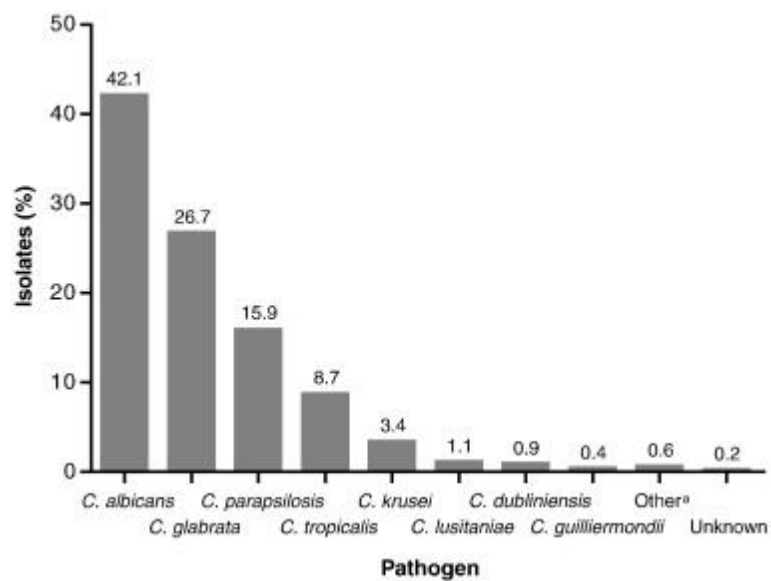
guilliermondii

parapsilosis

lusitaniae

dublinskiensis

Estas ocho especies son las asociadas a infecciones oportunistas en humanos en el 90% de los casos, pero se han aislado más de 17 especies diferentes en infecciones causadas por *Candida* (Gráfica 1).^{1,2}



Gráfica 1. Especies de *Candida* spp., más frecuentemente aisladas.

Características microbiológicas.

Macroscópicamente, las colonias de *Candida* spp. sobre el medio de agar dextrosa Sabouraud son limitadas, cremosas, de color blanco o coloreadas de amarillo y rara vez dan tonalidades rosas (*C. guilliermondii*). Dependiendo de la especie, su textura puede ser pastosa, suave, brillante o seca, arrugada y sin brillo; así como estar rodeadas por un margen filamentosos.³

Las características microscópicas muestran importantes variaciones relacionadas a la especie, sin embargo todas las especies producen blastoconidios, que puede ser redondeados o elongados de 2 a 10 μm ; así como pseudohifas largas, ramificadas o curvadas, con cúmulos de blastoconidios, con excepción de *C. glabrata*, que no produce hifas y solo se ha aislado en forma de levadura. Las hifas verdaderas y clamidosporas son producidas por las mismas colonias de *Candida*. Aunque son miembros del mismo género, las diversas especies presentan un grado de comportamiento único con respecto a su textura colonial, morfología microscópica en medio agar Tween 80 a 25°C, y la fermentación o asimilación en las pruebas bioquímicas, con las cuales se puede diferenciar entre las especies de *Candida* (Tabla 1).³

Tabla 1. Pruebas bioquímicas en *Candida* spp.

Especie	Resistencia al actidione	Reducción de tetrazolio	Ureasa	Utilización de KNO_2
<i>C. albicans</i>	+	-	-	-
<i>C. dubliniensis</i>	+	-	-	-
<i>C. famata</i>	-	+	-	-
<i>C. glabrata</i>	-	+	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	-	-
<i>C. krusei</i>	-	\pm	\pm	-
<i>C. parapsilosis</i>	-	+	-	-
<i>C. tropicalis</i>	-	+	-	-

Algunas especies como *C. albicans* y *C. dubliniensis* pueden presentar la formación de tubo germinativo de 5 a 15 μm de largo, al crecer en suero a 37°C en tres a tres horas y media. Sin embargo, con excepción de *C. glabrata*, todas las especies después de este tiempo pueden generar tubo germinativo.³

Mecanismos de resistencia.

La susceptibilidad de *Candida* spp. a agentes antifúngicos no es uniforme (Tabla 2). Se han observado varios mecanismos de resistencia en *Candida* spp. Las resistencias surgen de diferentes combinaciones sinérgicas de un número limitado de mecanismos moleculares, que incluyen cambios en la pared celular o en la membrana plasmática seguido de una absorción deficiente del medicamento; bombas de eflujo; sobreexpresión de los sitios blanco; mutaciones de los sitios blanco que disminuyen la habilidad de unión; activación de vías alternas que incrementan el metabolismo de los medicamentos; secuestro de los antifúngicos en organelos parecidos a vacuolas; o cambios cromosomales para incrementar el número de copias del gen requerido.^{1,4}

Tabla 2. Susceptibilidades de *Candida* spp. a varios antifúngicos.

Especie	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Ravuconazol	Caspofungina	Flucitosina	Anfotericina B liposomal
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S	S	S	S	S	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD a R	S	S	S	S	I a R	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S	S a R	S	S	S

S: Susceptible; R: Resistente; S-DD: Susceptibilidad Dosis Dependiente; I: Resistencia intermedia.

Cambios estructurales en el contenido de esteroides de la pared celular están asociados con la habilidad de algunas colonias de *Candida* para resistir polienos.⁵ La falta de ergosterol, reemplazado por formas más saturadas, resulta en una unión reducida de anfotericina B liposomal y nistatina a *Candida lusitaniae* y *Trichosporon beigeli*, pero esas colonias permanecen sensibles a azoles.⁶ *Candida krusei* es intrínsecamente resistente a algunos triazoles. *Candida glabrata* puede ser resistente a dosis usuales de triazoles, pero sensible a dosis altas.^{1,7-9}

En los estudios realizados en los 90s, la proporción de *C. albicans* resistente a triazoles se encontraba entre 0-0.5%; casi todos reportados en pacientes inmunocomprometidos expuestos previamente a dichos medicamentos.⁷

Estándares de pruebas de susceptibilidad.

Desde 1997 se dispone de una técnica de referencia para estudiar la sensibilidad *in vitro* de *Candida* spp. a los antifúngicos y de puntos de corte para interpretar la sensibilidad a fluconazol, itraconazol y flucitosina. El Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico de los Estados Unidos (NCCLS)⁸, estableció un subcomité para coordinar la estandarización de métodos de susceptibilidad por macrodilución y microdilución en caldo para *Candida* spp., cuya limitación más importante era la falta de cortes interpretativos para todos los medicamentos. El Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST)⁹, establece periódicamente los puntos de corte a los antifúngicos (Tabla 3), los cuales son importantes para identificar los factores de riesgo de infecciones por levaduras resistentes y para investigar la relevancia clínica de los tratamientos.

Tabla 3. Puntos de corte para Concentración Mínima Inhibitoria de *Candida* spp.

Agente antifúngico	Concentración Mínima Inhibitoria, puntos de corte (mg/L)												
	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida glabrata</i>		<i>Candida krusei</i>		<i>Candida parapsilosis</i>		<i>Candida tropicalis</i>		<i>Candida guilliermondii</i>		
	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	
Anfotericina B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	EI	EI
Andalifungina	0.03	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06	0.002	4	0.06	0.06	EI	EI	
Caspofungina	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	-	NE	NE	EI	EI	
Fluconazol	2	4	0.002	32	-	-	2	4	2	4	EI	EI	
Itraconazol	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	
Micafungina	0.016	0.016	0.03	0.3	EI	EI	0.002	2	EI	EI	EI	EI	
Posaconazol	0.06	0.06	EI	EI	EI	EI	0.06	0.06	0.06	0.06	EI	EI	
Voriconazol	0.12	0.12	EI	EI	EI	EI	0.12	0.12	0.12	0.12	EI	EI	

EI: Evidencia Insuficiente, NE: No Establecido por EUCAST, EP: En Preparación, -: Susceptibilidad no recomendada

Ambos estándares de susceptibilidad se basan en métodos de microdilución, pero difieren en términos como el tamaño de inóculo y concentración mínima inhibitoria (MIC); mientras que EUCAST proporciona puntos de corte específicos para especie, el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) los proporciona de forma más general y aplican para todas las especies de *Candida*. En Corea se realizó un estudio para comparar ambos puntos de corte, demostrando que los

métodos para determinar puntos de corte por EUCAST y CLSI tienen resultados altamente concordantes de susceptibilidad para fluconazol (98.6%) y voriconazol (96.9%) en 5 especies de *Candida*.¹⁰

Basados en la relación entre MIC, aislamientos sanguíneos y la respuesta clínica vista en el tratamiento de candidemias, Rex et al.,¹¹ introdujeron el concepto interpretativo de corte para susceptibilidad antifúngica que fue observada en la práctica clínica como susceptibilidad dosis dependiente (S-DD). El conocimiento de la epidemiología local puede permitir la restricción de pruebas de susceptibilidad para condiciones particulares. El tratamiento debe ser guiado por pruebas *in vitro* en fallas clínicas a pesar de un adecuado tratamiento, en casos de candidemia secundaria a especies no *albicans* con potencial de S-DD, o en los casos de profilaxis antifúngica previa.

EPIDEMIOLOGÍA.

Espectro clínico y definiciones.

Candida spp. produce un amplio espectro de enfermedades, algunas entidades son difíciles de caracterizar, y no hay un consenso para su definición en publicaciones. Para pacientes inmunocomprometidos se han determinado consensos por investigadores de diferentes grupos como el Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer y el Grupo de Estudio de Micosis del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos. Sin embargo, no existe una definición estricta para pacientes no inmunocomprometidos y críticamente enfermos.⁷

Pueden considerarse tres entidades distintas:

- Aislamiento de *Candida* spp. en sangre, en paciente con signos y síntomas asociados se considera candidemia comprobada;
- Candidemia sin signos clínicos en un paciente neutropénico o en la presencia de una enfermedad injerto contra huésped o en un paciente recibiendo esteroides es considerada candidemia probable;

- Cuando la invasión por *Candida* spp. es demostrada por cultivos o resultados histológicos de sitios normalmente estériles y no adyacentes, se confirma diseminación hematógena y se considera como candidosis diseminada comprobada.⁷

Estas definiciones son usadas en estudios multicéntricos, sin embargo son restrictivas y no pueden ser usadas en la práctica clínica diaria y no son válidas para pacientes no inmunocomprometidos.⁷

Aunque *Candida albicans* es responsable de la mayoría de las infecciones en el ser humano, características clínicas específicas han sido descritas en asociación con especies de *Candida* no *albicans*.²

Incidencias y tendencias.

La candidosis invasiva representa el 17% de las infecciones adquiridas en el hospital reportadas por el Estudio EPIC (European Study on the Prevalence of Nosocomial Infections in Critically Ill Patients, que incluyó 10,038 pacientes de 1,417 Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), de 17 países en 1992), mientras que la candidemia representó 10-20% de todas las infecciones causadas por *Candida* spp.¹²

En los últimos 20 años, se ha reportado una incidencia de fungemia por *Candida* entre 6.7 y 54 por 1000 admisiones a UCIs en Europa¹³. El estudio FUNGEMYCA¹⁴ realizado en España, reporta una incidencia de 92 casos por 1000 admisiones, mientras que otros estudios como el realizado por Gamba et al.,¹⁵ en Chile reportan 28 episodios por 1000 ingresos hospitalarios.

Las especies de *Candida* representan el cuarto organismo más común aislado en hemocultivos de pacientes que cursan con un choque séptico. Las tasas de candidemia varían de acuerdo a características de la población y tipo de institución considerada.¹⁶

Entre 1980 y 1990, la incidencia de infecciones fúngicas reportadas por 115 hospitales incrementó de 2.0 a 3.8 episodios por 1000 admisiones, con una estabilización posterior durante la década de los noventa en varios centros. En una serie de 294 casos entre 1989 y 2000, la candidemia tuvo una incidencia entre 0.21 y 0.56 por 10,000 días paciente con la mayor incidencia en 1993 y la menor en el 2000.¹⁷

Estos hallazgos confirman que infecciones severas por *Candida* spp. no pueden seguir siendo consideradas como infecciones raras restringidas a pacientes neutropénicos o inmunocomprometidos. Todos los pacientes son ahora considerados en riesgo, particularmente aquéllos con enfermedades severas subyacentes o enfermedades críticas que necesitan procedimientos diagnósticos y tratamientos agresivos.^{2,16}

Emergencia de cepas de Candida no albicans.

En la década de los 80s, se inició el uso de triazoles como profilaxis en neutropenia secundaria a quimioterapia, o para acondicionar pacientes antes del trasplante de médula ósea. Un metaanálisis de 38 estudios clínicos controlados y aleatorizados incluyendo 7000 pacientes mostró que la profilaxis reduce el uso de antifúngicos parenterales, la tasa de infecciones fúngicas superficiales e invasivas, así como la mortalidad relacionada a infecciones fúngicas. Estos efectos fueron más pronunciados en pacientes con enfermedades malignas y neutropenia prolongada, así como en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas.¹⁸

Se reportó en varios países, un incremento marcado en la proporción de aislamientos de *Candida no albicans* en sangre, siendo mayor del 50% en muchos centros oncológicos desde finales de los 80s, con un aumento del 20% de *C. glabrata* en UCI, siendo *C. parapsilosis* de las especies más relevantes.¹³

En un análisis de 491 episodios de candidemia del Centro Oncológico Anderson en Houston, Texas, USA, Abi-Said et al.,¹⁹ reportaron que la profilaxis con fluconazol fue altamente protectora contra infecciones con *C. tropicalis* y *C. albicans*, sin embargo causó un incremento de infecciones por *C. glabrata* y *C. krusei*, lo cual ha sido reproducido en otros estudios y seguimientos. En una serie de 355 autopsias en pacientes que murieron tras un trasplante de médula ósea entre 1990 y 1994, la incidencia de candidosis disminuyó de 27% en pacientes sin profilaxis a un 8% en aquellos que si utilizaron un fármaco profiláctico. Este decremento se asoció con una reducción importante de infecciones provocadas por *C. albicans* en ausencia de un aumento significativo de los relacionados con cepas no *albicans*.²⁰ Un evento similar se reportó en pacientes con infección por VIH que reciben profilaxis con azoles para prevenir la candidosis esofágica.²

Durante la década de los 90s se establecieron programas internacionales de vigilancia para brindar mayor información epidemiológica sobre la distribución de especies de *Candida* spp. en aislamientos sanguíneos. A pesar de variaciones geográficas y demográficas importantes, *C. albicans* se mantuvo como la cepa predominante en la mayoría de los países. La proporción de cepas sin alto potencial infeccioso o resistencia intrínseca a los triazoles compuestos, representan más del 80% de todas las cepas de *Candida* aisladas en la mayoría de las UCIs. La proporción de *C. albicans* resistente a triazoles se mantiene extremadamente baja en diversos estudios (<1%) y fue casi exclusivamente reportado en pacientes previamente expuestos a azoles. Esta información es contrastante con tendencias reportadas en pacientes inmunocomprometidos.^{7,16}

Datos obtenidos de múltiples estudios terapéuticos que incluyen más de 100 episodios de candidemia, mostraron incidencias del 5 al 25% en pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos, con grandes variaciones en la distribución de las cepas de *Candida* spp. En estas series, la proporción de *C. albicans* disminuyó progresivamente con el tiempo, pero se mantuvo cerca del 50%. La proporción de *C. krusei* resistente intrínsecamente a varios compuestos de triazoles se mantuvo menor al 3% en la mayoría de la series.^{7,21}

Estos datos sugieren fuertemente que la profilaxis antifúngica en pacientes críticamente enfermos no inmunocomprometidos, puede ser considerada en grupos selectos donde se espera que la incidencia de infecciones por *Candida* spp. sea mayor al 10%. Este enfoque puede ayudar a limitar la cantidad de antifúngicos que son usados para la profilaxis, y retrasar la aparición de infecciones provocadas por cepas de *Candida* no *albicans* en pacientes inmunocomprometidos.^{7,16}

FISIOPATOLOGÍA.

Candida spp. es parte de la flora endógena normal; el transporte temporal o permanente en el tracto gastrointestinal está documentado entre el 40-50% de los seres humanos. La colonización superficial mucocutánea es rara bajo condiciones normales; sin embargo, es un prerrequisito para el desarrollo de candidosis, generándose por cambios en la ecología de la flora endógena, promoviendo una sobrepoblación en las superficies de la mucosa y la piel. *Candida* spp. también puede trasladarse a través de la barrera intestinal sobre todo cuando la integridad de la barrera se rompe. La exposición

continúa a los factores de riesgo es responsable de la invasión y diseminación hematológica secundaria.^{1,7}

La transmisión exógena de *Candida* spp. ha sido reportada en seres humanos, inoculando grandes cantidades de levaduras de manera directa al torrente sanguíneo, por ejemplo vía cateterismo¹. Sin embargo, estudios diseñados cuidadosamente usando cepas genotipadas de *Candida* spp. confirman que la colonización endógena es la responsable de las más severas candidosis. Tanto la colonización exógena y endógena pueden coexistir en el ámbito clínico. Cultivos de vigilancia realizados en un periodo de 18 meses en 13 UCIs, demostraron que las heces de 312 de 910 adultos (34%) y 286 de 957 niños (30%) fueron colonizadas por *Candida* spp. durante la estancia en UCI. Durante el mismo periodo, *Candida* spp. fue cultivado en las manos del 33% y 29% del personal de UCI de adultos y pediátrico, respectivamente. Un análisis más detallado de la epidemiología que incluye tipificación molecular de la cepa, estableció que puede ocurrir la transmisión cruzada.⁷

Se tienen que considerar tres factores para que *Candida* pase de un estado comensal a parasitario: 1) Los factores de virulencia de la levadura, que le dan la capacidad de adhesión y su poder de crecimiento; 2) La influencia de otros microorganismos sobre la población de *Candida*; y 3) Factores de riesgo o predisponentes del huésped, incluyendo las alteraciones de la barrera fisiológica, alteraciones hormonales y de la respuesta inmune.²²

Factores de virulencia.

Candida spp. posee la habilidad de producir factores de virulencia que incrementan su capacidad para colonizar mucosas y superficies sintéticas, así como para invadir tejidos por disrupción de membranas celulares del huésped.²²

1. Adaptación del pH.

Candida spp. tiene la habilidad de adaptarse a diversos medios debido a los genes *phr1* y *phr2*, los cuales se inactivan o activan dependiendo del pH en que se encuentre la levadura; así, el primero se activa con pH neutro o ligeramente básico, como en la sangre, y se inactiva en medio ácido; el segundo se activa en medio ácido como en la mucosa vaginal.²¹

2. Adhesinas.

Influyen en la adhesión de la levadura, están bien estudiadas en *C. albicans* y *C. glabrata*. Las más importantes son las mananas y, por parte de las células del huésped, las manoproteínas de superficie tipo lectina, las cuales están reguladas por genes específicos como: *als1p*, *als5p*, *hwp-1p*, *int1p*, *mnt1p*, entre otros.^{21,23}

3. Enzimas.

Se han reportado como factores de virulencia en las diferentes especies de *Candida* spp., las más importantes son: queratinasa, peptidasa, hemolisinas, proteasas e hialorunidasas. La aspartil proteinasa secretora, fosfolipasas y lipasas, son específicas de la especie y representan la mayoría de las proteínas secretadas que actúan como factores de virulencia en células huésped y modelos animales de candidosis.²¹

4. Transición morfológica.

Se refiere a la capacidad de cambiar morfológicamente de blastoconidio a pseudohifa o hifa, ocasionado por condiciones ambientales y se considera uno de los factores de patogenicidad más significativos, haciendo que las levaduras se comporten como hongos dimórficos; las formas de pseudofilamentos y filamentos son las que indican infección. Este proceso tiene excepción en *C. glabrata*, que no sufre cambios morfológicos, por lo que se considera una levadura monomórfica. Las hifas pueden penetrar tejidos más rápidamente que las levaduras, pero ambas formas pueden invadir los tejidos.²¹

5. Cambio fenotípico.

Este término se entiende como la capacidad de las levaduras de hacer grandes cambios fenotípicos, como son diferencias en la macromorfología colonial y cambios en la antigenicidad, como aumento o disminución en la producción de enzimas y toxinas. Es un mecanismo de defensa frente a las células que la atacan y los medios que soporta. El incremento en la secreción de enzimas proteolíticas y la formación de hifas se asocia con este fenómeno.^{7,21}

Aislamientos de *C. albicans* de infecciones activas muestran una mayor prevalencia de cambios fenotípicos que aquéllos aislados con comensalismo. Algunas características de resistencia a azoles pueden estar relacionadas a estos cambios fenotípicos.^{7,21}

6. Formación de biopelículas.

Es una propiedad de patogenicidad presente en diversos agentes, y se trata de una comunidad de microorganismos de una o múltiples especies bien organizados, adheridos a una superficie y que permanecen unidos con fuerza por sustancias poliméricas secretadas por ellos mismos.^{21,23}

La formación de biopelículas se desarrolla en cuatro etapas: adherencia, formación inicial, maduración (formación de matriz extracelular) y dispersión celular. Las primeras 3 etapas de formación han sido estudiadas a detalle, mientras que la dispersión celular aun está en estudio, considerando que puede desencadenarse por cambios en la concentración de carbono de las superficies o condiciones de crecimiento, sin conocer a fondo sobre su regulación genética. Le proporciona a los microorganismos alta capacidad defensiva, persistencia y mayor resistencia a antifúngicos; sin embargo en estudios recientes, se demostró que algunas cepas de *Candida albicans* formadoras de biopelícula fueron susceptibles a caspofungina y fluconazol en diferentes momentos durante la formación de la biopelícula, así como asociado a los genes *als1* y *als3*.^{21,23}

C. albicans y *C. parapsilosis* son las dos especies con mayor capacidad para formar estas biopelículas. Este fenómeno se ha estudiado en la mucosa oral, vaginal y catéteres; se ha calculado que en promedio 50% de las infecciones tienen origen en una biopelícula de catéteres colonizados.

^{21,23}

Factores de riesgo.

En algunos pacientes la puerta de entrada de *Candida* spp. puede ser exógena y estar localizada en los dispositivos intravasculares, facilitándose por el uso frecuente, la nutrición parenteral, y el potencial de contaminación de esta levadura; mientras que en otros pacientes la infección es de origen endógena, debido a factores como enfermedades subyacentes, por ejemplo peritonitis o disminución de la actividad intestinal, así como alteraciones de las mucosas o neutropenia prolongada debido a tratamientos antineoplásicos más agresivos; o cirugías y técnicas de instrumentación aún más agresivas, y el uso de antibióticos de amplio espectro, que pueden ser la causa de la candidemia.^{1,7,24} Al Soub y Estinoso²⁵, en una serie de 37 casos de candidemia, realizada en Qatar

encontraron que el 86% de los pacientes presentaron 3 o más factores de riesgo asociados al momento del diagnóstico de candidemia.

1. Colonización.

La colonización por *Candida* spp. es el mayor factor de riesgo. Varios elementos apoyan la colonización por *Candida* como un prerrequisito para una subsecuente infección.¹ Solomkin et al.,²⁶ demostró a principios de la década de los 80s, una diseminación desde la cavidad abdominal a otras partes del cuerpo. Un incremento del crecimiento de *Candida* spp. en muestras obtenidas de la cavidad peritoneal, puede predecir infecciones subsecuentes. Las altas cantidades de *Candida* spp. en las heces de pacientes con cáncer y en neonatos con bajo peso al nacer son un factor de riesgo significativo para candidemia. La colonización de múltiples sitios es un factor de riesgo independiente para una infección invasiva.²¹

Usando una delimitación genética intraespecies, se demostró el transporte de *Candida* spp. de un paciente a otro y se observó que una colonización precede a una infección en pacientes quirúrgicos. Otros autores confirman esta investigación en pacientes neutropénicos y no neutropénicos: la colonización o infección superficial por una cepa de *Candida* spp. generalmente precede a infecciones invasivas o del torrente sanguíneo.⁷

Es difícil distinguir una colonización por *Candida* spp. con una infección invasiva en pacientes en estado crítico. Sólo del 5-15% de los pacientes hospitalizados están ya colonizados a su ingreso, esta proporción se incrementa con el tiempo y la exposición a factores de riesgo. En consecuencia, del 50 a 86% de los pacientes en estado crítico pueden ser colonizados por *Candida* spp. durante una estancia prolongada en la UCI. Sin embargo, sólo del 5 al 30% desarrollarán una candidosis severa.⁷

El significado clínico de cultivos positivos a *Candida* es difícil de evaluar. Algunos autores sugieren que en caso de una suposición clínica, la colonización de más de dos partes del cuerpo es suficiente para predecir una candidosis y esta requiere el inicio de un tratamiento antifúngico. No obstante, esta estrategia jamás ha sido probada en un estudio prospectivo, y la sensibilidad y especificidad de tales investigaciones puede ser menor.²¹

2. Antibióticos.

La exposición previa o actual a antibióticos es un fuerte factor de riesgo para candidosis. En un

estudio de Wey et al.,²⁷ el número de antibióticos diferentes fue el factor más significativo. En un estudio hecho por Fraser et al.,²⁸ el 94% de los pacientes con candidemia tuvieron una exposición previa a antibióticos, donde el 61% habían sido tratados con más de 4 agentes diferentes. Sota et al.,²⁹ del Grupo para el Estudio de la Infección Nosocomial (GEIH) en España, encontró como uno de los factores predisponentes más importantes la administración de antibióticos en las 48h previas. Aunque potencialmente asociado con cualquier agente, la presión de selección parece ser más pronunciada para los betalactámicos, cefalosporinas, vancomicina y fármacos con actividad antianaeróbica. En cuanto más amplio sea el espectro del antibiótico utilizado y mayor la duración a su exposición, más alto será el riesgo de candidemia.^{1,16}

3. *Neutropenia.*

Los neutrófilos son un componente esencial en la respuesta inmunológica del huésped contra la mayoría de los hongos, y en diversos estudios se ha identificado a la neutropenia, definida como una cuenta total de neutrófilos menor a 500 células/ μ L, como uno de los principales factores de riesgo para candidosis invasiva.^{1,7,21}

4. *Accesos Vasculares.*

A menudo son necesarios múltiples dispositivos intravasculares en pacientes en estado crítico, relacionándose con candidemia en una proporción entre 25 y 80%. En varios estudios, la nutrición parenteral se asoció con un riesgo significativamente mayor de candidemias, en particular durante brotes.^{1,7,29}

5. *Otros.*

Otros factores de riesgo para infección por *Candida* spp. incluyen procedimientos quirúrgicos, falla renal, uso de esteroides y bloqueadores de los receptores 2 de histamina, una puntuación elevada de severidad de enfermedad, y estancia prolongada en una UCI.^{1,7}

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS.

Las manifestaciones clínicas tempranas son inespecíficas e idénticas a aquellas que se presentan en sepsis. Los signos clínicos y síntomas no son lo suficientemente específicos, a excepción de la endoftalmitis por *Candida* spp. que es un signo específico, pero poco frecuente

durante la candidemia, con una incidencia de 3.7 a 25% en series prospectivas. Debe sospecharse candidemia en todo paciente con factores de riesgo o inmunodeprimido cuya fiebre no remita a pesar de la terapia antibacteriana.^{7,22}

El diagnóstico de candidosis severa sigue siendo un reto; hemocultivos y otros cultivos de sitios normalmente estériles no son específicos y pueden llegar a ser positivos sólo en fases tardías del curso de la infección, pudiendo detectar entre el 40% al 60% de los casos. Sin embargo sigue siendo la mejor técnica para el diagnóstico de candidemia^{29,30}. El aislamiento en dos focos de la misma especie de *Candida* también es significativo.^{1,7,30}

La determinación de mananas, puede realizarse en suero y otros fluidos mediante el método de ensayo por inmuoabsorción ligado a enzimas (ELISA), se considera una prueba de baja sensibilidad (40-70%), mientras que otras técnicas como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y amplificación aleatoria de ADN polimórfico (RAPD), son en la actualidad más útiles para la identificación de las diversas especies de *Candida*, con una sensibilidad y especificidad mayor al 90% y se recomiendan sobre todo en infecciones severas como candidemias.²²

La capacidad para explorar la expresión genética por técnicas de microensayos permite detectar tempranamente perfiles de cepas de *Candida* spp., así como su susceptibilidad a medicamentos. En general, el diagnóstico de candidemia es realizado en el curso tardío de una infección tórpida o como hallazgo de una autopsia. Una revisión de 8124 autopsias, representó el 75% de todas las muertes en un periodo de 15 años en un hospital universitario de Alemania y mostró que solamente 22% de 272 infecciones fúngicas invasivas se sospecharon o documentaron antes de la defunción³¹. Este hallazgo puede explicar la alta mortalidad persistente a pesar de la disponibilidad de nuevos agentes antifúngicos e ilustra lo problemático del diagnóstico de la enfermedad.

Índice de colonización.

En una cohorte prospectiva de pacientes quirúrgicos en estado crítico, se estudió el grado de colonización usando un índice específico y una herramienta de poder epidemiológico, para identificar el origen de la colonización³². El grado de colonización se estableció como la tasa del número de sitios corporales colonizados con cepas genótipicamente idénticas de *Candida* spp. sobre el número total de

sitios probados³³. El promedio de índice de colonización de *Candida* difiere significativamente entre pacientes colonizados e infectados (0.47 vs 0.70, $p < 0.01$); un umbral de 0.5 o más identifica correctamente pacientes infectados. Todos los pacientes que desarrollan una infección alcanzan este umbral antes de mostrar manifestaciones de la misma. Se alcanzó el valor umbral antes de documentar candidosis.

El valor pronóstico de este índice nunca se probó en un estudio clínico prospectivo. Fue usado por Dubau et al., en 89 de 669 pacientes que permanecieron por más de 7 días en una UCI postquirúrgicos, o en quienes la proteína C fue mayor de 100mg/mL³⁴. De 35 pacientes tratados empíricamente con antifúngicos después de alcanzar el umbral de 0.5, solamente uno desarrolló candidosis y el grado de colonización disminuyó rápidamente en los 34 restantes. Estos resultados preliminares sugieren que esta estrategia puede potencialmente mejorar el pronóstico de pacientes en riesgo y evitar exposición innecesaria a antifúngicos en una gran proporción de pacientes críticos.

En un estudio de candiduria de 15 UCI francesas, se reportó una correlación entre cultivos urinarios cuantitativos por arriba de 10^4 UFC/mL y un índice de colonización de 0.5 o más. De acuerdo a estos datos, el valor de una estrategia de diagnóstico simplificado basada en la cuantificación periódica de una posible candiduria puede ser probado prospectivamente.³⁵

IMPACTO DE LA CANDIDOSIS.

Candidemia es la única candidosis severa para la cual el impacto preciso ha sido establecido. Globalmente, la tasa de mortalidad cruda es superior al 50% en la mayoría de las series sin disminución en el tiempo. Existen variaciones en esta tasa, reflejando la severidad de enfermedades subyacentes⁷. En Europa, se ha reportado una mortalidad de 33.9-61.8% en los últimos 20 años, mientras que el grupo del proyecto AURORA reporta una mortalidad de 40.2%.¹³

A principios de los 80s, Miller y Wenzel³⁶ sugirieron que el desarrollo de candidemia predice la muerte. En un estudio de 1745 episodios de infecciones nosocomiales del flujo sanguíneo, la candidemia se asoció con la mayor tasa de mortalidad y muerte predicha³⁷. La mortalidad atribuida a candidemia, definida como la proporción de muertes directamente relacionadas a la infección, puede ser determinada por la comparación de la tasa de mortalidad entre pacientes con candidemia y sin

ella, sin embargo, esto puede sobreestimar la mortalidad.

La tasa de mortalidad es diferente de acuerdo al tipo de *Candida* spp. Lark et al.,³⁸ encontró una tasa de mortalidad del 67% en general. Las infecciones secundarias a *C. krusei* o *C. glabrata* han reportado mayor mortalidad que aquellas candidemias causadas por cepas susceptibles a triazoles; mientras que las candidemias por *C. parapsilosis* han sido asociadas con menor mortalidad.⁷

Los factores más relevantes asociados a muerte durante candidemia son la adquisición nosocomial, edad superior a 65 años, presencia de choque séptico de origen urinario o pulmonar, coagulación intravascular diseminada, enfermedad grave de base, tratamiento antibiótico inapropiado y estancia en la UCI¹⁵. Entre los parámetros modificables, la ausencia de tratamiento antifúngico y persistencia del catéter central son un predictor independiente de muerte por candidemia. Similarmente, la persistencia de hemocultivos positivos por tiempo prolongado predice mortalidad.³⁸

En pacientes críticos, Leleu et al.,³⁹ reportó una estancia prolongada de 8 a 30 días en aquéllos que sobrevivieron a candidemia, mientras que la necesidad de soporte mecánico ventilatorio se prolongó más de 10 días.²⁷ La candidemia está asociada con una alta morbimortalidad, y con el uso significativo de recursos como ventilación mecánica, estancia en UCI, mayor uso de medicamentos. La prevención de la candidosis mejora la sobrevida de los pacientes en estado crítico.

ANTECEDENTES.

Diversos estudios realizados en Europa reportan a *C. albicans* como el microorganismo más frecuente asociado a fungemias, encontrándose entre el 35% al 87.6% de los casos. Sin embargo, en estos mismos estudios se reporta que las cepas de *Candida no albicans* representan del 51 al 62% de los casos, de las cuales *C. parapsilosis* es la más frecuente entre el 25.6% al 46.8%, seguida por *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. Otro microorganismo comúnmente aislado es *C. neoformans*, pero este último tiende a ser en menos del 10%.^{13,14,16,24,29,30,41}

En América Latina se encuentran reportes similares, con *C. albicans* representando 26.5 al 44.7%, seguido por *C. parapsilosis* entre el 13.6 al 32.6%, y *C. tropicalis* entre 13.6 al 24%, los casos de *C. glabrata* son escasos y son poco reportados, siendo más frecuente *C. neoformans*.⁴²⁻⁴⁵ El reporte realizado por Al Soub et al., en Qatar, menciona 56.8% de aislamientos de *C. albicans*, 13.5 de *C. tropicalis* y 8.1% de *C. parapsilosis*.²⁵

Respecto a la susceptibilidad, todos los reportes internacionales mencionan resistencia a anfotericina B y flucitosina <0.5%, con MIC's elevados. Mientras que para medicamentos azólicos las resistencias más altas y frecuentes fueron para fluconazol entre el 5.4 hasta el 17% y a itraconazol entre 3.4 y 25%, ajustado a la resistencia intrínseca de algunas cepas de *Candida* spp.^{13,14,16,24,30,40,42,44,45}

De los factores de riesgo, la estancia en la UCI, estancia hospitalaria prolongada, presencia de catéter venoso central (CVC) y la realización de procedimientos quirúrgicos, fueron los más frecuentemente encontrados.^{13,14,24,29,30,43,44}

En México, un estudio realizado en Tapachula, Chiapas, de 19 microorganismos aislados en hemocultivos, 5 (11%) fueron positivos a *Candida tropicalis* sensible a fluconazol y resistente a flucitosina e itraconazol, sin reportar otro hallazgo más representativo.⁴⁶

Con los datos antes expuestos se puede concluir que la emergencia en hemocultivos de cepas de *Candida no albicans* ha ido en aumento en los últimos años, y recientemente se reportan casos de cepas menos comunes como *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, entre otras.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Para la epidemiología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” (HICMNR), es importante conocer la frecuencia de *Candida spp.* en hemocultivos, definir la especie más frecuente y la susceptibilidad a los agentes antifúngicos más usados. *Candida spp.* es el principal hongo causante de fungemias a nivel hospitalario, existen diferencias importantes en la epidemiología de candidemias de acuerdo a la región geográfica y en cada centro hospitalario, predominando *Candida albicans*; este padecimiento representa un serio problema intrahospitalario ya que la presencia de especies de *Candida* no *albicans* resistentes a antifúngicos se asocia a estancias hospitalarias prolongadas y altos costos en la atención médica, así como una mortalidad mayor del 50%.

JUSTIFICACIÓN.

El conocer las especies de *Candida spp.* más frecuentemente aisladas en hemocultivos así como la susceptibilidad, nos ayudará a establecer el mejor tratamiento antifúngico y evitar el desarrollo de resistencias de aquellas especies susceptibles a azólicos. Además de tener en cuenta la existencia de aquellas especies con resistencia intrínseca a dichos medicamentos, el contar con este conocimiento disminuirá la mortalidad secundaria a candidemias, la estancia hospitalaria, complicaciones secundarias al proceso infeccioso y a antifúngicos como anfotericina, así como costos de atención en el HICMNR.

PREGUNTA GENERAL.

¿Cuáles son las especies de *Candida* más frecuentemente aisladas y la susceptibilidad a los antifúngicos en hemocultivos de pacientes internados del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” entre el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013?

OBJETIVO GENERAL.

Identificar las especies de *Candida* más frecuentemente aisladas y la susceptibilidad a los antifúngicos en hemocultivos de pacientes internados del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” entre el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013.

HIPÓTESIS.

La frecuencia encontrada para *Candida albicans* será mayor a la frecuencia de otras especies de *Candida no albicans*, así como su susceptibilidad a los diferentes antifúngicos en aislamientos de hemocultivos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DE ESTUDIO.

- Por la captación de los datos en el tiempo: retrospectivo.
- Por la comparación de variables entre grupos: descriptivo.
- Por la dirección del análisis: efecto a causa.
- Por la medición de las variables: transversal.
- Por la manipulación de la variable: observacional.
- Diseño del estudio: **Estudio transversal de frecuencia.**

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes atendidos en el HICMNR con hemocultivos positivos a *Candida* spp. y reporte de susceptibilidad a los diferentes antifúngicos usados, durante el periodo de enero de 2011 a marzo de 2013.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Por ser un estudio de frecuencia no se requiere un cálculo de tamaño de muestra.

VARIABLES.

1. Independiente.

a) Presencia de factores de riesgo asociados a candidemia.

Definición conceptual: Factores predisponentes para el desarrollo de candidemia, como son estancia hospitalaria prolongada, estancia en UCI, enfermedad de base como diabetes, oncológicas, o VIH,

presencia de CVC, uso de nutrición parenteral, necesidad de antibiótico terapia y/o antifúngicos, o profilaxis con fluconazol.

Definición operativa: presencia de uno o más factores de riesgo para desarrollo de candidemia, descritos en los expedientes clínicos de los pacientes.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1. Si; 2. No.

2. Dependiente.

a) Candidemia.

Definición conceptual: aislamiento de *Candida* spp. en sangre de pacientes con o sin signos y síntomas asociados.

Definición operativa: aislamiento de *Candida* spp. en hemocultivos de pacientes con o sin signos y síntomas asociados.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1. Si; 2. No.

3. Subrogadas de la variable independiente.

a) Edad.

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde que nació.

Definición operativa: Edad en años consignada en el expediente.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: números arábigos.

b) Sexo.

Definición conceptual: Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer.

Definición operativa: Sexo consignado en el expediente.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1. Femenino; 2. Masculino.

c) Servicio médico.

Definición conceptual: Servicio médico en el cual fue valorado y recibió tratamiento y vigilancia el paciente durante su estancia en nuestra Unidad, pudiendo ser de Infectología Adultos, Pediatría o Neumología.

Definición operativa: Servicio médico adscrito al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”, donde recibió atención médica el paciente y está consignado en el expediente.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Unidad de variable: 1. Infectología Adultos; 2. Infectología Pediatría; 3. Neumología.

d) Tiempo de hospitalización.

Definición conceptual: Tiempo durante el cual el paciente permaneció hospitalizado recibiendo atención médica.

Definición operativa: Periodo de tiempo, expresado en días, durante el cual el paciente permaneció en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: números arábigos.

e) Estancia en UCI.

Definición conceptual: Necesidad de atención medica en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Definición operativa: Necesidad del paciente de ser atendido en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1. Si, 2. No.

f) Tiempo de estancia en UCI.

Definición conceptual: Tiempo durante el cual el paciente permaneció en la Unidad de Cuidados Intensivos para su atención médica.

Definición operativa: Periodo de tiempo expresado en días, durante el cual el paciente permaneció en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: números arábigos.

g) Enfermedad de base.

Definición conceptual: Presencia de una enfermedad de base, causante de inmunosupresión.

Definición operativa: Presencia de enfermedad de base como Diabetes mellitus tipo 2, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana o alguna neoplasia, las cuales puedan causar inmunosupresión cualitativa o cuantitativa en el paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Unidad de variable: 1. Infección por VIH, 2. Diabetes mellitus tipo 2, 3. Enfermedad hemato oncológica, 4. Neoplasia no hematológica, 5. Otras.

h) Catéter venoso central.

Definición conceptual: Presencia de un catéter biocompatible en el espacio intravascular central, con el fin de administrar soluciones, medicamentos, nutrición parenteral, entre otros durante la atención medica.

Definición operativa: Presencia de CVC colocado durante la estancia del paciente en HICMNR y consignado en el expediente.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1. Si; 2. No.

i) Antibiótico terapia.

Definición conceptual: Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintéticamente capaz de impedir el crecimiento de bacterias o causar su muerte.

Definición operativa: Uso de tratamiento antibiótico con antibióticos de amplio espectro, durante la estancia en el HICMNR, consignado en el expediente.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1. Si; 2. No.

j) Nutrición parenteral.

Definición conceptual: Sustancia suministrada por vía intravenosa que aporta energía y elementos básicos esenciales para la nutrición de pacientes que no pueden nutrirse por vía enteral.

Definición operativa: Uso de nutrición parenteral durante la estancia del paciente en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”, consignado en el expediente.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1. Si; 2. No.

k) Profilaxis o tratamiento con fluconazol.

Definición conceptual: Uso de fluconazol como profilaxis en pacientes con inmunosupresión primaria o secundaria, o como tratamiento para micosis localizadas.

Definición operativa: Uso de fluconazol para profilaxis de micosis sistémicas o tratamiento de micosis localizadas durante los 50 días previos al aislamiento micótico en sangre consignado en el expediente,.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1. Si; 2. No.

CRITERIOS PARA EL ESTUDIO.

Inclusión.

- Ambos géneros.
- De 0 a 90 años.
- Hemocultivos positivos con aislamiento de *Candida* spp. reportados en el laboratorio de Micología del Hospital de Infectología.
- Con resultado de susceptibilidad a antimicóticos.

Exclusión.

- Pacientes sin expediente clínico.
- Hemocultivos positivos de pacientes atendidos en otras Unidades diferentes al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza".

Eliminación.

- Segundos hemocultivos positivos del mismo paciente, con la misma cepa de *Candida* spp. aislada.

METODOLOGÍA.

Se revisaron las libretas de registro de hemocultivos del servicio de Micología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” entre el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013.

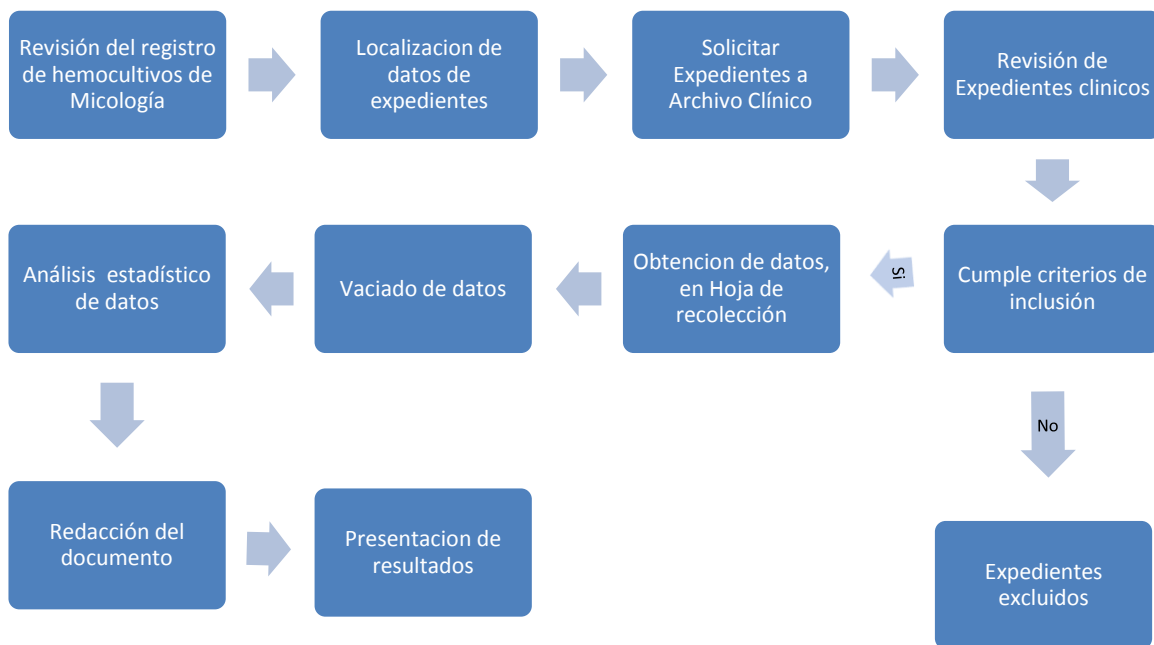
Las muestras fueron tomadas de hemocultivo periférico y/o central con técnica aséptica y transportadas en tubos estériles sellados al vacío, con K2 EDTA (BD Vacutainer, New Jersey, E.U.).

Todas las muestras fueron procesadas de la siguiente manera: centrifugar 2500 revoluciones por minuto por 10 minutos. El sedimento y la línea blanca fueron sembradas en medios inclinados de Sabouraud (BD, New Jersey, E.U.), Mycosel (BD, New Jersey, E.U.) y CAN2 (Biomerieux, Lyon, Francia); y se incubaron a 30°C por 4 semanas.

Los cultivos positivos se identificaron por morfología colonial y microscópica en el caso de hongos filamentosos y por bioquímica en caso de hongos levaduriformes mediante el uso de equipos automatizados con tarjetas YST y AST-YS01, respectivamente (VITEK 2 Biomerieux, Lyon, Francia).

La sensibilidad valorada en la tarjeta AST-YS01 determina sensibilidad a anfotericina B (AB), fluconazol (FLU), flucitosina (FCT) y voriconazol (VRC). Se realizaron pruebas de control de calidad para la identificación y sensibilidad con cepas de *Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida krusei* ATCC 6258.

Una vez identificados los pacientes con hemocultivos positivos con aislamiento de *Candida* spp., se solicitó su expediente clínico al Archivo Clínico del hospital para revisión. Se obtuvieron los datos de aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se llenó la hoja de recolección de datos que incluye el sexo y edad del paciente, servicio de atención y estancia hospitalaria, estancia en UCI, antecedente de procedimiento quirúrgico, uso de catéter venoso central y nutrición parenteral, antibióticos usados, dosis y tiempo de uso, uso de fluconazol y tiempo de uso, aislamiento micológico y susceptibilidad a antifúngicos y posteriormente se vaciaron a una base de datos electrónica.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias, mínimas, máximas y medias, con el programa SPSS Statistics versión 21.0.

RECURSOS.

Humanos.

- Residente de Infectología.
- Médico adscrito al servicio de Infectología Adultos del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional “La Raza”.
- Personal de Laboratorio del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional “La Raza”.

Materiales.

- Computadora con paquetería Office y base de datos SPSS.
- Hojas blancas.
- Fotocopias.
- Impresora.
- Lápices, plumas.

Económicos.

- Propios de la unidad sin requerir financiamiento externo.
- El hospital cuenta con los recursos necesarios para la toma y procesamiento de las muestras.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El protocolo se apega a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki, y no viola los derechos de los pacientes. El protocolo será presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente.

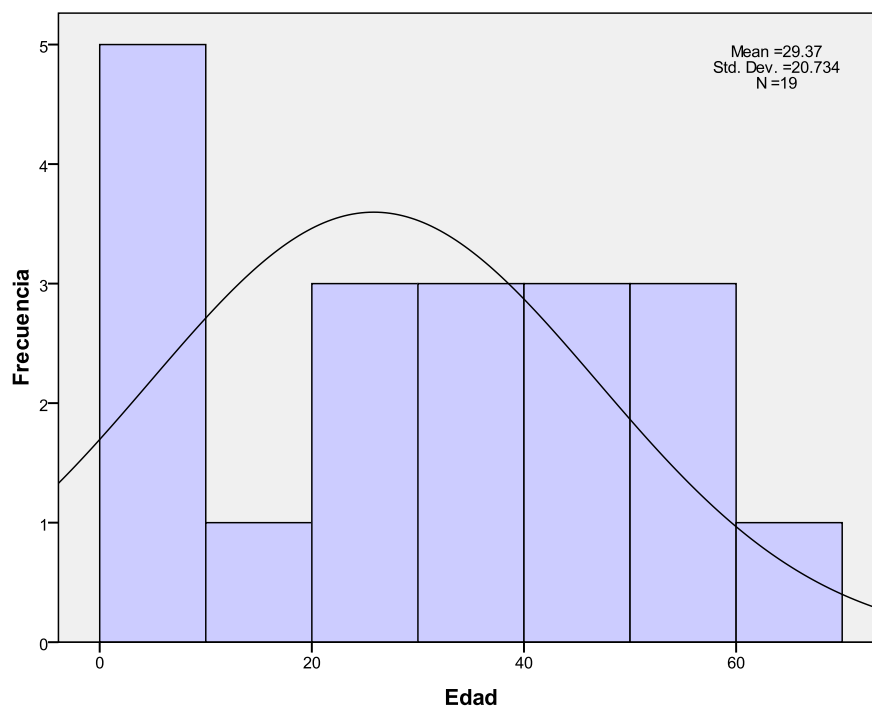
Por ser un estudio retrolectivo donde no se aplicará ninguna maniobra de intervención, no requiere de una carta de consentimiento informado. Para recabar la información se elaboró una hoja de recolección de datos (Anexo 1), que se validó previamente. Esta información es confidencial y sólo tienen acceso a ella el médico asesor y el residente de Infectología.

RESULTADOS

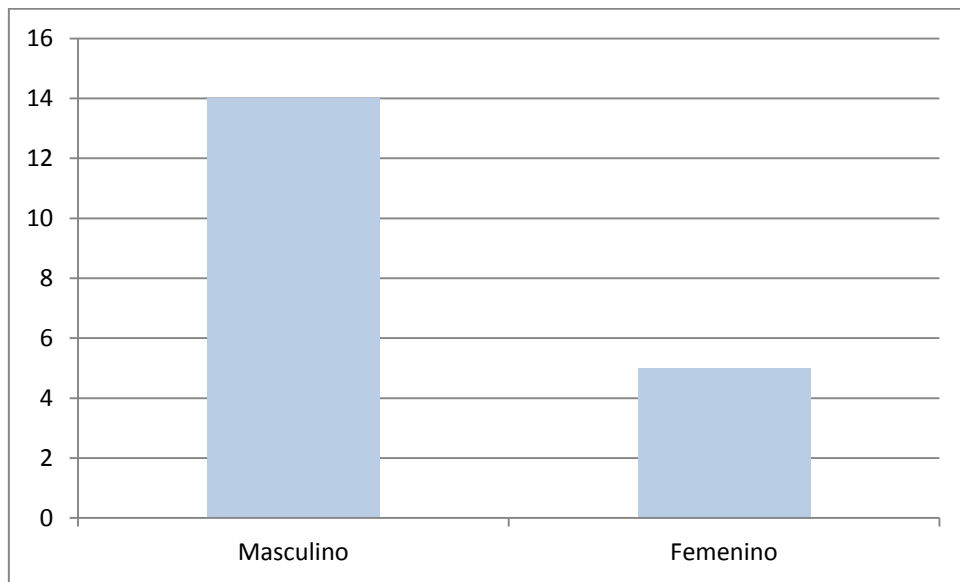
En el periodo de enero de 2011 a marzo de 2013, se realizaron 869 hemocultivos para hongos en el Laboratorio de Micología del HICMNR, de los cuales se observó desarrollo en 67 (7.7%). Se excluyeron dos cultivos provenientes de pacientes de otros hospitales del Centro Médico La Raza. De los restantes 65 aislamientos, se eliminaron 19 cultivos de hongos diferentes a *Candida* spp., y 28 cultivos más por tratarse de muestras obtenidas de los mismos pacientes. Una vez excluidos estos el análisis incluye un total de 19 cultivos de *Candida* spp.

Datos demográficos

La edad de los sujetos de los que se obtuvieron los hemocultivos fue entre uno y 69 años, con una media de 29; de los cuales cinco pacientes fueron de edad pediátrica (menores de 18 años) y 14 adultos (Gráfica 2). La distribución por sexo fue 14 (73.7%) hombres y 5 (26.3%) mujeres. (Gráfica 3 y Tabla 5).



Gráfica 2. Histograma de edad de los pacientes con candidemia.



Gráfica 3. Sexo de los pacientes con candidemia.

De los pacientes mayores de 18 años, 13 fueron atendidos en el servicio de infectología y uno en el área de neumología. El intervalo de estancia hospitalaria fue de 8 a 200 días, con una media de 53.4 días. En 57.9%, (11/19) la duración de la hospitalización igual o mayor a 10 días fue definida como estancia prolongada. (Tabla 4 y 5).

Catorce pacientes (73.7%) requirieron estancia en la UCI por un periodo mínimo de cuatro días, máximo de 127 días, con media de 30.8 días. La diferencia entre el ingreso de los pacientes al servicio médico y el aislamiento fúngico fue de 1 a 107 días, con una media de 20.79. (Tabla 4).

Seis (31.6%) sujetos fallecieron, un paciente pediátrico y cinco adultos, todas las defunciones se asociaron a candidemia y complicaciones de la enfermedad de base. (Tabla 5).

Tabla 4. Edad y datos hospitalarios asociados a candidemia.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Edad (años)	19	1	69	29.37	20.734
Estancia hospitalaria (días)	19	8	200	53.37	51.469
Días entre ingreso y aislamiento de <i>Candida</i> spp., en hemocultivos	19	1	107	20.79	30.841
Estancia en UCI (días)	14	4	127	30.86	32.569
Neutrófilos (células/ μ l)	19	1,330	27,000	8,870	6.079
Uso de fluconazol (días)	4	10	51	24.75	18.301

Tabla 5. Datos demográficos y diagnósticos.

	Frecuencia	Porcentaje
	N=19	%
Sexo		
<i>Masculino</i>	14	73.7
<i>Femenino</i>	5	26.3
Servicio de atención		
<i>Infectología Adultos</i>	13	68.4
<i>Infectología Pediatría</i>	5	26.3
<i>Neumología</i>	1	5.3
Diagnostico de ingreso		
<i>Neuroinfección</i>	5	26.3
<i>Infección por VIH</i>	2	10.5
<i>Neumonía</i>	3	15.8
<i>Infección de tejidos blandos</i>	2	10.5
<i>Endocarditis infecciosa</i>	1	5.3
<i>Tuberculosis diseminada</i>	1	5.3
<i>Pancreatitis</i>	1	5.3
<i>Inmunodeficiencia combinada severa</i>	1	5.3
<i>Espondilitis</i>	1	5.3
<i>Lupus eritematoso sistémico</i>	2	10.5
Defunción	6	31.6

De las enfermedades de base 3/19 (15.8%) cursaron con infección por VIH, 2/19 (10.5%) con DM2 y 14/19 (73.7%) no tuvieron antecedentes de enfermedad crónica al ingreso. Los diagnósticos al ingreso fueron neuroinfección (5/19), infección por VIH (2/19), infección de tejidos blandos (2/19), endocarditis infecciosa (1/19), neumonía (3/19), tuberculosis diseminada (1/19), pancreatitis (1/19), inmunodeficiencia combinada severa (1/19), espondilitis (1/19), lupus eritematoso sistémico (2/19). Ningún paciente presentó neoplasias sólidas o hematológicas. (Tabla 5)

Los pacientes que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos previo al aislamiento de *Candida* spp., en hemocultivo se distribuyeron de la siguiente manera: dos con instrumentación neuroquirúrgica, dos cirugías de tórax, cuatro intervenciones abdomino-pélvicas, una cirugía por infección de tejidos blandos.

En 17/19 (89.4%) pacientes se emplearon diversos antibióticos de amplio espectro, aplicando más de un antibiótico en varios pacientes: 1/17 con uno, 4/17 con dos, 4/17 con tres, 4/17 con cuatro, 2/17 con cinco, 1/17 con seis, 1/17 con siete. En 11/17 casos se utilizaron cefalosporinas de 3ª generación, cefalosporinas de 4ª generación en 5/17, un betalactámico/inhibidor de betalactamasa en 3/17, carbapenémicos en 10/17, glucopéptidos en 9/17, oxazolidinonas en 2/17, fluoroquinolonas en 11/17 y polimixinas en 2/17. Previo a la identificación de *Candida* spp en hemocultivo cuatro pacientes recibieron fluconazol por un periodo de 10 días a 51 días, con una duración media de la administración de 24.75 días.

El 100% de los pacientes presentaron por lo menos un factor de riesgo conocido para candidemia, 11 (57.9%) con hospitalización prolongada, 14 (73.7%) con estancia en UCI, 9 (47.7%) intervención quirúrgica, 18 (94.7%) requirieron CVC, 5 (26.3%) nutrición parenteral, 17 (89.5%) aplicación de antibióticos de amplio espectro y 4 (21.1%) utilizaron de forma previa fluconazol. Ningún paciente presentó neutropenia ≤ 500 células/ μ L al momento del aislamiento, la cuenta varió entre 1,330 y 27,000 células/ μ L con una media de 8,870 células/ μ L. (Tabla 6).

Tabla 6. Factores de riesgo para candidemia.

Factores de riesgo para candidemia	Frecuencia	Porcentaje
	N=19	%
Hospitalización prolongada	11	57.9
Estancia en UCI	14	73.7
Enfermedad de base		
<i>Infección por VIH</i>	3	15.8
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	2	10.5
<i>Ninguna</i>	14	73.7
Procedimiento quirúrgico previo	9	47.4
<i>Neurocirugía</i>	2	10.5
<i>Cirugía de tórax</i>	2	10.5
<i>Cirugía abdomino-pélvica</i>	4	21.1
<i>Desbridación</i>	1	5.3
Catéter venoso central	18	94.7
Nutrición parenteral	5	26.3
Antibióticos previos	17	89.5
<i>Cefalosporinas 3a generación</i>	11	57.9
<i>Cefalosporinas 4a generación</i>	5	26.3
<i>Betalactámico/Inhibidor de betalactamasa</i>	3	15.8
<i>Carbapenémicos</i>	10	52.6
<i>Glucopéptidos</i>	9	47.4
<i>Oxazolidinonas</i>	2	10.5
<i>Fluoroquinolonas</i>	11	57.9
<i>Polimixinas</i>	2	10.5
Uso previo de fluconazol	4	21.1

Susceptibilidad de *Candida* spp. a antifúngicos.

Los 19 aislamientos de *Candida* spp., obtenidos de igual número de pacientes, las especies se distribuyeron de la siguiente forma: *Candida albicans* (4/19), *Candida parapsilosis* (8/19), *Candida tropicalis* (4/19) y *Candida glabrata* (3/19). Todas las cepas aisladas fueron susceptibles a anfotericina B, flucitosina, fluconazol y voriconazol. (Tabla 7).

Tabla 7. Aislamiento fúngico y susceptibilidad a antifúngicos.

	Frecuencia	Porcentaje
	N=19	%
Aislamiento fúngico		
<i>Candida albicans</i>	4	21.1
<i>Candida parapsilosis</i>	8	42.1
<i>Candida tropicalis</i>	4	21.1
<i>Candida glabrata</i>	3	15.8
Susceptibilidad		
<i>Anfotericina B</i>	19	100
<i>Flucitosina</i>	19	100
<i>Fluconazol</i>	19	100
<i>Voriconazol</i>	19	100

La MIC a anfotericina B fue de 0.25 a 1.00, flucitosina 1.00, fluconazol 1.00 a 2.00 y voriconazol 0.12. (Tabla 8).

Tabla 8. Concentración mínima inhibitoria de antifúngicos.

Concentración mínima inhibitoria (MIC)	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Anfotericina B	19	0.25	1.00	0.60	0.254
Flucitosina	19	1.00	1.00	1.00	0.000
Fluconazol	19	1.00	2.00	1.05	0.229
Voriconazol	19	0.12	0.12	0.12	0.000

Distribución de las especies de *Candida* spp.

Se realizaron tablas cruzadas para observar la distribución de diferentes parámetros con respecto al aislamiento. *Candida glabrata* se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino, a diferencia de *C. tropicalis* que sólo se aisló de pacientes masculinos. El resto de las especies fueron identificadas principalmente en pacientes masculinos. (Tabla 9).

Tabla 9. Identificación de diferentes especies de *Candida* spp., por sexo.

Aislamiento fúngico	Sexo		
	Femenino	Masculino	Total
<i>Candida albicans</i>	1	3	4
<i>Candida parapsilosis</i>	2	6	8
<i>Candida tropicalis</i>	0	4	4
<i>Candida glabrata</i>	2	1	3
Total	5	14	19

Observamos que *Candida parapsilosis* se distribuyó en los tres servicios del HICMNR, mientras que *C. glabrata* sólo se aisló en el servicio de infectología adultos. (Tabla 10)

Tabla 10. Distribución de las especies de *Candida* spp., por servicio.

Aislamiento fúngico	Servicio de Atención			
	Infectología adultos	Infectología pediatría	Neumología	Total
<i>Candida albicans</i>	3	1	0	4
<i>Candida parapsilosis</i>	4	3	1	8
<i>Candida tropicalis</i>	3	1	0	4
<i>Candida glabrata</i>	3	0	0	3
Total	13	5	1	19

Candida parapsilosis fue la especie más frecuente en pacientes con estancia prolongada y permanencia en UCI, las demás especies se distribuyeron uniformemente. Ocurrieron defunciones en 25% de casos con *C. parapsilosis* y *C. albicans*, 30% en *C. glabrata*, mientras que 50% de los casos de *C. tropicalis* presentaron un desenlace fatal. (Tabla 11)

Tabla 11. Distribución de las especies de *Candida* spp., por duración de la hospitalización, estancia en UCI y defunciones.

	Estancia Prolongada		Estancia en UCI		Defunción	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Aislamiento fúngico						
<i>Candida albicans</i>	2	2	2	2	1	3
<i>Candida parapsilosis</i>	5	3	8	0	2	6
<i>Candida tropicalis</i>	2	2	2	2	2	2
<i>Candida glabrata</i>	2	1	2	1	1	2
Total	11	8	14	5	6	13

Solo se aisló un caso de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* en pacientes con VIH, mientras que en pacientes diabéticos encontramos *C. tropicalis* y *C. glabrata*. *Candida parapsilosis* se presentó en pacientes con otras enfermedades diferentes a las descritas como factor de riesgo para candidemia. (Tabla 12)

Tabla 12. Distribución de las especies de *Candida* spp., por enfermedad de base.

Aislamiento fúngico	Enfermedad de base			
	Infección por VIH	Diabetes mellitus tipo 2	Ninguna	Total
<i>Candida albicans</i>	1	0	3	4
<i>Candida parapsilosis</i>	0	0	8	8
<i>Candida tropicalis</i>	1	1	2	4
<i>Candida glabrata</i>	1	1	1	3
Total	3	2	14	19

La mayor parte de las infecciones se reportaron en pacientes sin antecedente de intervención quirúrgica. *Candida parapsilosis* se presentó en 6/8 (75%) de los pacientes con antecedente quirúrgico, particularmente en sujetos con abordaje abdomino-pélvico (4/4). (Tabla 13)

Tabla 13. Distribución de las especies de *Candida* spp., por antecedente de cirugía.

Aislamiento fúngico	Tipo de procedimiento quirúrgico					Total
	Ninguno	Neurocirugía	Cirugía de tórax	Cirugía abdomino-pélvica	Desbridación	
<i>Candida albicans</i>	3	1	0	0	0	4
<i>Candida parapsilosis</i>	2	0	1	4	1	8
<i>Candida tropicalis</i>	2	1	1	0	0	4
<i>Candida glabrata</i>	3	0	0	0	0	3
Total	10	2	2	4	1	19

Dieciocho (94.7%%) de los aislamientos de *Candida* spp., fueron obtenidos de portadores de un catéter venoso central. Sólo un caso de *C. tropicalis* no tuvo este antecedente. *C. parapsilosis* se aisló únicamente en pacientes con nutrición parenteral. (Tabla 14).

Tabla 4. Relación de las especies de *Candida* spp., de acuerdo a la presencia de catéter venoso central y administración de nutrición parenteral.

Aislamiento fúngico	Catéter venoso central		Nutrición parenteral	
	Sí	No	Si	No
<i>Candida albicans</i>	4	0	0	4
<i>Candida parapsilosis</i>	8	0	5	3
<i>Candida tropicalis</i>	3	1	0	4
<i>Candida glabrata</i>	3	0	0	3
Total	18	1	5	14

Un paciente con identificación de *C. albicans* y uno con *C. tropicalis* no utilizaron antibióticos de amplio espectro previamente, mientras que el 100% de *C. parapsilosis* y *C. glabrata* tenían el antecedente. En el caso del uso previo de fluconazol dos casos de *C. parapsilosis*, un caso de *C. tropicalis* y un caso de *C. glabrata* reportaron este antecedente. (Tabla 15)

Tabla 15. Distribución de las especies de *Candida* spp., por antecedente de uso de antibióticos y fluconazol.

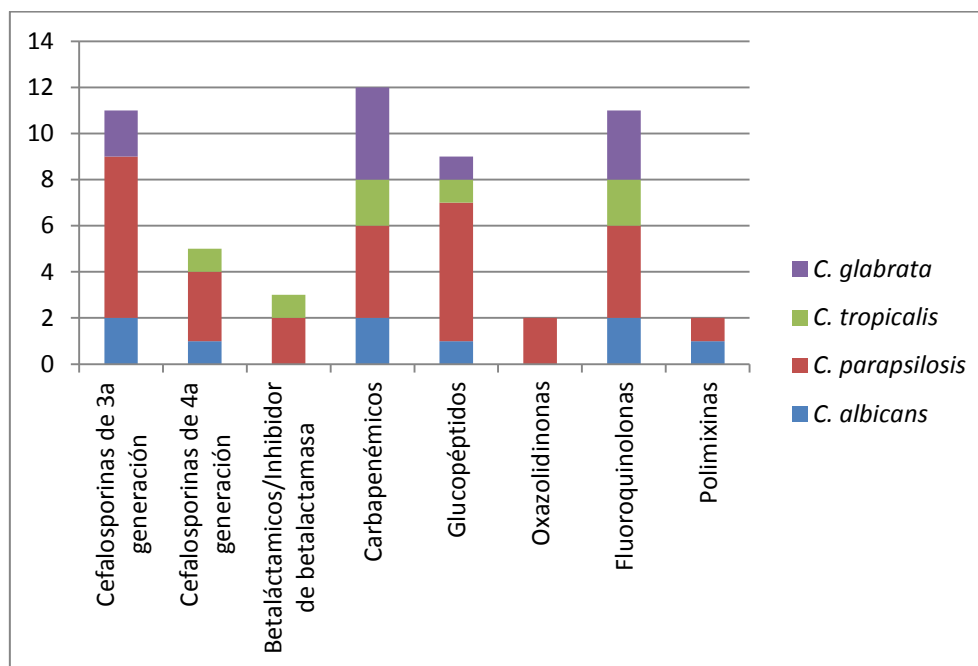
Aislamiento fúngico	Uso de antibióticos		Uso de fluconazol	
	Si	No	Si	No
<i>Candida albicans</i>	3	1	0	4
<i>Candida parapsilosis</i>	8	0	2	6
<i>Candida tropicalis</i>	3	1	1	3
<i>Candida glabrata</i>	3	0	1	2
Total	17	2	4	15

Los sujetos en los que se aisló *Candida parapsilosis* tuvieron el mayor uso y variedad de antibióticos previos, de los cuales, los más empleados fueron las cefalosporinas de 3ª generación y glucopéptidos, seguido de carbapenémicos y fluoroquinolonas. De las otras tres especies de *Candida* aisladas, en 3 casos de cada uno se usaron una amplia gama de antibióticos, excepto en *C. glabrata*, que en estos paciente sólo se reportaron 4 grupos de antibióticos, siendo los más importantes en esta especie los carbapenémicos y las fluoroquinolonas.

En el caso de *C. albicans* se observó la ausencia de uso de betalactámicos con inhibidor de betalactamasa y oxazolidinonas, mientras que en *Candida tropicalis* no hubo antecedente de uso de cefalosporinas de 3ª generación, oxazolidinonas y polimixinas. (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de las especies de *Candida* spp., por grupos de antibióticos.

Antibióticos usados previamente	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	Total
Cefalosporinas de 3 ^a generación	2	7	0	2	11
Cefalosporinas de 4 ^a generación	1	3	1	0	5
Betalactámicos/Inhibidor de betalactamasa	0	2	1	0	3
Carbapenémicos	2	4	2	3	11
Glucopéptidos	1	6	1	1	9
Oxazolidinonas	0	2	0	0	2
Fluoroquinolonas	2	4	2	3	11
Polimixinas	1	1	0	0	2
Total	9	29	7	10	53



Gráfica 4. Distribución de las especies de *Candida* spp., por grupo de antibióticos.

ANÁLISIS.

El objetivo principal de esta investigación fue determinar la frecuencia de *Candida* spp. como causante de fungemias en los aislamientos de hongos en hemocultivos provenientes de pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, la cual fue de 50%, es decir baja, en comparación con reportes en los que la identificación de esta levadura va de 83.6%⁴⁵ a 92.4%⁴⁴. *Cryptococcus neoformans* es otro hongo aislado con frecuencia en la mayoría de los estudios, representando hasta 10%¹⁶ de los casos de fungemias, mientras que en el HICMNR representa el 13.9%. Aún más importante fue la identificación de *Histoplasma capsulatum*, con una frecuencia de 26.3%; este cambio en la frecuencia de los hongos aislados puede darse por las características del HICMNR, ya que la mayor parte de la población atendida son pacientes con infección por VIH, lo cual aumenta proporcionalmente el número de micosis oportunistas como las previamente comentadas.

Este estudio reporta un aumento en la frecuencia de aislamientos de *Candida parapsilosis* como la principal especie causal de fungemias, desplazando a *Candida albicans* al segundo lugar junto con *Candida tropicalis* y por último *Candida glabrata*. Se observa un cambio importante en la epidemiología de este Hospital de la Ciudad de México, ya que a diferencia de lo reportado en los estudios realizados en Europa por Montagna¹³, Pemán^{14,24}, Costa-de-Oliveira¹⁶, Sota²⁹, Dóczy³⁰ y Duran⁴⁰, donde encontraron una frecuencia de *C. albicans* entre 35%-87.6%, en el HICMNR se encontró una frecuencia del 21.05%, dejando a las especies de *Candida* no *albicans* como las más frecuentes, con 78.95%.

Sin embargo, al comparar estos resultados con los estudios realizados en América Latina encontramos una frecuencia de *C. albicans* similar a la nuestra, donde reportan que esta especie representa 26.5% a 44.7%; existiendo diferencias, por ejemplo, los estudios realizados por Giusiano⁴² y Santos⁴⁵ fueron hechos en hospitales pediátricos, mientras que el presente estudio incluye adultos y pediátricos. Los estudios de Cortés⁴³ y Silva⁴⁴ son reportes multicéntricos, con una frecuencia de *C. albicans* de 44.7% y 48.15% respectivamente.

Estos resultados dejan en claro que la epidemiología del Hospital sede de este estudio es muy diferente a la reportada en otros países, estamos presentado una emergencia de especies de *Candida* no *albicans* superior a la reportada en otros estudios. Importante es el hecho que *C. parapsilosis*

representa el 42.10% de nuestros aislamientos, esta transición es reportada también por Santos⁴⁵, quien en su estudio esta especie de *Candida* alcanza una frecuencia de 32.6%, sobre *Candida albicans* con un reporte de 26.5%.

Al comparar nuestro estudio con el realizado por Sánchez-González⁴⁶, en Tapachula, Chiapas, encontramos que ellos únicamente reportan cepas de *Candida no albicans*, en un Hospital de Tercer Nivel de Atención, la ausencia de esta especie refleja un cambio en la frecuencia de aislamientos, hecho que está ocurriendo en el HICMNR, y que precede a la emergencia de cepas resistentes a medicamentos.

Se ha reportado una frecuencia baja de resistencia a anfotericina B y flucitosina, pero la mayoría de los reportes mencionan una susceptibilidad completa a dichos antifúngicos, como es nuestro caso; a diferencia de esos mismos reportes con una resistencia a fluconazol entre el 5.4⁴² al 17%⁴⁰ nosotros no encontramos ningún microorganismo resistente a este azólico; respecto a otros medicamentos, como itraconazol, del cual se ha reportado una alta frecuencia de resistencia, en el laboratorio de Micología del HICMNR no se realizan pruebas hacia este medicamento, por lo que no es posible compararlo contra otros estudios. Finalmente, para voriconazol se han reportado hasta 1.4% de casos resistentes²⁴, en nuestro estudio no encontramos ningún caso resistente.

Con respecto a presencia de factores de riesgo observamos que en nuestra población el 78.9% de los pacientes tenían 3 o más factores de riesgo para candidemia, mientras que Al Soub y Estinoso²⁵, lo reportaron un 86% de sus pacientes.

El factor de riesgo más frecuente fue la presencia de catéter venoso central hasta en 94.7% de los pacientes, mientras que en otros estudios, como el publicado por Sota et al.,²⁹ se asocia en 24.2%. Este es el factor más importante en el HICMNR, seguido por el uso de antibióticos de amplio espectro, que en otros reportes solo es comunicado en pacientes neutropénicos o con enfermedades neoplásicas; sin embargo la población estudiada en este Hospital más que neutropenia presenta infecciones graves que requieren el uso de antibióticos de amplio espectro así como inmunosupresores en algunos casos, por lo que esta puede ser la causa del aumento en el uso de medicamentos de este tipo.

El tercer factor más frecuente en este estudio fue la estancia en la UCI, mientras que la mayoría de la literatura lo refiere como el factor más frecuente e importante; esto probablemente se debe a que se trata de grandes Hospitales de Tercer Nivel de Atención Médica o estudios multicéntricos, con un mayor número de camas reportadas de cuidados intensivos, a diferencia del HICMNR que, aunque tiene el mismo nivel de atención, únicamente cuenta con 5 camas en el servicio de UCI Adultos y de igual forma en la UCI pediátrica, que además la diversidad de patologías que se atienden en este Hospital es diferente a la de otros Centros.

Finalmente, *Candida parapsilosis* fue el microorganismo fúngico con mayor número de aislamientos en el HICMNR, cabe destacar que el 100% tenían como antecedentes estancia en UCI, uso de CVC y antibióticos de amplio espectro, en pacientes con infecciones severas o uso de inmunosupresores debido a su enfermedad de base, además que por lo menos el 50% requirieron de algún procedimiento quirúrgico abdomino-pélvico, y más del 50% requirieron de nutrición parenteral y tuvieron una estancia prolongada de hospitalización. Todos estos factores influyen en la emergencia de cepas de *Candida no albicans* que en un futuro pueden desarrollar resistencia a antifúngicos.

CONCLUSIONES.

Nuestro objetivo principal fue determinar la especie de *Candida* más frecuentemente aislada en hemocultivos de pacientes atendidos en el HICMNR, tratándose de *Candida parapsilosis* como el principal microorganismo fúngico identificado en infecciones de origen nosocomial del torrente sanguíneo nuestro Hospital, esto sobre otras especies más comunes reportadas por otros centros hospitalarios.

Mientras que en la susceptibilidad a antifúngicos, encontramos que todos los microorganismos son sensibles a anfotericina B, flucitosina, fluconazol y voriconazol, por las pruebas automatizadas que se realizan en el HICMR, por lo que contamos con un excelente armamento en este tipo de infecciones.

Observamos una mayor frecuencia de antecedentes de portador de catéter venoso central, uso de antibióticos de amplio espectro y estancia en UCI en los pacientes que cursaron con candidemia.

En general los antibióticos más usados fueron las Cefalosporinas de 3^a generación, Carbapenémicos y Fluoroquinolonas; mientras que los menos utilizados fueron Oxazolidinonas y Polimixinas.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Giri S, Kindo AJ. A review of *Candida* species causing blood stream infection. *Indian J Med Microbiol* 2012;30:270-8.
2. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74(4):323-31.
3. Schauer F, Hanschke R. Taxonomy and ecology of the genus *Candida*. *Mycoses* 1993;42(sup 1):12-21.
4. Vanden Bossche H, Dromer F, Improvisi I, Lozano-Chiu M, Rex JH, Sanglard D. Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Med Mycol* 1998;36(sup 1):119-28.
5. Marr KA, Lyons CN, Ha K, Rustad TR, White TC. Inducible azole resistance associated with a heterogeneous phenotype in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:52-59.
6. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and candida infections. *Clin Infect Dis* 1997;24:235-47.
7. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:685-702.
8. NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; approved standard-Second edition. *NCCLS document M27-A2* 2002;22:1-30.
9. EUCAST. Antifungal agents breakpoint tables for interpretation of MICs. *EUCAST 2013* Version 6.1, pp. 1-5.

10. Jang MJ, Shin JH, Lee WG, Kim MN, Lee K, et al. *In vitro* fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in Korea: use of the CLSI and EUCAST epidemiological cutoff values. *Ann Lab Med* 2013;33:167-73.
11. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
12. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-5.
13. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 2013;41:645:53.
14. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guínea J, et al. Epidemiology, species distribution and *in vitro* antifungal susceptibility of fungemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1181-7.
15. Gambra M, Flores J, Ramírez K, Palma S, Zitko P, Valenzuela MT, Beltran C. Incidencia y mortalidad de bacteriemia en un hospital clínico docente en Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 2012;140:859-66.
16. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonça D, Gonçalves Rodrigues A. A first portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:365-74.
17. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pincha P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 2002;81:425-33.
18. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannoun S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized controlled clinical trials. *Cancer* 2002;94:3230-46.

19. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-28.
20. Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:246-54.
21. Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol* 2013;62(1):10-24.
22. Van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):445-52.
23. Bujdáková H, Kulková N, Černáková L. Susceptibility to caspofungin and fluconazole and *ALS1/ALS3* gene expression in biofilm and dispersal cells of *Candida albicans*. *Arh Hig Rada* 2012;63:497-503.
24. Pemán J, Cantón E, Linares-Sicilia MJ, Roselló EM, Borrell N, Ruiz-Pérez-de-Pipaon MT, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: a spanish multicenter prospective survey. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4158-63.
25. Al Soub H, Estinoso W. Hospital-acquired candidaemia: experience from a developing country. *J Hosp Infect* 1997;35:141-47.
26. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of candida in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;88:524-30.
27. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
28. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.

29. Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R, participantes del Estudio Multicéntrico Sepsis Data del Grupo para el Estudio de la Infección Nosocomial de la SEIMC. Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:30-5.
30. Dóczy I, Dósa E, Hajdú E, Nagy E. Aetiology and antifungal susceptibility of yeast bloodstream infections in a Hungarian university hospital between 1996 and 2000. *J Med Microbiol* 2002;51:677-81.
31. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996;33:23-32.
32. Pittet D, Monod M, Filthuth I, Frenk E, Suter PM, Auckenthaler R. Contour-clamped homogeneous electric field gel electrophoresis as a powerful epidemiologic tool in yeast infections. *Am J Med* 1991;91:256-263S.
33. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-58.
34. Dubau B, Triboulet S, Winnock S. Utilisation pratique de l'index de colonisation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001 ;20 :418-20.
35. Chabasse D. Intérêt de la numération des levures dans les urines. Revue de la littérature et résultats préliminaires d'une enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:400-06.
36. Miller Pj, Wenzel RP. Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections. *J Infect Dis* 1987;156:471-77.
37. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RO. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections. A six year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068-78.

38. Lark RL, Chenoweth C, Saint S, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;30:131-40.
39. Leleu G, Aegerter P, Guidet B, for Collège des Utilisateurs de Base de Données en Réanimation. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter matches-cohort study. *J Critical Care* 2002;17:168-75.
40. Kavacicova G, Krupova Y, Lovaszova M, Roidova A, Trupl J, et al. Antifungal susceptibility of 262 bloodstream yeast isolates from a mixed cancer and non-cancer patient population: is there a correlation between in-vitro resistance to fluconazole and the outcome of fungemia? *J. Infect Chemother* 2000;6:216-221.
41. Duran MT, Velasco D, Canle D, Moure R, Villanueva R. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida* spp. de hemocultivos en un periodo de cinco años (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(9):488-92.
42. Giusiano G, Mangiaterra M, Garcia Saito V, Rojas F, Gómez V, Días MC. Etiology of fungaemia and cateter colonisation in argentinean paediatric patients. *Mycoses* 2006;49:49-54.
43. Cortés JA, Reyes P, Gómez C, Buitrago G, Leal AL. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol* 2011;28(2):74-8.
44. Silva V, Díaz MC, Febré N, et al. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Med Mycol* 2004;42:333-39.
45. Santos PE, Córdoba S, Carrillo-Muñoz A, Rodero L, Ruboglio E, Soria M. Epidemiología de las fungemias en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Iberoam Micol* 2010;27(4):200-2.
46. Sánchez González RA, Becerra Victorio G, Grahaes Avendaño L, Consecó Ávila LM. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos en un hospital de tercer nivel en el estado de Chiapas. *Enf Inf Microbiol* 2010;30(2):53-8.

ANEXO 1

CRONOGRAMA

	Año 2013					
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Planteamiento del problema	■					
Revisión de la literatura	■	■	■			
Diseño del protocolo		■	■	■	■	
Presentación al Comité					■	
Recolección de datos					■	■
Análisis de datos					■	■
Presentación de Tesis						■

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____

Aislamientos y susceptibilidad de *Candida* spp. en hemocultivos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", durante el periodo de enero de 2011 a marzo 2013.

Nombre: _____

NSS: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Diagnostico principal: _____

Servicio: _____ Días de estancia hospitalaria _____

Antecedentes

Estancia en UCI	Si	No	Días de estancia en UC		
Procedimiento quirúrgico	Si	No			
Catéter venoso central	Si	No	Largo	Subclavio	Ctro
Nutrición parenteral	Si	No			

Uso de Antibióticos

Nombre	Dosis	Tiempo de Uso

Uso de Fluconazol

S	No
Tiempo de Uso	
Tiempo de discontinuación	

Aislamiento

Agente	Patrón de susceptibilidad		MIC
Amfotericina B	Si	No	
Fluconazol	Si	No	
Flucitosina	Si	No	
Voriconazol	Si	No	