

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO.

CANDIDEMIAS NOSOCOMIALES EN LA U.M.A.E. / HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "D R. BERNARDO SEPÚLVEDA G." DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE MARZO 2012-FEBRERO 2013. ***EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS Y UTILIDAD DEL CANDIDA SCORE PARA DIAGNOSTICO DE CANDIDEMIA.***

TESIS QUE PRESENTA:

DR. SALVADOR MEDRANO AHUMADA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA

ASESOR: DRA. SURIA LOZA JALIL, ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA E INFECTOLOGIA, MEDICO  
ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

---

MEXICO D.F.

MARZO 2015



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.

**DOCTORA**  
**DIANA G. MENEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**DOCTOR**  
**HAIKO NELLEN HUMMEL**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

**DOCTORA**  
**SURIA ELIZABETH LOZA JALIL**  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA E INFECTOLOGIA ADULTOS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA/MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 20/05/2014

**DR.(A). SURIA ELIZABETH LOZA JALIL**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CANDIDEMIAS NOSOCOMIALES EN LA U.M.A.E. / HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G." DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE MARZO 2012-FEBRERO 2013. EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS Y UTILIDAD DEL CANDIDA SCORE PARA DIAGNOSTICO DE CANDIDEMIA.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-68

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## DEDICATORIAS

Este Trabajo se lo dedico primeramente a Dios, con el todo, sin el nada.

A mis padres, Salvador y Lucy, por la vida, por su formación a base de amor, esfuerzo y responsabilidad, por el maravilloso ejemplo que son como padres, pareja y seres humanos, los adoro y todo esto es gracias a ustedes

A mi hermana, Any, después de tantos años juntos, aprender a estar separados y poco a poco hacer nuestras vidas, te quiero mucho hermanita, y este esfuerzo también te lo dedico a ti

A la mujer de mi vida, Blanca, por que todo sacrificio tiene una recompensa, el sacrificio lo hicimos juntos, y la recompensa será también para los dos, te amo.

## AGRADECIMIENTOS

A los doctores Haiko Nellen Hummel y Guillermo Flores Padilla, excelentes médicos y seres humanos, que con su conocimiento y ejemplo han guiado mi formación y la de muchos especialistas, les estaré en deuda siempre

A la Doctora Suria Loza, gracias por todo el apoyo y paciencia, al igual la admiro como Infectóloga y persona, que esa alegría que derrocha en los pasillos del hospital no acabe nunca, tiene a un colega y amigo para toda la vida.

A todo el personal de Laboratorio de Microbiología y personal del archivo clínico de la UMAE Hospital de especialidades CMN Siglo XXI, por darme el apoyo para el acceso de sus registros y revisión de expedientes clínicos, indispensable para el desarrollo de este trabajo.

## INDICE

RESUMEN.....	6
DATOS DE LA TESIS.....	7
INTRODUCCION.....	8
Características Microbiologicas del Genero Candida.....	9
Patogénesis.....	12
Factores de Riesgo.....	13
Manifestaciones Clínicas.....	15
Diagnostico.....	16
Tratamiento.....	19
Profilaxis.....	18
Evolución y Pronóstico.....	22
MARCO DE REFERENCIA.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACION.....	24
OBJETIVO.....	25
HIPOTESIS.....	25
DISEÑO, MATERIAL Y METODOS.....	26
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	34

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** *Candida spp.* se encuentra entre los microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos de los pacientes ingresados en un hospital. Durante las dos últimas décadas hemos observado además un cambio en la prevalencia de las distintas especies a favor de un incremento en la representatividad en los pacientes con candidemia de las cepas de *Candida no albicans*. El diagnóstico requiere sospecha significativa y del análisis de los factores predisponentes, pues los ensayos de laboratorio no son muy específicos y los cultivos tienen poca sensibilidad. El *Candida Score* se ha propuesto como un método rápido para el diagnóstico de infección por *Candida*, pero su utilidad en el diagnóstico de candidemia no ha sido bien estudiada.

**OBJETIVO:** El objetivo es evaluar la posible asociación entre el factor de riesgo (múltiples variables ya descritas) y la presentación de candidemia en pacientes incidentales en el período ya establecido, así como la utilidad del *Candida Score* en el diagnóstico temprano.

**DISEÑO:** Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, en una unidad de tercer nivel de atención médica (HECMNSXXI). La identificación de los pacientes con candidemia se realizó a través de los registros de las libretas de hemocultivos del laboratorio de microbiología y micología de esta unidad durante el período de marzo del 2012 a febrero del 2013. Posteriormente se revisó los expedientes de los pacientes con hemocultivos positivos para *Candida* y se registraron las variables a medir.

**ANALISIS ESTADÍSTICO.** Se realizó una estadística descriptiva para cada variable obteniéndose la distribución de frecuencias (absolutas y relativas); en el caso de variables cuantitativas se calculó también parámetros característicos: media, mediana, desviación típica, máximo y mínimo según aplique.

**RESULTADOS.** Durante el período de Marzo 2012 a Febrero del 2013 se registraron 39 casos de Candidemia, que correspondieron a 25 pacientes en total, de los cuales 48% eran de sexo masculino (12 pac) y 52% del sexo femenino (13 pac) La incidencia fue de 1.9 casos por cada 1000 ingresos/año. La edad de los casos incidentales fluctuó entre 33 y 89 años, con una media de 56.1 años  $\pm$  18.1. De los 25 hemocultivos de pacientes diferentes, 11 correspondieron a *Candida albicans*, 14 a *Candida spp.* Al diagnóstico de Candidemia por fecha de reporte de Hemocultivo, el 64% (16 pacientes) presentaban *Candida Score* de 3 puntos o más, de estos solo el 16% (4 pacientes) estaba bajo tratamiento con alguno antifúngico.

**CONCLUSIONES.** En este estudio se observó asociación con desarrollo de Candidemia la presencia de estancia hospitalaria mayor a 12 días, procedimientos quirúrgicos mayores, angioaccesos y choque séptico. Estos factores de riesgo son similares a lo reportado en la literatura. Este estudio muestra posible utilidad del *Candida Score* para el diagnóstico de Candidemia.

1.- DATOS DEL ALUMNO

Medrano

Ahumada

Salvador

Telefono: 01 (664) 6616732, Celular: (55) 49632210

Universidad Nacional Autonoma de Mexico

Facultad de Medicina Interna, Posgrado

Residente en Medicina Interna

No. Cuenta UNAM: 512223212

2.- DATOS DEL ASESOR

Loza

Jalil

Suria Elizabeth

Medico adscrito al servicio de Infectologia, UMAE hospital de especialidades CMN Siglo XXI

3.- DATOS DE LA TESIS

CANDIDEMIAS NOSOCOMIALES EN LA U.M.A.E. / HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "D R. BERNARDO SEPÚLVEDA G." DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE MARZO 2012-FEBRERO 2013. ***EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS Y UTILIDAD DEL CANDIDA SCORE PARA DIAGNOSTICO DE CANDIDEMIA.***

No Comité: 3601

No. Folio: F-2014-3601-68

No. De Registro: R-2014-3601-68

## INTRODUCCION.

Las candidemias son infecciones nosocomiales graves, rápidamente progresivas, con elevada mortalidad, dificultad en el diagnóstico precoz y refractariedad al tratamiento. Además, estas infecciones conllevan al tamorbilidad, prolongación de la estancia hospitalaria y alto coste hospitalario.<sup>(1-4)</sup>

Las infecciones fúngicas han adquirido gran importancia a lo largo de las dos últimas décadas, debido al aumento de la edad, la gravedad y la inmunodepresión de los pacientes hospitalizados (UCI, neutropénicos, neoplasias, trasplantes de órgano sólido o de medula ósea, VIH), al uso de diferentes métodos invasivos diagnósticos y terapéuticos (catéteres endovasculares, intubación orotraqueal, cirugía, nutrición parenteral) y de múltiples ciclos de antibióticos de amplio espectro.<sup>(1,3-10)</sup>

En 1861, Zenker describió el primer caso bien documentado de *Candida* de localización en órganos profundos. En 1940 se describió el primer caso de endocarditis candidiásica. El periodo de mayor interés en la historia de las infecciones por *Candida* comenzó en la década de 1940, cuando se introdujo el uso generalizado de los antibióticos. Desde entonces se han producido manifestaciones no documentadas con anterioridad de infecciones por *Candida* y ha aumentado de forma abrupta la incidencia de casi todas las candidiasis. En las últimas décadas *Candida spp.* ha sido el cuarto microorganismo aislado con más frecuencia en los hemocultivos de los pacientes hospitalizados en Estados Unidos y explica el 8-15% de todas las sepsis nosocomiales en Estados Unidos.<sup>(4,10-13)</sup> Hay pruebas de que el aumento de las candidemias puede estar virando a una mayor proporción de las especies *no albicans*.<sup>(13)</sup>

Múltiples factores han influido en el cambio clínico epidemiológico de las micosis invasivas en pacientes hospitalizados. Por un lado el aumento de pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, transplantados, en tratamiento con inmunosupresores, VIH-SIDA y por otro lado el incremento de métodos diagnósticos y terapéuticos invasivos, quirúrgicos, diferentes modalidades terapéuticas de soporte vital avanzado y el implante de dispositivos protésicos, como catéteres vasculares. Todos estos factores son significativos en la creciente incidencia de las infecciones invasivas por *Candida*.<sup>(14-15)</sup>

La incidencia de la candidemia aunque alta todavía, parece haberse estabilizado en los últimos años, incluso en un estudio realizado en un hospital italiano entre 1992 y 2001 parecía haber descendido principalmente en los enfermos críticos quizás debido a la profilaxis de la infección y el mejor manejo de estos pacientes.<sup>(16)</sup>

Así aunque el número de personas con riesgo de desarrollar candidemia continúa incrementándose en los hospitales actuales y la incidencia global de la candidemia va en aumento desde la década de los ochenta, parece que la proporción de candidemia por *Candida albicans* se ha estabilizado o incluso ha disminuido en algunos hospitales en favor de un aumento del grupo de *C. no albicans* como *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*.

La utilización profiláctica de antifúngicos es un factor destacado en las variaciones que se están observando en la etiología y epidemiología de las candidiasis invasoras. <sup>(17-18)</sup>

Según diversos autores, la incidencia de las candidemias oscila entre 0.2 y 1 / 1000 admisiones anuales entre los años 1995-2001 en diferentes hospitales; 6/1000 ingresos/año; 5-10/100.000 ingresos. <sup>(2,9,10, 19-23)</sup> Según Almirante et al. en su estudio entre los años 2002-2003, la incidencia en España (0.73/10.000 pacientes-día) parece ser ligeramente más alta que la de otros países europeos (0.27 en Noruega, 0.35 en Francia, 0.54 en Suiza, 0.75 en Holanda) pero menor que la de Estados Unidos (1.5/10.000). La mayoría de las series reportadas coinciden en que representa del 5 al 10% de todas las septicemias nosocomiales. <sup>(23, 25-27)</sup>

La candidiasis invasora es la micosis sistémica más importante en nuestro país, aunque en México hay pocas series reportadas, de los países Iberoamericanos, España es quien mas series ha reportado, siendo la quinta causa de septicemia en el estudio EPINE realizado entre los años 1990 y 1999.

#### CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DEL GÉNERO *CANDIDA*.

El género *Candida* está formado por levaduras que son hongos que existen de forma predominante en la variedad unicelular. Se trata de células pequeñas (4- 6 micras), de pared delgada, ovoides (blastosporas) que se reproducen por gemación. Crecen bien en los medios convencionales de hemocultivo en aerobiosis y en placas de agar. Además no precisan medios especiales de cultivo para hongos. Existen varios métodos automatizados de hemocultivo que ofrecen una detección más rápida de *Candida*. En el examen microscópico de las muestras clínicas se pueden encontrar formas de levadura, pseudohifas e hifas. El hidróxido de potasio al 10% facilita la identificación de estas dos últimas, al aclarar las células epiteliales y también el examen con microscopio de fluorescencia del frotis teñido con blanco calcofluor. El microorganismo también aparece como grampositivo. <sup>(14)</sup>

Se han aislado microorganismos de *Candida* en el suelo, animales, entornos hospitalarios, objetos inanimados y en alimentos. Son comensales habituales del ser humano y suelen aparecer en la piel, en todo el aparato digestivo, en el esputo expectorado, en el tracto genital femenino y en la orina de los paciente con sondas de Foley permanentes. Existe una incidencia relativamente alta de portadores cutáneos entre el personal sanitario. Aunque la gran mayoría de las infecciones por *Candida* son de procedencia endógena, es posible que exista un mecanismo de transmisión interpersonal. <sup>(14)</sup>

## CARACTERÍSTICAS TAXONÓMICAS Y EPIDEMIOLOGIA.

Existen más de 150 especies de *Candida*, de las cuales 17 se consideran colonizadores habituales para el ser humano. De las 17, sólo 5 producen más del 90% de las infecciones invasivas por *Candida*, estas son: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Otras menos frecuentes son: *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. dubiniensis*, *C. lipolytica*, *C. zeylanoides* y *C. pelliculosa*; *C. dublinensis* es una especie de reciente descripción que antes se incluía dentro de *C. albicans*. La lista de especies de *Candida* aisladas va creciendo cada año, esto se debe en parte al avance de las técnicas de identificación micológicas en los laboratorios. Aunque *C. albicans*, sigue siendo el hongo más frecuentemente aislado, desde un 37% en América latina (1995-6) hasta un 70% en Noruega (1991-2003), se está observando en los últimos años una tendencia hacia el aumento del grupo de *C. no albicans* resistentes azoles, como *C. glabrata* y *C. krusei*, en probable relación con el uso profiláctico de fluconazol, también se relaciona ya en algunos estudios con el uso previo con los nuevos azoles como el voriconazol. (2,4,5,8,12,13, 17,18,21,22,26,29,30,35,39-46) A pesar de todo, las resistencias globales a los antifúngicos por parte de las *Candidas* recogidas de los hemocultivos siguen siendo infrecuentes. (30-39)

Globalmente la frecuencia de resistencias a fluconazol oscilan entre 3-13%, en el estudio de candidemias en España, Pemán observó una resistencia del 6%. Aunque se describen aumentos de *C. no albicans* con aumento de resistencia principalmente a fluconazol, este antifúngico sigue manteniendo una alta efectividad contra la mayor parte de estas levaduras y este aumento de las *Candidas no albicans* en relación al uso previo con fluconazol esta todavía en controversia y necesita de más estudios. (3,13, 26,48)

Del grupo de *Candida no albicans* las 4 especies más frecuentes son: *C. glabrata*, segundo hongo más frecuente en Estados Unidos y Canadá, supone en estos países un 20% de las infecciones del flujo sanguíneo en los adultos según la tendencia confirmada por un estudio observacional recientemente anotada por la National Nosocomial Infection Surveillance Network. (19,37,47,49-54) En Europa la proporción de *C. glabrata* se estima alrededor de un 14% (1999), de difícil tratamiento, con frecuencia resistente a la mayoría de los antifúngicos azoles, últimamente también se han descrito resistencias a anfotericina B. Conlleva mayor mortalidad que *C. albicans* y ha aumentado en relación con la exposición previa a dosis bajas de fluconazol, múltiples antibacterianos, edad avanzada y gravedad de enfermedad de base de los pacientes, así como la estancia en Unidad de cuidados intensivos. (4,7,11,36,41,55-59)

En contraste con otros países, las *Candidas no albicans* más frecuentes son: *C. parapsilosis*, segundo más frecuente en Europa y América latina (3,13, 26,48) y *C. tropicalis*; *C. parapsilosis*, es un patógeno exógeno que puede encontrarse en la piel más que en las superficies mucosas y es notoria su capacidad de formar biofilms en los catéteres, su asociación con la nutrición parenteral y su predilección por los neonatos, sobre todo los prematuros y/o de bajo peso

al nacer. Otros autores añaden su relación con los enfermos receptores de transplantes y los que han recibido terapia antifúngica previa, principalmente con fluconazol. La mayoría de los aislamientos de esta levadura son sensibles a fluconazol. Supone un 23% de todas las candidemias, (Almirante Barcelona 2002-2003) y un 13% en Estados Unidos (2000). Las tasas de mortalidad por *C. parapsilosis* son más bajas que las relacionadas a otras *Candidas*. (4, 7, 8, 19, 36, 37, 39, 49, 54, 59-65)

*C. tropicalis*, la segunda *Candida* en frecuencia en América latina, 24% (1995- 6) y supone un 10% de los aislamientos en Estados Unidos y Europa, es un hongo patógeno que se asocia preferentemente a pacientes con neutropenia y aquellos con enfermedades malignas hematológicas. (4,11,59)

*C. krusei* es un patógeno importante en patologías hematológicas y también en receptores de médula ósea. Presenta resistencia intrínseca a fluconazol y supone del 2 al 4% de las candidemias de todo el mundo. Las frecuencias más altas se han obtenido en pacientes con cáncer en USA y Europa. Aunque *C. krusei* ha emergido entre los pacientes neutropénicos, hematológicos y transplantados que habían recibido profilaxis con fluconazol, esto sólo no explica el aumento de la infección por esta especie.

Ya menos frecuentes encontramos otras especies como *C. lusitanae* que recientemente ha sido identificado como un patógeno nosocomial emergente particularmente en pacientes inmunocomprometidos y frecuentemente asociado con resistencias a antifotericina B; *C. guilliermondii* y *C. rugosa* que han demostrado descensos en su susceptibilidad a fluconazol y *C. inconspicua* y *C. norvegensis*, más frecuentes en Hungría y Noruega respectivamente, que como *C. krusei* presenta resistencias intrínsecas a fluconazol. *C. inconspicua* ha sido informado como causa de fungemia en pacientes VIH y con enfermedades malignas hematológicas. Menos frecuentes en hemocultivos encontramos a *C. dubliniensis*, descrita por primera vez en 1995 difícil de diferenciar de *C. albicans* por ser similar fenotípicamente y distinguible por su genotipo al que llegamos por técnicas de PCR y se asocia principalmente a pacientes VIH y a candidiasis oral. (4,38,39,69-71)

*C. no albicans* (principalmente *C. krusei* y *C. glabrata*) eran significativamente menos frecuentes en aquellos grupos de pacientes que habían estado menos expuestos a profilaxis con azoles, tales como los neonatos, en comparación con los enfermos de cáncer o ingresados en UCI que recibieron fluconazol como profilaxis o terapia de inicio con más frecuencia. (35)

En algunos casos podemos encontrar más de un tipo de *Candida* en los hemocultivos, esto supone que estamos ante una candidemia de origen polimicrobiano, que es poco frecuente y no supone mayores tasas de mortalidad, alrededor de 43%, que la de la candidemia monomicrobiana. En estos casos el origen más frecuente de las *Candidas* suelen ser los catéteres vasculares y su retirada junto con el inicio de la terapia antifúngica es una importante medida en el manejo de estos pacientes. (29)

Resumiendo, el cambio hacia especies no albicans resulta de la suma de diversos factores relacionados entre sí como son cambios en la flora nosocomial del hospital, aumento de pacientes inmunocomprometidos y el uso de agentes profilácticos antifúngicos. Variaciones geográficas y temporales son relevantes en la epidemiología de la candidemia y su conocimiento temprano fundamental a la hora de aplicar el tratamiento empírico precoz más adecuado que mejore la supervivencia de estos pacientes. (6,7,35)

#### PATOGENESIS.

Como dijimos anteriormente *C. albicans* es un microorganismo comensal del hombre que coloniza las mucosas, principalmente la vagina y los extremos del tracto digestivo (orofaringe y recto). La presencia de otros gérmenes parece inhibir aquellos factores como la adhesión, colonización y proliferación que son imprescindibles para que ocurra la invasión y posterior diseminación. Esto explica, en parte, el papel de los antibióticos de amplio espectro como factores de riesgo de candidiasis invasiva. Sin embargo, dicha flora bacteriana normal, que mantiene el equilibrio ecológico, puede quedar desbordada ante un gran inóculo de *Candida* o por especies más virulentas, con la consiguiente translocación de hongos viables a través de la mucosa del tracto digestivo sin alteraciones aparentes de la misma. (10)

Uno de los mecanismos de diseminación es el que conocemos como traslocación. Este es un fenómeno demostrado experimentalmente en el año 1990, pero ya conocido desde 1962 por Krause que popularizó el concepto de "perabsorción". Este autor demostró, que tras ingerir un inóculo de *C. albicans*, la aparición al cabo de tres horas de un cuadro febril con recuperación de *Candida* en sangre y orina. En la translocación ocurriría una diseminación de las levaduras presentes en la luz intestinal por paso a través de las microvellosidades del epitelio, siendo engullidas primero por el citoplasma de las células, seguido posteriormente por la apertura de las células basales que las liberaría al interior de la lámina propia, y posteriormente al torrente circulatorio sistémico a través de los vasos sanguíneos de la misma. *Candida sp.*, cuando invade a partir del tracto digestivo, llega al hígado a través de la circulación portal, produciendo una hepatitis focal. La diseminación prosigue y se producen localizaciones metastásicas a distancia que incluyen, entre otras, la endoftalmítis candidiásica, que ocurre en el 25% de los pacientes con candidiasis diseminada. La candidemia puede también asentarse en el tracto urinario y difundirse a través de los riñones, por lo que una candiduria en pacientes de alto riesgo debe ser interpretada como candidiasis diseminada. (10)

El pulmón puede ser también un foco séptico en candidiasis invasiva, en un número de casos mayor de lo que se creía que sucedía. Localizaciones tales como endocarditis, artritis y meningitis son excepcionales. Otra forma de diseminación es por introducción directa del hongo al torrente circulatorio por infección de un angioacceso, o en relación con la administración de heroína por vía parenteral en drogadictos. En el primer caso, se produce primero un

trombo a nivel del orificio de entrada del angioacceso con colonización del trombo. Posteriormente se constituiría una tromboflebitis candidiásica con liberación de émbolos sépticos a distancia. El tipo de material plástico con el que el angioacceso está fabricado parece tener una gran importancia para que se desarrollen estos fenómenos. <sup>(10)</sup>

En cuanto al paso de levaduras directamente desde la piel, como puerta de entrada de una candidiasis sistémica sólo tiene interés en quemaduras extensas y profundas. La candidemia por *C. albicans* ha sido clásicamente considerada atribuida a autoinfección por *C. albicans* endógenas que inicialmente colonizaban al paciente, sin embargo ha sido descrita una forma exógena excepcional de candidiasis sistémica como resultado de una infección cruzada entre pacientes y personal de una Unidad de cuidados intensivos, siendo implicada una cepa en particular de *C. albicans*. También se ha descrito un brote epidémico intrahospitalario debido a *C. albicans*, en relación con la Nutrición paraenteral. En ambos casos la infección fúngica nosocomial sería de origen exógeno. Es por esto que el estudio del genotipo de las candidas aisladas dentro del mismo hospital puede proporcionar información epidemiológica importante para comprender y controlar la cepa de *Candida* nosocomial más frecuente dentro del hospital. Clásicamente se ha descrito el origen de la candidemia en los pacientes neutropénicos a partir de un foco endógeno, en particular el tracto gastrointestinal y en ausencia de neutropenia la puerta de entrada más habitual el CVC. Según diversos estudios el foco de procedencia de la candidemia más frecuente es el catéter, tracto urinario y tracto gastrointestinal (77%, 7% y 7% respectivamente). <sup>(10,21, 29,73, 74)</sup>

#### **FACTORES DE RIESGO**

Se ha demostrado la capacidad que tiene *Candida* de adherirse a las células de la vagina, del aparato digestivo y de la boca, a la fibronectina, a los coágulos de fibrina plaquetaria, al acrílico, al endotelio a los linfocitos y a los plásticos. Para que este microorganismo comensal del ser humano se convierta en patógeno es necesario que exista una interrupción de los mecanismos normales de defensa. Los factores responsables de este compromiso inmunitario se dividen en dos categorías: de causa natural y de origen iatrogénico. En la primera categoría está la diabetes mellitus, que predispone a la aparición de candidiasis cutánea, aunque no a la forma diseminada.

Los principales factores predisponentes de la infección por *Candida*, sobre todo respecto a la candidiasis diseminada, son iatrogénicos, como lo son la introducción en la medicina clínica de las modalidades terapéuticas más novedosas para el apoyo vital avanzado que ha sido uno de los principales responsables del espectacular cambio en la incidencia de esta enfermedad. Los avances tecnológicos alcanzados en los últimos años para prolongar la vida de los pacientes son uno de los principales motivos del auge de las infecciones fúngicas sistémicas y ha permitido que *Candida sp*, habitualmente saprofito del tracto digestivo del huésped, se convierta en un patógeno con capacidad invasiva. <sup>(10)</sup>

Los factores favorecedores del incremento de la incidencia de candidiasis son muy frecuentes en el ámbito hospitalario. Son numerosos los estudios que han identificado múltiples factores de riesgo que predisponen a los pacientes a una infección fúngica oportunista. De entre todos estos, quizás los más destacados hayan sido el empleo de antibióticos de amplio espectro de forma prolongada, que destruyen la flora bacteriana normal y permiten la proliferación del hongo y el uso generalizado de los catéteres intravenosos permanentes. <sup>(13,14)</sup> Otros factores que predicen el desarrollo de una candidiasis invasiva incluyen, la identificación de *Candida sp.* en varios focos y la existencia previa de insuficiencia renal. Análisis multivariados llevados a cabo recientemente en pacientes oncológicos y transplantados de médula ósea han demostrado que la presencia o ausencia de neutrófilos, parecen marcar el curso de las infecciones fúngicas debidas a *Candida sp.*, *Aspergillus* y *Fusarium*. <sup>(2,10,36)</sup>

Entre los pacientes quirúrgicos con un mayor riesgo de candidiasis sistémica se encuentran los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, sobre todo en relación con cirugía de urgencias, cirugía sobre el colon y páncreas, y tras peritonitis graves posoperatoria en relación con dehiscencias de anastomosis y fallos de sutura. A parte de los ingresados en unidades de cuidados intensivos, la candidemia afecta primordialmente a individuos inmunocomprometidos especialmente pacientes con cáncer o enfermedades hematológicas malignas en tratamiento con quimioterapia y los sometidos a drogas inmunosupresoras como son los transplantados, sobre todo de hígado, corazón y pulmón son de riesgo elevado, mientras que en los transplantados renales ha disminuido en los últimos años la incidencia de candidiasis diseminada probablemente en relación a mayor experiencia en este tipo de trasplantes <sup>(11,33)</sup>. Además han merecido también especial interés los pacientes politraumatizados y con quemaduras extensas, ya que en estos pacientes existe una alteración casi total en la respuesta inflamatoria y de la inmunidad mediada por células, al mismo tiempo que asocian diversos factores predisponentes de candidiasis. <sup>(10,22)</sup>

Las infecciones por *Candida*, principalmente las invasivas, se desarrollan en el contexto de enfermedades graves y con frecuencia son concomitantes con aquellas también causadas por otros patógenos oportunistas. *S. aureus* resistente a la meticilina, *C. difficile*, bacilos Gram-negativos y enterococos resistentes a vancomicina aparecen en el escenario de la sobreinfección fúngica. <sup>(12)</sup>

Entre los factores de riesgo de padecer candidemia se señalan aquellas técnicas de reanimación utilizadas en la unidades de cuidados intensivos tales como los angioaccesos prolongados, que representan la tercera causa de infección asociada a catéter, después de los cocos grampositivos y bacilos gramnegativos; siendo la frecuencia de colonización por hongos para un angioacceso de un 2%, con un riesgo de diseminación de hasta el 20%. También se encuentra la nutrición parenteral que favorece la traslocación a nivel digestivo, los antibióticos de amplio espectro que alteran la flora bacteriana favoreciendo el desarrollo de las levaduras a nivel del tracto digestivo, los corticosteroides por disminuir la respuesta linfocitaria así como los agentes quimioterápicos; el cáncer en fases avanzadas, las

enfermedades malignas hematológicas, el trasplante de médula ósea o de órgano sólido, la neutropenia, la cirugía abdominal, las quemaduras extensas; la hemodiálisis, la ventilación mecánica, el ingreso en unidad de cuidados intensivos y la colonización previa por hongos. (2,4-7,10,21,75)

El aumento reciente de las especies de *Candida no albicans* se ha relacionado con la previa exposición del paciente a terapia antifúngica, particularmente con fluconazol, que parece ser un predictor de candidemia por *C. no albicans*. (75)

Son factores de peor pronóstico y predictores independientes de mortalidad por *Candida*: la edad avanzada, los pacientes ingresados en UCI y los enfermos de cáncer en fases terminales otros autores añaden la cirugía previa y el inicio tardío del tratamiento antifúngico. Así, para Morrell et al. los factores independientes de mortalidad son: el tratamiento previo con antibióticos, la gravedad del paciente y el retraso del tratamiento antifúngico, más allá de las 12 horas tras recibir el resultado del primer hemocultivo positivo. No empeora el pronóstico la infrecuente candidemia polimicrobiana, es decir, el aislamiento de más de un tipo de *Candida* en el mismo hemocultivo, pero si lo empeoraba la asociación con bacteriemia. Para Almirante et al. se asociaba a mejores resultados en cuanto a la supervivencia el tratamiento antifúngico adecuado y la retirada del catéter. (1,5,26,29,75, 76)

#### MANIFESTACIONES CLINICAS.

La candidemia se puede considerar una forma de candidiasis sistémica, previa a la afectación de otros órganos profundos. La invasión del torrente sanguíneo y su posterior diseminación con múltiples localizaciones metastásicas es lo que caracteriza a los pacientes inmunodeprimidos que desarrollan una infección fúngica. (10)

La clínica de la candidemia se caracteriza por fiebre alta de hasta 39-40 grados Celcius, pero también hay casos con fiebre moderada o simple febrícula e incluso hipotermia, acompañada de taquicardia persistente, escalofríos y en ocasiones lesiones cutáneas en tronco y extremidades que asemejan una reacción anafiláctica. También se puede observar leucocitosis e insuficiencia multisistémica. En el 60% de los casos en que se asocian manifestaciones cutáneas y candidemia, se trata de *C. tropicalis*. (10)

Se ha considerado como diagnóstico de candidiasis diseminada, la demostración de dos hemocultivos positivos en un intervalo de 24 horas y mediante punción percutánea distante de un angioacceso colonizado. Sin embargo, algunos autores están en total desacuerdo con esta afirmación considerando que es suficiente el tener un solo hemocultivo positivo. (10)

La candidemia raramente ocurre en los primeros días tras la hospitalización o después de una intervención quirúrgica, sino que se asocia más bien con periodos prolongados de hospitalización (especialmente en unidades de terapia intensiva), debido al tiempo necesario para que *Candida sp.* en fase colonizante se multiplique en la puerta de entrada,

se adhiera a las mucosas y posteriormente invada y se disemine. El principal factor implicado es la presencia de neutropenia; estos pacientes tienen más probabilidades de diseminación visceral y más alta tasa de mortalidad. Un consenso internacional ha propuesto unos criterios de clasificación de las infecciones fúngicas invasivas oportunistas estudiadas en pacientes inmunocomprometidos, en tres niveles de probabilidad de padecer candidemia; llamando infección “confirmada” cuando tenemos un hemocultivo positivo más signos de infección; “probable” al aislamiento del hongo en sangre sin signos de infección pero con la presencia de factores predisponentes en el huésped como neutropenia, enfermedad de injerto contra huésped o tratamiento previo con corticoides; e infección “posible” al hemocultivo positivo más sólo la presencia de neutropenia. <sup>(10,77,78)</sup>

Dentro de los pacientes con inmunodepresión grave, casi todos los que presentan candidemia tienen la enfermedad diseminada. Puede ser muy peligroso asumir que un hemocultivo positivo para *Candida* represente la existencia de una candidemia “benigna”, por lo que debería realizarse una evaluación exhaustiva de dicho paciente para descartar la presencia de una enfermedad diseminada. Esta evaluación debe consistir en la realización de hemocultivos repetidos, junto con una exploración física cuidadosa dirigida a buscar manifestaciones tales como afectación ocular, osteomielitis, afectación cutánea y las demás complicaciones de la enfermedad diseminada que pueden identificarse en esta exploración. <sup>(14)</sup>

Los micólogos clínicos han llegado a un consenso terapéutico de la candidemia, en el que se consideran tres factores, con independencia de que esta se produzca en un huésped inmunocomprometido y de que se asocie a la presencia de un catéter intravenoso permanente. Estos factores son:

a) Reconocer que la estratificación de los pacientes de acuerdo con la probabilidad de que tengan una candidemia “benigna” ha sido con frecuencia inútil, b) La tasa de mortalidad asociada a la candidemia es de al menos el 40% y c) En la actualidad se dispone de antifúngicos menos tóxicos como el fluconazol y la caspofungina, para los pacientes no neutropénicos que, de otra forma, no habrían sido tratados. <sup>(14)</sup>

El número de pacientes que presentan complicaciones derivadas de la candidemia, sobre todo artritis, endoftalmitis, endocarditis y osteomielitis, preocupa cada vez más. La incidencia de tales complicaciones no está totalmente definida, según un estudio, la endocarditis, endoftalmitis y los abscesos cerebrales aparecen en un 6% de todas las candidemias y su aparición es una razón adicional para tratar a todos los pacientes candidémicos con antifúngicos. <sup>(21)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Como en toda la patología infecciosa un diagnóstico etiológico correcto y precoz es imprescindible para instaurar el tratamiento adecuado y de esta forma mejorar el pronóstico del enfermo. Sin embargo esto no es sencillo en las

infecciones fúngicas. Algunos hongos crecen lentamente o infectan tejidos poco accesibles, por lo que el diagnóstico por los métodos tradicionales, observación directa y cultivo pueden ser tardíos o tener una sensibilidad muy baja. Clasificaremos por tanto las técnicas diagnósticas en convencionales (microscopía directa y cultivos) y en no convencionales (serológicas).<sup>(79)</sup>

En los casos de infección fúngica invasiva debería realizarse un examen microscópico directo, con blanco de calcofluor o con una tinción (técnica de impregnación) argéntica, que permita realizar el diagnóstico de micosis invasiva de forma precoz. Tras el examen microscópico, las muestras deben sembrarse en varios medios de cultivo. Aunque la mayoría de los hongos crecen en medios habituales como el agar sangre y el agar chocolate, también deben emplearse medios específicos para hongos como el agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol con o sin gentamicina. En el diagnóstico micológico también se emplean medios diferenciales cromogénicos que permiten reconocer varias especies de levaduras por el color de la colonia, esto permitiría adelantar entre 24 y 48 horas el diagnóstico de infección mixta y, sobre todo, la presencia de levaduras resistentes a fluconazol como *C. krusei* o *C. glabrata*. En el caso de hemocultivos, las técnicas basadas en el método de lisis-centrifugación pueden mejorar la sensibilidad de los cultivos tradicionales (bifásicos) y de los sistemas automatizados, por lo que debe valorarse su utilización en enfermos de alto riesgo de padecer micosis invasivas. En cuanto a la aparición de especies patógenas con resistencia intrínseca a los antifúngicos y de cepas con resistencia secundaria, han determinado la necesidad de desarrollar y estandarizar las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos. En los últimos años se han desarrollado varias técnicas para la detección de resistencias in vitro, que muestran cierta correlación con la evolución clínica de los enfermos.<sup>(79)</sup>

Para el diagnóstico de las candidiasis invasivas disponemos también de técnicas menos convencionales y más modernas como son las serológicas. El diagnóstico serológico se basa en la detección de diversos componentes fúngicos que se liberan durante la infección y de la respuesta de anticuerpos que se produce contra ellos. La mayoría de los estudios sobre detección de antígeno en pacientes con candidiasis invasora se realizan en la actualidad con la prueba Platelia *Candida* Ag. Esta prueba es un ELISA que detecta manano, el antígeno mayoritario de la pared celular de *Candida*, que debe ser liberado de su unión con los anticuerpos anti-manano para poder ser detectado en el suero de los pacientes.<sup>(17,80)</sup>

En cuanto a la detección de anticuerpos, la prueba *Candida albicans* con inmunofluorescencia permite el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora con una sensibilidad del 84 % y una especificidad del 94 %. El interés de la detección de los anticuerpos antimicelio reside en que estos anticuerpos van dirigidos frente a antígenos de *C. albicans* que se expresan mayoritariamente en la superficie de la pared celular de la fase micelial del hongo y que se asocian a la invasión tisular. Actualmente se han identificado varios genes que codifican antígenos específicos de la superficie de la pared celular del micelio de *C. albicans*, entre los que destacan HWP-1, ALS3, ECE1 y HYR. Los resultados

obtenidos detectando anticuerpos contra la HWP-1 fueron muy similares a los obtenidos detectando anticuerpos anti-micelio, sobre todo en los pacientes infectados por *C. albicans*. Aunque los pacientes con infección por especies diferentes de *C. albicans* suelen tener títulos más bajos de anticuerpos anti-HWP-1 que los infectados por *C. albicans*, *Lain et al.* han detectado anticuerpos anti-HWP-1 en pacientes con candidemia por; *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. utilis* y *C. dublinensis*.<sup>(17,81)</sup>

Pero los avances más significativos en el campo de la detección de componentes no antigénicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora se han producido en la detección de (1-3)- $\beta$ -D-glucano y ácido desoxi ribonucleico (ADN). El (1-3)- $\beta$ -D-glucano es un componente de la pared celular de la mayoría de los hongos incluyendo *Candida*. Al ser un marcador panfúngico, la identificación a nivel de género debe hacerse combinándola con otras técnicas como el galactomanano en la aspergilosis invasora o los anticuerpos anti-micelio en la candidiasis invasiva. La detección de (1-3)- $\beta$ -D-glucano se ha utilizado con éxito en el diagnóstico de la candidemia y en particular las asociadas a la existencia de biopelículas en catéteres, ya que *Nett et al.* han observado que las biopelículas producidas por *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* liberan cantidades importantes de (1-3)- $\beta$ -D-glucano que pueden ser detectadas por la prueba Fungitest®.<sup>(17, 81 bis,82)</sup> La detección de ácido desoxi ribonucleico (ADN) utilizando la tecnología de la reacción de cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real es probablemente el mayor avance que se ha producido en este campo en los últimos años, ya que aunque un hemocultivo positivo para *Candida*, siga siendo la prueba “estándar de oro” para el diagnóstico de la candidemia, este se retrasa si lo comparamos con el diagnóstico por la reacción de cadena de polimerasa (PCR), incluso un resultado positivo en la reacción de cadena de polimerasa (PCR) en pacientes con factores de riesgo para candidemia ej. fiebre prolongada y refractaria a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro, a pesar de que tengan un hemocultivo negativo puede suponer evidencia suficiente para la introducción de tratamiento antifúngico empírico temprano.<sup>(17,83,84)</sup>

Se han propuesto diversos scores o puntajes para tratar de distinguir entre colonización por *Candida* e infección, dentro de estos se encuentran:

-Índice de colonización corregido: Que se obtiene determinando el Número de muestras con alta colonización entre el Número muestras tomadas. Punto de corte >0.4, tiene sensibilidad del 72% y especificidad del 89%, pero es poco práctico en la mayoría de las unidades hospitalarias.

Otro puntaje es la Regla de Ostrosky-Zeichner: Score que toma en cuenta muchas variables: Antibióticos, Angioaccesos, esteroide, pancreatitis, Cirugía mayor, inmunosupresores, esta regla tiene una sensibilidad del 34%, una especificidad del 90%, por lo que no se ha usado ampliamente por tener baja sensibilidad.

El más usado es el Candida Score: León et al proponen un puntaje en base a las siguientes variables:

nutrición parenteral (1), cirugía previa (1), colonización multifocal por *Candida* (1) y sepsis grave (2). Un *Candida score* superior a 2,5 puntos puede seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico temprano (sensibilidad del 81% y especificidad del 74%). Mas sin embargo no se ha mostrado la utilidad en el diagnóstico de candidemia. (17,22,81,84, 135, 136)

Juneja et al en 2012, propusieron el *Candida Score* como un predictor de mortalidad en pacientes con Candidemia, encontrando relación directa con la Mortalidad y *Candida Score* Elevado (137)

En conclusión, en los últimos años se ha producido avances en el diagnóstico serológico de las micosis por hongos levaduriformes, en la detección de anticuerpos frente a antígenos recombinantes y en la detección de (1-3)- $\beta$ -D-glucano. Los estudios más recientes sugieren que será necesario la combinación de dos técnicas que detecten antígeno, anticuerpos, (1-3)- $\beta$ -D- glucano y Acido de soxiribonucleico para optimizar este diagnóstico. Ya que el tratamiento precoz mejora la supervivencia de estos pacientes, retrasos en el tratamiento de las candidemias se podían minimizar por el desarrollo de técnicas diagnósticas más rápidas en la identificación de la infección. (17,75,85)

## TRATAMIENTO

Durante muchos años *Anfotericina B desoxicolato* (AmBD), fue la única opción de tratamiento de las candidiasis invasivas. Y esto a pesar de los ya conocidos efectos adversos como la nefrotoxicidad y las relativas a la infusión de fármaco. Todo esto unido al aumento de la tasa de infecciones por *Candida* ha animado el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos.

*Anfotericina B* y *flucitosina* eran las únicas opciones de tratamiento disponibles hasta 1981 cuando el primer azol oral, *ketoconazol* salió al mercado. A pesar de que *ketoconazol* representó un avance importante, su biodisponibilidad errática, su escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo, sus efectos adversos antiandrogénicos y las potenciales interacciones con fármacos que se metabolizan por el citocromo P-450 (CYP) limitan su papel. La introducción de *fluconazol* e *itraconazol* en 1992, redujeron el uso de *ketoconazol*.

La puesta en venta de *fluconazol*, representó un gran avance en el tratamiento de las candidiasis invasivas, debido a su previsible actividad in vitro frente a *Cándida albicans*, excelente tolerabilidad y favorable farmacocinética. Desde su introducción, *fluconazol* ha sido ampliamente usado tanto en el tratamiento como en la profilaxis de las infecciones por *Candida*. Sin embargo el cambio en la epidemiología de las candidiasis invasivas ha ocurrido a favor de un aumento de infecciones debidas a *Candidas no albicans*, algunas de ellas resistentes a *fluconazol*, en las que el tratamiento empírico con este azol puede no ser el más adecuado. Las opciones disponibles para el tratamiento de infecciones

fúngicas invasivas se han expandido en los últimos años con la aparición a mediados de los noventa de las tres anfotericinas B asociadas a lípidos, todas ellas han reducido la nefrotoxicidad comparado con AmBD. Al inicio de esta década aparecían la primera equinocandina antifúngica, *caspofungina*, y el penúltimo triazol, *voriconazol*, este último mostraba más actividad in vivo e in vitro frente algunas cepas de *Candidas no albicans* resistentes a antifúngicos, especialmente *C. krusei*.<sup>(86)</sup> *Caspofungina* particularmente representó un importante avance en el tratamiento de las candidiasis. La segunda equinocandina, *micafungina*, salió en 2005 y la última hasta ahora, la *anidulafungina* se introdujo en el mercado, en septiembre de 2007, año en que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó su uso para el tratamiento de la candidiasis invasiva, incluyendo candidemia en pacientes adultos no neutropénicos.<sup>(87)</sup> En 2006, la FDA americana ya la había aprobado para el tratamiento de la candidemia entre otras indicaciones y no demuestra ser inferior al fluconazol en el tratamiento de las candidiasis invasivas. Azoles de última generación como *posaconazol*, que acaba de salir al mercado, probablemente jueguen un papel importante en el manejo de las candidiasis invasivas incluyendo infecciones causadas por especies inherentemente menos sensibles como *C. krusei*.<sup>(39,87-89)</sup>

Los cambios epidemiológicos de las candidiasis, la capacidad de los agentes antifúngicos y el incremento de las resistencias a estos, han creado múltiples controversias que fundamentalmente van dirigidas a la selección del tratamiento empírico óptimo.

De las numerosas clases de antifúngicos disponibles, tres son los agentes primarios en el tratamiento de las candidemias: los polienos, los azoles y las equinocandinas. Estas clases varían entre otras características en sus mecanismos de acción, espectro antifúngico, indicaciones clínicas, vía de administración y en sus probables efectos adversos. Para la elección del fármaco inicial es imprescindible conocer la epidemiología del hospital en relación con esta infección. En general la sensibilidad es constante entre especies y por tanto, conociendo la epidemiología, el tratamiento empírico es adecuado en un elevado porcentaje de los casos. Sin embargo, es esencial identificar la levadura a nivel de especie y es recomendable determinar su patrón de sensibilidad. Así mismo, es imprescindible valorar el estado clínico del paciente y conocer si estaba recibiendo profilaxis con antifúngicos.<sup>(23)</sup>

Dentro del grupo de los polienos, la ABD o sus derivados lipídicos siguen siendo los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones invasivas producidas por *Candida*, sobre todo en enfermos críticos, neutropénicos o que sean resistentes a azoles o a equinocandinas.<sup>(43)</sup> Por otro lado se ha demostrado que el fluconazol es, en aquellas especies susceptibles, tan eficaz como anfotericina B para el tratamiento de la candidemia y con un perfil de seguridad superior, principalmente en pacientes no neutropénicos, ni inmunodeprimidos, donde se evidencia un tasa equivalente de éxitos con una toxicidad renal significativamente menor, aunque la mayoría de estudios se han limitado a pacientes no neutropénicos, estudios observacionales sugieren que fluconazol y ABD son igual de efectivos en

pacientes neutropénicos. <sup>(72,90-93)</sup> La aparición de especies no albicans como *C. glabrata* y *C. krusei*, que son relativamente resistentes al fluconazol, pero sensibles a caspofungina, anidulafungina y a voriconazol, hacen prever probablemente un papel creciente para estos fármacos. Caspofungina es tan eficaz como anfotericina en el tratamiento de *C. albicans* y *no albicans*, incluyendo *C. krusei*. Por otro lado ya se han descrito resistencias cruzadas entre los azoles (fluconazol, voriconazol y posaconazol) en pacientes que habían recibido ciclos previos de fluconazol, aunque inicialmente hubieran sido susceptibles in vitro a estos, de lo que se deduce que habría que ser cauteloso a la hora de tratar con un azol a un paciente que ya hubiera recibido previamente un antifúngico de este grupo, especialmente cuando se trate de levaduras como *C. glabrata*. <sup>(13,18,37,67,95, 96)</sup>

Respecto a las tres formulaciones lipídicas de anfotericina B: anfotericina B en dispersión coloidal, anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B, en México solo se comercializan las dos últimas, ofrecen ciertas ventajas frente a anfotericina B desoxicolato, como el haber permitido aumentarlas dosis de este fármaco con menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión (escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y cefalea), especialmente la liposomal y con un descenso marcado de la nefrotoxicidad, la desventaja es su mayor costo. <sup>(14,23,43,72,89,91,97-99)</sup> En resumen, se considera como tratamiento de elección para el paciente estable sin neutropenia y que no ha recibido previamente azoles, fluconazol, a dosis de 6mg/Kg/día. ABD y caspofungina han demostrado una eficacia equivalente a fluconazol en estos pacientes. Otras opciones válidas de tratamiento son el voriconazol y las anfotericinas unidas a lípidos. El paciente estable que ha recibido azoles o que tienen neutropenia el tratamiento de elección es ABD o caspofungina. El paciente con sepsis grave o shock séptico el tratamiento recomendado sería ABD (>0,7mg/Kg/día) o caspofungina. <sup>(90)</sup>

Actualmente no está establecido el tratamiento combinado de la candidemia. En un ensayo clínico aleatorizado del que disponemos, el uso de fluconazol 800mg/día junto a ABD durante los primeros 5-6 días, demostró tasas similares de éxito que el tratamiento aislado con fluconazol (800mg/día) durante el mismo tiempo, aunque con una tendencia hacia un aclaramiento más rápido de la fungemia en el grupo de tratamiento combinado. También se ha estudiado la interesante asociación de otros antifúngicos como anidulafungina y voriconazol y se ha comprobado que existe sinergia in vitro. <sup>(87,90,104,105)</sup>

Cuando diagnostiquemos la fungemia en un paciente neutropénico que haya recibido previamente profilaxis con fluconazol, deberíamos sospechar que la *Candida* causante, incluyendo *C. albicans* podría ser resistente a los azoles y por tanto tendríamos que tratarla en primera instancia con otros antifúngicos alternativos como anfotericina B ó una fungina, hasta recuperar los niveles de neutrófilos.

Si es factible en el enfoque inicial de la candidemia se debe incluir la retirada del catéter venoso central.

Una vez se conozca la especie de *Candida* responsable, se adecuará el tratamiento antifúngico atendiendo a la sensibilidad de la misma y se debe mantener hasta dos semanas después del último hemocultivo positivo y de la resolución de los signos y síntomas de la infección. Si se constata afectación visceral se mantendrá un mínimo de 4 semanas. <sup>(72,90)</sup> Es por ello que en un paciente con hemocultivos positivos para *Candida spp.* debe realizarse siempre la exploración del fondo de ojo, para descartar endoftalmitis; si existe afectación retiniana se considera que es una forma diseminada y, por lo tanto hay que proseguir el tratamiento durante un mínimo de cuatro semanas o hasta la desaparición de la lesión. En general prolongar el tratamiento más allá de dos semanas, si la respuesta ha sido favorable y no se ha constatado afectación visceral, no es necesario y no previene la aparición de posteriores complicaciones. <sup>(23,120)</sup>

Por todo ello, ante el primer hemocultivo positivo se recomienda la retirada de la vía venosa central y el inicio precoz del tratamiento empírico antifúngico para mejorar la supervivencia de estos pacientes. <sup>(6,97,121)</sup>

En cuanto a las resistencias de los diferentes tipos de *Candida* a los principales antifúngicos son todavía poco frecuentes en general. Frente a anfotericina B, tradicionalmente las resistencias son raras con *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*; con *C. lusitanae* son más frecuentes pero no universales. La actividad de anfotericina B contra *C. no albicans* es significativamente menor que frente a *C. albicans*. <sup>(2,5,8,89)</sup>

Estudios in vitro previos indican que las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de voriconazol pueden ser altas frente a las cepas de *Candida sp.* con una sensibilidad reducida a fluconazol, lo que sugiere la posible aparición de resistencia cruzada con voriconazol y otros azoles. <sup>(91,122)</sup> Pero el grado de resistencia cruzada varía considerablemente según la especie de *Candida*. Es muy importante con *C. glabrata* y parece ser mínimo en la mayoría de las otras especies de *Candida*. <sup>(91, 122, 123)</sup> De todas formas a pesar de la estrecha correlación positiva entre la CMI de fluconazol y las de voriconazol, la mayoría de las cepas que no fueron sensibles (CMI  $\geq 16$   $\mu\text{g/mL}$ ) a fluconazol fueron inhibidas por concentraciones de voriconazol ( $\leq 1$   $\mu\text{g/mL}$ ) que puede alcanzarse clínicamente utilizando las dosis recomendadas de este antifúngico. En estudios clínicos la respuesta a voriconazol en pacientes con *Candida albicans* y *no albicans* fue del 77%, lo que sugiere un mínimo impacto de las resistencias cruzadas desde el punto de vista clínico. <sup>(91)</sup>

Las equinocandinas (caspofungina, anidalfungina) son activos contra todas las *Candida sp.*, aunque la CIM para algunos aislados de *C. parapsilosis* y *C. guilliermodii* son mayores que para las otras *Candida sp.* <sup>(87, 90-91)</sup>

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Una vez establecida la infección, la mortalidad global de la candidemia es elevada pudiendo alcanzar el 60-80% de los casos en la mayor parte de las series publicadas hasta la fecha. <sup>(10)</sup> En más de la mitad de los casos de los

episodios de candidemia, la muerte ocurre en la primera semana tras el aislamiento de *Candida sp* de la sangre. En pacientes quirúrgicos graves la mortalidad es ligeramente más baja. La mortalidad atribuible a la candidemia nosocomial continúa siendo bastante alta, más elevada que la esperada sólo por su enfermedad de base. Miller y Wenzel demostraron que la candidemia era un factor predictor de mortalidad independiente de la enfermedad de base. En el estudio de Wey et al. confirmaron la severidad de la candidemia en el sentido de hallar una mortalidad del 57% de casos, de los que en un 38% la muerte era directamente atribuible a la infección fúngica. Por tanto en un paciente con enfermedad de base grave, la presencia de candidemia implica un peor pronóstico. Estos hallazgos estuvieron directamente enfrentados con el concepto universalmente aceptado hasta la fecha de candidemia transitoria o benigna. <sup>(30,32,125,126)</sup>

Dada la alarmante mortalidad asociada a esta infección y el reconocimiento de complicaciones graves tardías, se considera hoy en día que debe instaurarse una terapia antifúngica precoz en todos aquellos pacientes con candidemia, independientemente de la puerta de entrada. Con ello se pretende reducir la mortalidad directamente atribuible a la candidemia. La instauración precoz de una terapia antifúngica ha mejorado la evolución de la fungemia en numerosos estudios. <sup>(10)</sup>

Aunque *Candida* es ahora la cuarta infección más común del flujo sanguíneo y la causa más frecuente de infección fúngica invasiva en enfermos críticos no neutropénicos, falta todavía un instrumento de diagnóstico de las candidiasis invasivas más preciso y temprano. La colonización por esta levadura en múltiples localizaciones, el uso prolongado de antibióticos, los catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral, la cirugía preferentemente gastrointestinal y la estancia prolongada en UCI se han relacionado con un incremento de riesgo de candidiasis invasiva, incluyendo la candidemia. Estudios prospectivos randomizados han demostrado que, el tratamiento empírico precoz en pacientes neutropénicos con factores de riesgo y que presentan fiebre inexplicable y persistente (5-6 días) a pesar de estar recibiendo antibióticos de amplio espectro, reducen la frecuencia de desarrollar fungemia clínicamente manifiesta y la morbimortalidad que esta conlleva. <sup>(72)</sup>

Es por ello que la prevención de la candidemia debía ser una prioridad para reducir la mortalidad por esta infección. Una posibilidad sería estratificar a los pacientes en función de los factores de riesgo predictores de enfermar y la clínica que presenten con el fin de recibir profilaxis o terapia empírica precoz y así reducir las altas tasas de candidemia y la morbimortalidad asociada. <sup>(30,126)</sup> Para Pfaller et al. la mortalidad atribuible a la candidemia es en gran parte debida al retraso en la administración de la terapia antifúngica apropiada. En el estudio de Morell, a los pacientes a los que se les administró el tratamiento después de 12 horas de recibir la información microbiológica se asoció a mayor mortalidad que los pacientes que recibieron el antifúngico de forma empírica o en las primeras 12 horas de recibir el resultado del hemocultivo. <sup>(4,75)</sup> Son múltiples los estudios que constatan que el tratamiento antifúngico precoz disminuye de forma

considerable la mortalidad de los pacientes con candidemia. Es por todo ello que, un uso restringido y racional de los antibióticos, el reconocimiento temprano de la infección junto con la retirada precoz de los catéteres y el tratamiento antifúngico precoz y adecuado puede ayudar a disminuir la mortalidad por candidemia. <sup>(127-134)</sup>

#### MARCO DE REFERENCIA.

Es importante definir la epidemiología local de las candidemias en pacientes hospitalizados en el HECMNSXXI. Además se deben identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemias nosocomiales en nuestra unidad y así compararlos con lo publicado en la literatura mundial. Además, por los problemas en el diagnóstico, que generalmente es tardío, se deben de buscar herramientas para el diagnóstico de Candidemias

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro hospital se atiende cada vez más pacientes con múltiples comorbilidades, además, cada día existen más técnicas invasivas para el manejo de los pacientes hospitalizados en diferentes servicios, con estas técnicas se prolonga la sobrevivencia, pero se aumenta a su vez la estancia intrahospitalaria, este aumento en la estancia intrahospitalaria predispone a desarrollo de infecciones nosocomiales, entre ellas las candidemias. En nuestro hospital no se conocen los factores de riesgo asociados a candidemia, estos factores nos ayudarían a identificar los pacientes con riesgo para desarrollar candidemia y aplicar el Candida Score de forma temprana y poder instaurar tratamiento oportuno.

#### PREGUNTA DE INVESTIGACION

Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de Candidemia en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepulveda G.” del centro médico nacional Siglo XXI

#### JUSTIFICACION

En nuestro hospital se han realizado protocolos para conocer los factores asociados y desenlace en paciente con candidemia en periodos cortos de tiempo y logrando muestras pequeñas, es importante un análisis por un periodo más largo de tiempo para evaluar más casos incidentales. Hay pocos estudios en la literatura que estudian la eficacia del Candida Score para el diagnóstico de candidemias nosocomiales. Es necesario realizar estudios descriptivos sobre este tema de importancia epidemiológica hospitalaria, para posteriormente dar pauta al desarrollo de otros protocolos de investigación sobre el tema.

## OBJETIVO.

General: Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemias en los pacientes con candidemia en el Hospital de Especialidades CMNSXXI

Secundarios:

1. Conocer Prevalencia de candidemias en el Hospital de Especialidades CMNSXXI
2. Analisis de los factores asociados a mayor mortalidad
3. Utilidad en el diagnóstico de Candidemia con el Candida Score.

## HIPÓTESIS.

### NULA

- La incidencia de candidemias por *Candida albicans* y *Candida spp.* es probablemente mayor a otras unidades de atención debido a que nuestra población hospitalaria cuenta en su mayoría con pacientes con múltiples comorbilidades que predisponen a estancias intrahospitalarias prolongadas, y por ende alta morbimortalidad.
- Encontrare similitud entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemias en nuestro hospital (HECMNSXXI), en relación a lo publicado en la literatura.
- El Candida Score es útil en el diagnostico de Candidemia

### ALTERNA

- La incidencia de candidemias por *Candida albicans* y *Candida spp.* es menor a otras unidades de atención reportadas en la literatura mundial.
- Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemias en nuestro hospital (HECMNSXXI), que difieren a lo reportado en la literatura.
- El Candida Score no tiene utilidad en el diagnostico de Candidemias

## DISEÑO.

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo, en una unidad de tercer nivel de atención médica (HECMNSXXI).

casos: pacientes que desarrollan candidemia que su desenlace es la muerte.

controles: pacientes que desarrollan candidemia que sobreviven a la infección.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

## UNIVERSO DE ESTUDIO.

Se recolectará información en base a la presencia de uno o más hemocultivos con desarrollo de *Candida albicans* o *Candida spp.*

La identificación de los pacientes con candidemia se realizará en la búsqueda de los hemocultivos periféricos y centrales en los registros del laboratorio de microbiología y micología de esta unidad durante el tiempo establecido de marzo del 2012 a febrero del 2013.

Posteriormente, con el registro de los pacientes con hemocultivos positivos para *Candida albicans* o *Candida spp.* se procederá a buscar expedientes en base a número de afiliación en el archivo clínico de esta unidad.

Posteriormente se registrarán datos generales acorde a la hoja de captura (ver ANEXO A) en donde se incluyan la totalidad de variables a analizar.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA.** Casos incidentales en el período establecido de marzo del 2012 a febrero del 2013.

## CRITERIOS DE INCLUSION

1. ambos géneros, mayores de 18 años que se encuentren hospitalizados en la UMAE Hospital de Especialidades C MNSXXI en el período establecido con al menos 1 hemocultivo positivo para *Candida albicans* y *Candida sp* y que tengan expediente clínico en archivo

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Ausencia de expediente clínico en el archivo clínico

## DEFINICION DE LAS VARIABLES.

<b>Variables independientes</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definicion</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>
Edad	Tiempo desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Ordinal
Sexo	Genero genotipico	Cualitativa	Nominal
Estancia intrahospital.	Dias totales hasta el egreso	Cuantitativa discreta	Ordinal
Neoplasia hematolog.	Presencia de leucemia o linfoma	Cualitativa	Nominal
Neoplasia sólida	Dx histopatologico de cancer	Cualitativa	Nominal
Enf. autoinmunes	Dx de Lupus, AR, Sjogren, escleroderma	Cualitativa	Nominal
Trasplante	Trasplante de organo solido	Cualitativa	Nominal
Diabetes mellitus	Diagnostico de diabetes según NOM	Cualitativa	Nominal
Cirrosis hepática	Diagnostico clinico de cirrosis	Cualitativa	Nominal

Insuficiencia renal cronica	Dx de nefropatia cronica	Cualitativa	Nominal
Hipertension arterial sist.	Dx de hipertension segun NOM	Cualitativa	Nominal
Insuficiencia cardiaca	Dx de insuficiencia cardiaca izquierda	Cualitativa	Nominal
Cardiopatía isquémica	Insuficiencia cardiaca, diagnostico clinico	Cualitativa	Nominal
Enfermedad arterial periferica	Insuficiencia arterial periferica	Cualitativa	Nominal
Pancreatitis	Inflamacion pancreatica	Cualitativa	Nominal
Perforación intestinal	Rutura abdominal de viceru hueca	Cualitativa	Nominal
EPOC	Neuropatia cronica obstructiva	Cualitativa	Nominal
Uso esteroides	Uso de farmacos glucocorticoides	Cualitativa	Ordinal
Infección por VIH	Elisa + para VIH conformacion por WB	Cualitativa	Nominal
Terapia biológica	Uso de farmacos biologicos en ultimo ano	Cualitativa	Nominal
Neutropenia menos 500	Conteo absoluto de neutrofilos en sangre	Cualitativa	Nominal
Terapia inmunosupresora	Tratamiento con azatioprima, metotrexate	Cualitativa	Nominal
Creatinina al ingreso	Valor de creatinina en sangre en mg/dl	Cuantitativa continua	Ordinal
Temperatura al ingreso	Temperatura corporal en grados Celcius	Cuantitativa continua	Ordinal
Tensión arterial media, ing	PD/(PS-PD/3) en mmHg	Cuantitativa continua	Ordinal
frecuencia cardiaca ingreso	No de latidos por minuto	Cuantitativa discreta	Ordinal
frecuencia respiratoria ing	No de respiraciones por minuto	Cuantitativa discreta	Ordinal
sodio ingreso	Niveles de sodio en sangre mEq/l	Cuantitativa continua	Ordinal
potasio ingreso	Niveles de potasio en sangre mEq/l	Cuantitativa continua	Ordinal
leucocitos ingreso	Leucocitos en sangre x1000 en dl	Cuantitativa continua	Ordinal
tension arterial sistólica	Primer ruido de Korokoff en mmHg	Cuantitativa discreta	Ordinal
Bicarbonato	Niveles de bocarbonato en gasometria	Cuantitativa continua	Ordinal
AMV	Requiero intubacion, ventilacion mecanica	Cualitativa	Nominal
Uso de vasopresores	Uso de dopamina o norepinefrina	Cualitativa	Nominal
Defunción	Muerte durante su hospitalizacion	Cualitativa	Nominal
Gérmenes identificados	Aislamiento en cultivo	Cualitativa	Nominal
Infecciones asociadas a cateter	Hemocultivo de cateter y perriferico +	Cualitativa	Nominal
Intubación prolongada	Mas de 7 dias de intubacion	Cualitativa	Nominal
Profilaxis antifunguca	Uso de antimicoticos antes de candidemia	Cualitativa	Nominal
Dias de estancia en UCI	No de dias de ingreso al egreso de UCI	Cuantitativa discreta	Ordinal
Dias de ayuno	No de dias en ayuno	Cuantitativa discreta	Ordinal
Neumonia nosocomial	Neumonia 48 hrs post a ingreso	Cualitativa	Nominal
Catetertizacion venosa central	Angioacceso central	Cualitativa	Nominal
Tratamiento utilizado	Antifungico indicado post a candidemia	Cualitativa	nominal
candidemia			
Candidemia polimicrobiana	Mas de 1 germen aislado en candidemia	Cualitativa	nominal
<b>Variables dependientes</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definicion</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>
APACHE	Escala APACHE al ingreso	Cuantitativa continua	Ordinal
Choque	Hipotension con hipoperfusion tiular	Cualitativa	nominal
Séptico	Choque con foco septico identificado	Cualitativa	nominal
Cardiogénico	Choque con datos de falla cardiaca	Cualitativa	nominal
Hipovolémico	Choque sec a disminucion de volumen	Cualitativa	nominal
APACHE egreso	Escala APACHE al egreso	Cuantitativa continua	Ordinal
CANDIDA score	Candida Score al ingreso del paciente	Cuantitativa discreta	Ordinal

Se realizaron una estadística descriptiva para cada variable obteniéndose la distribución de frecuencias (absolutas y relativas); en el caso de variables cuantitativas se calcularon también parámetros característicos: media, mediana, desviación típica, máximo y mínimo según sea el caso

Se considero que la diferencia era significativa cuando  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 15.0.

Para el estudio de la asociación de dos variables de estas características se utilizo la prueba de Chi cuadrado, para comparar los resultados observados por el estudio con los resultados esperados con los datos del estudio.

#### DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS.

Se procedio a buscar en los registros en carpeta disponibles en el laboratorio de Bacteriología del Hospital de Especialidades CMNSXXI los números de afiliación y nombres correspondientes a los casos incidentales en el período de marzo del 2012 a febrero del 2014.



Una vez obtenido los casos incidentes se procedio a realizar búsqueda de expedientes tanto de finados como no finados para obtener las variables ya especificadas previamente.



Los expedientes no localizados no se utilizaron para el análisis pero si el caso incidente para la descripción de los parámetros epidemiológicos.



Se llevo a cabo el análisis al recolectar la información total de los casos incidentes.

#### CRONOGRAMA

<p>MARZO 2014-----</p> <p>Búsqueda de casos incidentes en los archivos del laboratorio de bacteriología en las carpetas de hemocultivos disponibles.</p>	<p><i>los casos incidentes en el período de MARZO del 2012- FEBRERO 2013</i></p>
<p>ABRIL 2014-MAYO 2014----</p> <p>Búsqueda de los expedientes correspondientes a los casos incidentes en el archivo clínico del HECMNSXXI para poder obtener las variables previamente descritas.</p>	<p><i>Se expondrá las razones principales por las que no se pudo localizar expedientes, si es el caso.</i></p>
<p>JUNIO 2014-----</p> <p>Realización de la base de datos de los casos incidentes</p> <p>Se realizará análisis estadístico pertinente.</p>	<p><i>En esta etapa se buscará comparar población viva Vs los finados para asociar causas directamente relacionadas a la muerte o como causa asociada a diagnóstico de defunción.</i></p>
<p>JULIO 2014-----</p> <p>Finaliza estudio y se buscará su publicación en revistas indexada y se presentará en sesiones generales y congresos médicos.</p>	

#### CONSIDERACIONES ETICAS

- 1) El estudio es observacional y no implica intervenciones
- 2) No habrá manipulación o contacto directo con pacientes.
- 3) Se respetará en todo caso la confidencialidad
- 4) Se considera que el estudio es clasificado “sin riesgo” por ser de tipo retrospectivo analítico y descriptivo

La realización de este trabajo está acorde con las normas rectoras de la investigación clínica vigente a nivel nacional e internacional, emanadas de la declaración de Helsinki de 1964 adaptada a su última enmienda en 2004 las cuales establecen las normatividad científica, técnica y administrativas para la investigación en salud.

#### RESULTADOS

## RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Durante el periodo de Marzo 2012 a Febrero del 2013 se registraron 39 casos de Candidemia, que correspondieron a 25 pacientes en total, de los cuales 48% eran de sexo masculino (12 pac) y 52% del sexo femenino (13 pac) Tabla 1. La incidencia fue de 1.9 casos por cada 1000 ingresos/año. La edad de los casos incidentales fluctúa entre 33 y 89 años, con una media de 56.1 años  $\pm$  18.1

**TABLA 1. Distribución por sexo**

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	12	48
Femenino	13	52
Total	25	100,0

Para el análisis descriptivo se tomaron en cuenta los 25 pacientes, ya que se pudo recabar el expediente clínico de los 25, además de que ninguno tenía diagnóstico de candidemia al momento del ingreso.

En cuanto al servicio tratante, más de la mitad de los casos incidentales correspondieron a servicio quirúrgicos, Neurocirugía presentó 8 pacientes (32%), Gastrocirugía 5 pacientes (20%), Neurología 4 pacientes (16%), Medicina Interna 3 pacientes (12%), Urología 2 pacientes (8%) Cirugía de cabeza y cuello 2 pacientes (8%) Reumatología 1 paciente (4%). Tabla 2.

**TABLA 2. Distribución por servicio tratante**

	Frecuencia	Porcentaje
Medicina Interna	3	12.0
Neurocirugía	8	32.0
Reumatología	1	4.0
Cirugía de Cabeza y Cuello	2	8.0
Gastrocirugía	5	20.0
Urología	2	8.0
Neurología	4	16.0
Total	25	100,0

En cuanto a la estancia hospitalaria el 92% (23 pacientes) tuvieron estancia mayor a 14 días, el rango de estancia intrahospitalaria fluctúa entre los 6 y 192 días, con una media de 38 días.

Hasta el 64% de los pacientes (16 pacientes) requirieron estancia en Unidad de cuidados intensivos.

El 68% de los pacientes ( 17 pacientes) tenia antecedente de procedimiento quirúrgico durante su estancia intrahospitalaria, el 50% de estos pacientes (8 pacientes) requirieron 2 o mas procedimientos quirúrgicos durante su estancia. Los principales procedimientos quirúrgicos fueron los neuroquirurgicos en un 32% (8 pacientes) seguidos de los procedimientos intraabdominales 20% (5 pacientes)

La mortalidad global por cualquier causa en estos pacientes fue del 36 %(9 pacientes) Tabla 3, de estos el 77.7% (7 pacientes) su diagnostico de defunción fue choque séptico.

**TABLA 3. Porcentaje de mortalidad.**

	Frecuencia	Porcentaje
Defunción	9	36.0
No Defunción	16	64.0
Total	25	100,0

En cuanto a las especies aisladas de Candida, se aislaron 39 hemocultivos que correspondieron a 25 pacientes en total, en ninguno de los 25 pacientes se aislaron 2 especies de Candida diferente.

De los 25 hemocultivos de pacientes diferentes, 11 correspondieron a Candida albicans, 14 a Candida spp. De los cuales 5 se aislo Candida glabrata, 4 Candida tropicalis, 1 Candida parapsilosis y 4 con Candida spp sin identificación.

Tabla 4.

**TABLA 4. Distribución de la especies de Candida**

ESPECIE DE CANDIDA	N:25 eventos
Candida albicans	11
Candida spp.	14
C. tropicalis	4
C. glabrata	5
C. parapsilosis	1
Candida spp sin identificación	4

El uso de antibioticoterapia de amplio espectro se realizo en el 100% de los pacientes (25 pacientes), el antibiótico de inicio mas administrado fueron del grupo de carbapenemicos en el 76% (19 pacientes) y hasta el 92% de los pacientes tuvieron mas de un esquema antibiótico amplio espectro (23 paciente)

De los 25 pacientes con Candidemia, solo el 20% (5 pacientes) recibieron tratamiento antifungico, Fluconazol en el 100% de estos pacientes

De todos los pacientes con candidemia, hasta el 48% (12 pacientes) presentaron infección agregada, siendo los gérmenes mas comunes descritos en la tabla 5.

**TABLA 5. Germenes asociados a las septicemias por Candida**

Pseudomonas aeruginosa	3
Acinetobacter baumannii complex	2
Staphilococcus aureus	2
Klebsiella pneumoniae	2
Enterobacter cloacae	2
Stenotrophomonas maltophila	1

De todos los pacientes, el 56% (14 pacientes) tenían colocación de angioacceso central, con número de días totales con catéter central Media de 52, Mediana de 44.

Durante el curso clínico de los pacientes, el 60% (15 pacientes) presento Lesion renal aguda de cualquier grado.

Neumonia nosocomial hasta el 52% (13 pacientes). El 28% de los pacientes (7 pacientes) requirieron nutrición paraenteral total, con duración de dicha nutrición promedio de 26 días, Mediana de 31 días.

Hasta el 84% (22 pac) requirieron apoyo mecanico ventilatorio, y el 100% de estos pacientes por mas de 7 dias, con un promedio de apoyo mecanico ventilatorio de 19 dias, Mediana de 15 dias. El 56% (14 pacientes) requirió en algún momento uso de vasopresor. El 52% (13 pacientes) cumplieron criterio de Sepsis Grave. Solo el 8% (2 pacientes) presentaron colonización por Candida en Urocultivo o cultivo de secrecion bronquial. El 20% (5 pacientes) presentaron cultivo central y periférico positivo.

Se calculó el Candida Score para todos los pacientes con Candidemia, al momento del ingreso y al diagnóstico de Candidemia por Hemocultivo.

Al momento del Ingreso, el 84% (21 pacientes) presentaron menos de 2.5 puntos de Candida Score

El 16%(4 pacientes) presentaron Candida Score de 3 puntos, de estos ninguno recibió profilaxis con antifungico

Al diagnostico de Candidemia por fecha de reporte de Hemocultivo, el 64% (16 pacientes) presentaban Candida Score de 3 puntos o mas, de estos solo el 16% (4 pacientes) estaba bajo tratamiento con alguno antifungico

## DISCUSION

En este estudio observacional y descriptivo, hemos encontrado a las Candidemias nosocomiales como infecciones severas, con alta mortalidad (36%), sus factores de riesgo fundamentales son la estancia intrahospitalaria prolongada, comorbilidades, angioaccesos centrales, nutrición paraenteral total, antibioticoterapia de amplio espectro y cirugía previa.

Nuestro hospital es predominantemente quirúrgico, pese a eso, la incidencia encontrada es similar a lo reportado en la literatura (1.9 vs 1.89/1000 ingresos año). Se encontró relación hombre: mujer de prácticamente 1:1, las principales enfermedades base fueron neuroquirúrgicas y sepsis abdominal.

Dentro de los factores de riesgo asociados reportados en la literatura, no encontramos diferencia con lo reportado en series internacionales.

La comorbilidad asociada a Candidemia más encontrada fue la Lesión renal aguda que se presentó hasta en el 60% de los pacientes.

Al igual que lo reportado en la literatura, se observa predominio de *Candida albicans*, hasta el 56% de los gérmenes aislados. En esta serie no encontramos policanididemias, pero sí infección bacteriana conjunta hasta en el 48% de los hemocultivos.

Desafortunadamente solo el 8% (2 pacientes) tenían cultivos positivos en otro tejido o secreción, del resto no había reporte en expediente clínico.

La mortalidad encontrada fue similar a lo reportado en otras series, que oscila entre 40-75% y se asocia a choque séptico y falla orgánica múltiple.

El Candida Score se ha propuesto como método sencillo para el diagnóstico de infección por *Candida*, no se ha demostrado utilidad como predictor de Candidemia, en este estudio, por las características del mismo, hasta el 64% de los pacientes presentaron Candida Score mayor a 3 puntos al momento del diagnóstico de Candidemia, de estos, 14 pacientes (87%) tenían este puntaje al menos 7 días previos al reporte de Candidemia.

## CONCLUSIONES

- 1.- Las Candidemias nosocomiales son infecciones de alta mortalidad, pese a nuevas herramientas diagnósticas, el diagnóstico continúa siendo tardío, lo que trae como consecuencia retraso en el tratamiento.
- 2.- En nuestro estudio se encontró epidemiología y factores de riesgo asociados similar a lo reportado en la literatura, al igual se observa un incremento en los aislamientos por *C. non albicans* sobre *C. albicans*.
- 3.- Las comorbilidades más frecuentemente asociadas son la Lesión renal aguda, sepsis grave, neumonía nosocomial, requiriendo en la mayoría de los pacientes estancia en unidad de cuidados intensivos.
- 4.- El Candida score no está diseñado para diagnóstico de Candidemia, pero hasta el 87% de los pacientes presentaron un candida Score igual o mayor a 3 puntos hasta 7 días antes del diagnóstico microbiológico por cultivo, por lo que este estudio abrirá pauta para el desarrollo de nuevos estudios en búsqueda de herramientas para el diagnóstico temprano de Candidemia.

## REFERENCIAS

1. Gómez J, Baños V, Simarro E, Canteras M. Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998. *Enf. infect. Microbiol. Clin.* 2001; 19: 304-307.
2. Snyderman D. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections *Chest* 2003; 123: 500S-503S.
3. Marchetti O. Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular trends, 1991-2000. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:311-20
4. Pfaller MA. Epidemiology of invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2007, p. 133-163
5. Garbino J. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 2002; 81: 425-433.
6. Ben-Abraham R. Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. *Journal of infection* 2004; 49: 317-323.
7. Swinne D. A one year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiol. Infect.* 2004; 132: 1175-1180.
8. García San Miguel L. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: Emergence of *Candida parapsilosis*. *Infection control and hospital epidemiology*; Jun 2005; 26, 6; ProQuest Medical Library. Pag 548

9. Alonso-Valle H. Candidemia in a tertiary Care Hospital: Epidemiology and factors Influencing Mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:254-257
10. Tomasa A. Nolla-Salas. Infección nosocomial. Concepto, prevención y tratamiento. Infecciones producidas por hongos. SEIMUC 1994. pag. 195-204
11. Tortorano AM. Epidemiology of Candidaemia in Europe: Results of 28- Month European Confederation of Medical Micology (ECMM) Hospital-Based Surveillance Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23: 317-322
12. Bustamante C. Treatment of *Candida* infection: a view from the trenches! Current Opinion in Infectious Diseases 2005; 18:490-495
13. Peman J. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida species* isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:23-30
14. Mandell 6a ed. 2005. Principles and practice of infectious diseases. (Elsevier Churchill Livigstone) Vol. 2
15. Sobel J.D. Practice guidelines for the treatment of fungal infectious. Clinical Infectious Diseases 2000; 30:652
16. Luzzati R. Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. Clin Microbiol Infect 2005; 11:908-913
17. Pontón J, del Palacio A. Avances y limitaciones del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por levaduras. Rev Iberoam Micol 2007; 24:181-186
18. Marco F. Trends and frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 2003. 46; 259-264
19. Durán MT. 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
20. Klingspor L. A prospective epidemiological survey of Candidaemia in Sweden. Scand J Infect Dis 2004; 36: 52-54
21. Schelenz S. Candidemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. Blackwell publishing Ltd 2003; Mycoses 46, 390- 396
22. Bertagnolio S. Hospital-acquired candidemia in HIV-infected patients. Incidence, risk factors and predictors of outcome. Journal of chemotherapy 2004. Vol.16-n.2 (172-178).
23. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva por *Candida spp.* Enf Infecc y Microbiol Clin Vol 21 Num 9 Nov 2003, 498-508
24. Fraser J. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15: 414-21
25. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20: 1531-4

26. Almirante B. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: Results from population-based surveillance Barcelona, Spain, from 2002-2003. *Journal of Clinical Microbiology*, Apr.2005,p.1829-35
27. Hajjeh RA.Sofair. Incidence of bloodstream infections due to *Candida species* and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population –based active surveillance program. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42:1519-27
28. Safdar A. the predictors of outcome in immunocompetent patients with hematogenous candidiasis. *International journal of Infectious diseases* 2004; 8: 180-186.
29. Pulimood S. Polymicrobial candidemia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 44; 353-357
30. Wey SB. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1995; 148: 2642-45
31. Viudes A. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 767-774
32. Blot SI. Estimating attributable mortality of Candidemia: clinical judgement vs. Matched cohort studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 132-133
33. Gudlaugsson O. Attributable mortality of nosocomial Candidemia, revisited. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 1172-7
34. Pittet D. Microbiological factors influencing outcome of nosocomial bloodstream infection: a 6 year validated , population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1068-78
35. Krcmery V. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000; 36: 7-11
36. Boo T.W. Candidemia in an Irish tertiary referral hospital: epidemiology and prognostic factors. Blackwell publishing Ltd. *Mycoses* 2005; 48: 251-259
37. Colombo A.L. Global distribution and outcomes for *Candida species* causing invasive candidiasis: Results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasives candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 470-474.
38. Martin D. *Candida species* distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 329-33
39. Bedini A. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:75-80
40. Tortorano A.M. The European confederation of medical mycology survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 *non-albicans Candida* isolates from blood. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;

52,679-682.

41. Pfaller MA: Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. *Journal of Clinical Microbiology*, May 2003, p. 2176-2179
42. Perea S. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:1073-80
43. Dismukes W. Introduction to antifungal drugs. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 653-7
44. Girmenia C. Breakthrough *Candida krusei* fungemia during fluconazole prophylaxis followed by breakthrough Zygomycosis during caspofungin therapy in a patient with severe aplastic anemia who underwent stem cell transplantation. *Journal of Clinical Microbiology* Oct. 2005; p. 5395-96
45. Imhof A. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 743-6
46. Kibbler CC. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida species* in England and Wales. *J Hosp Infect* 2003; 54:18-24
47. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl.1):11-23
48. White MH. The contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections (editorial). *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1129-30
49. Pfaller MA, Diekema DJ. International surveillance of bloodstream infection due to *Candida species*: Frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3254-9
50. Pfaller MA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida species*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY Program. The Sentry Participan group. *J Clin Microbiol* 1998 36: 1886-1889
51. Pfaller MA. Bloodstream infections due to *Candida species*: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997- 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:747-751
52. Colombo AL. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 281-286
53. Rick WE. National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35:627-30
54. Pappas PG. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-643
55. Kobayashi T. A probable case of aspiration Pneumonia caused by *Candida glabrata* in non-neutropenic patient with

candidemia. Internal Medicine Vol. 44, No.11(November 2005)

56. Komshian SV. Fungemia caused by *Candida species* and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics and evaluation of factors influencing outcome. 1989 Rev Infect Dis 11: 379-390
57. Hitchcock CA. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1962-1965
58. Nguyen MT. Orally administered amphotericin B in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients caused by azole-resistant *Candida albicans*. AIDS 10:1745-1747. 1996
59. Samra Z. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in a tertiary medical center in Israel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 592-595
60. Levy I. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 1086-1088
61. Weems JJ. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. J Clin Microbiol 1987; 25: 1029-1032
62. Levin A S. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of the healthcare workers. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30:243-249
63. Matsumoto FE Yeasts isolated from blood and catheter in children from a public Hospital of Sao Paulo, Brazil, Mycopathologia 2001; 154: 63-69
64. Lupetti A. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol 2002; 40: 63-69
65. Almirante B. Epidemiology, risk factors and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections : Case Control population-based surveillance study of patients in Barcelona , Spain, from 2002 to 2003. Journal of Clinical Microbiology, May 2006, p.1681-1685
66. Jarque I . Delay of onset of candidemia and emergence of *Candida krusei* fungemia in hematologic patients receiving prophylactic fluconazole. Haematological 2000; 85: 441-443
67. Pan SCh. Septic *Candida krusei* thrombophlebitis of inferior vena cava with persistent fungemia successfully treated by new antifungal agents. Medical Mycology December 2005, 43, 731-734
- 67\* (bis). Lin MY. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49:4555-4560
68. Klasterky J. Opportunistic infections in patients with cancer. Annals of Oncology 15 ( Supplement 4): iv329-iv335, 2004
69. Singh N. Changing spectrum of invasive Candidiasis and its therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001; 7(suppl):1-7

70. Tekeli A. Initial *Candida dubliniensis* isolate in *Candida spp.* Positive haemocultures in Turkey between 2001 and 2004. Journal Compilation 2006; Mycoses 49, 60-64
71. Sullivan D. *Candida dubliniensis sp. Nov=* phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidiasis in HIV- infected individuals. Microbiology 1995; 141: 1507-21
72. Rex J.H. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2000; 30:662-78
73. Shin JH. Molecular epidemiological analysis of bloodstream isolates of *Candida albicans* from university hospital over a five-year period. The journal of microbiology, December 2005; p. 546-554
74. Mermel LA Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. J. Intraven Nurs 2001 May-Jun;24(3):180-205
75. Morrell M. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2005, p.3640-3645
76. Alonso –Valle H. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis 22: 254-257
77. Asciglu S. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:7- 14
78. Anaissie EJ. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. AM J Med 1998;104: 238-45
79. Gadea I, Cuenca-Estrella M. Recomendaciones para el diagnóstico micológico y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. Enferm Infec Microbiol Clin 2004; 22(1):32-9
80. Sendid B. Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen test to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults.
81. Lain A. Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-terminal fragment of *Candida albicans* Hwp1. BMC Microbiol 2007; 7:35 (21 apr 2007)
- 81 (bis) Nett J. D.β-1-3 Glucan as a test for central venous catheter biofilm infections. J Infect Dis 2007; 195:1705-1712
82. Pickering JW. Evaluation of a (1-3)-β-D-Glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. Journal of Clinical Microbiology, Dec. 2005, p. 5957- 5962
83. Moreira-Oliveira MS. Diagnosis of candidemia by polymerase chain reaction and blood culture: prospective study in a high-risk population and identification of variables associated with development of candidemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2005) 24:721-726
84. Viviani MA. Four-year persistence of a single *Candida albicans* genotype causing bloodstream infections in a surgical ward proven by multilocus sequence typing. Journal of Clinical Microbiology, Jan.2006, p.218-221

85. Martino P. Making the diagnosis of fungal infection: when to start treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 16(3): 323-329, 2000 Nov.
86. Ostrosky-Zeichner L. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-655
87. Anidulafungina. *Drugs of today* 2008; Vol.44. Prous Science
88. Reboli AC. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*. Jun 2007, Vol 356 n. 24, pag.2472-82
89. Deck DH. Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 4(1), 137-149 (2006)
90. Pachón J. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. *Enf Infecc y Microbiol Clin* Vol 24 n. 4 Abr 2006;pag 254-263
91. Pfaller MA. Correlación entre las CMI y la respuesta para especies de *Candida* estudiadas frente a voriconazol: Análisis y propuesta de puntos de corte interpretativos. *Journal of Clinical Microbiology* Mar 2006 p. 819-826
92. Kam LW, Lin JD. Management of systemic candidal infections in the intensive care unit. *AM J Health Syst Pharm* 2002 Jan 1;59(1):33-41
93. Winston DJ. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *American Journal of Medicine*. 108(4):282-289, 2000 Mar.
94. Aguado J.M. infección fúngica. *Temas a debate en enfermedades infecciosas*. MSD 2003.
95. Keating GM. Caspofungin. *15:Drugs* 2001;61(8):1121-9; discussion 1130-1
96. Magill SS. Triazole cross-resistance among *Candida spp.*: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *Journal of Clinical Microbiology*, Feb 2006,p. 529-535
97. Corey L. Persistent fever in patients with neutropenia. *N Engl Med*, Vol.346, No.4. January 24, 2002
98. Ostrosky-Zeichner L. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37:415-25
99. Walsh TJ. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. Vol 42 (9) (pp 2391-98), 1998
100. Kim R. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin pharmacother* 2007, 8: 1479-92
101. Dowell JA. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degree of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:461-70
102. Dowell JA. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007, 47: 305-14

103. Aperis G. Developments in the treatment of candidiasis: more choices and new challenges. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15:1319-36
104. Rex J.H. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for Infectious Diseases 2003; 36:1221-8
105. Philip A. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole and amphotericin B against *Aspergillus spp.* and *Fusarium spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3572-4
106. Milpied N. Fever in neutropenic patient. *Revue du praticien*. Vol 51(6) (pp 633-637), 2001
107. Donowitz GR. Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology*. 113-39, 2001
108. Martino P. Making the diagnosis of fungal infection: when to start treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 16(3):323-329, 2000 Nov.
109. Safdar A. Prolonged candidemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 Sep. 15;35(6):778-9
110. Antrum J. Meeting the challenge of systemic fungal infections in cancer: nursing implications. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 57:7- 11, 1996
111. Gucaip R. Management of the febrile neutropenic patient with cancer. *Oncology (Huntington)*. 5(7): 137-44, 147; discussion 148, 1991 Jul.
112. De Pauw BE. Controversies in management of candidiasis in neutropenic patients treated for malignant diseases: New versus old or better versus worse. *International Journal of Infectious Diseases* . Vol 1 (Suppl.1) p.S32-S36, 1997
113. Prentice HG. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *British Journal of Haematology*. 98 (3):711-8, 1997 Sep.
114. Frothingham R. Lipid formulations of amphotericin B for empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002 Oct 1;35(7):896-7; Discussion 897-8
115. García-Carbonero R. Antibiotics and growth factors in the management of fever and neutropenia in cancer patients. *Current Opinion in Hematology* 2002; 9:215-221.
116. Hughes WT. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51
117. Flynn TN. Cost effectiveness of amphotericin B plus G-CSF compared with amphotericin B monotherapy. Treatment of presumed deep-seated fungal infection in neutropenic patients in the UK. *Pharmacoeconomics*. 16(5 part 2): 543-550, 1999 Nov.
118. Safdar A. Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia. *Wiley InterScience* Nov. 2004.
119. Myoken Y. Breakthrough fungemia caused by azole-resistant *Candida albicans* in neutropenic patients with

leukemia. Correspondence CID 2003; 36 (1 June) p.1946-7

120. Oude Lashof. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:43-48

121. Asmundsdottir LR. Improving survival of patients with Candidaemia: Analysis of prognostic factors from a long term, nationwide study in Iceland. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2005; 37: 111-120

122. Ostrosky-Zeichner L. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47:3149-3154

123. Pfaller MA. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concerns for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 2004; 42:4419-4431

124. Hughes W. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997; 25:551-73

125. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20: 1531-1534

126. Wenzel RP. 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: S389-93

127. San Miguel LG. Candidemia in pediatric patients with congenital heart disease. Diag Microbiol Infect Dis. 2006; 2006 Jul.;55(3): 203-7 Epub 2006 Mar 20.

128. Charles PE. Multifocal *Candida species* colonization as a trigger for early antifungal therapy. Crit Care Med. 2006 Mar; 34(3):913-4

129. Lean C. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med. 2006 Mar; 34(3): 730-7

130. McCallum DM. Need for early antifungal treatment confirmed in experimental disseminated *Candida albicans* infection. Antimicrob Agents Chemother 2004; Dec; 48(12): 4911-4

131. Nolla-Salas J. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy Study group of fungal infection in the ICU. Intensive Care Med. 1997 Jan;23 (1):23-30

132. Iwama A. Improved survival from fungaemia in patients with haematological malignancies: analysis of risk factors for death and usefulness of early antifungal therapy. Eur J Haematol. 1993 Sep; 51(3): 156-60

133. Sala J. Sepsis caused by *Candida parapsilosis*. Joint and lung involvement in 2 patients with acute leukaemia. Med Clin (Barc). 1990 Aug; 204:258-60

134. Martino P. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. Cancer 1989 Nov 15;64(10):2030-4

135. Cristobal Leon. A bedside Scoring system (Candida Score) for early antifungal treatment in nonneutropenic

critically patients with Candida colonization. Crit Care Med. 2006 Vol 34 No 6

136. G Leroy. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Annals of Intensive Care 2011, 1:50

137. D. Juneja. Candida score: a predictor of mortality in patients with candidemia Critical Care 2012, 16(Suppl

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:  
 NÚMERO DE AFILIACIÓN:  
 FECHA DE RECOLECCIÓN:  
 EDAD: SEXO:  
 SERVICIO TRATANTE:  
 FECHA DE INGRESO:  
 FECHA DE EGRESO:

DIAGNOSTICOS DE INGRESO:

DIAGNOSTICOS DE EGRESO:

DEFUNCION:  
 FECHA DE DEFUNCION:  
 DIAGNOSTICO DE DEFUNCION:  
 DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA:

### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

NEOPLASIA HEMATOLÓGICA:	SI	NO	
NEOPLASIA SÓLIDA:	SI	NO	
ENFERMEDADES AUTOINMUNES:	LUPUS	AR	OTRAS
TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO:	SI	NO	
TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS:	SI	NO	
DIABETES MELLITUS:	SI	NO	
DIABETES MELLITUS TIPO 1:	SI	NO	
CIRROSIS HEPÁTICA:	SI	NO	
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA:	ESTADIO	MRD	HD
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA:	JNC VII	NO	
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA III-IV:	SI	NO	
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA:	SI	NO	
ENFERMEDAD ARTERIAL NO CORONARIA:	SI	NO	
PANCREATITIS NECRITIZANTE:	SI	NO	
PERFORACIÓN INTESTINAL:	SI	NO	
EPOC:	GOLDMAN	NO	
USO DE CORTICOESTEROIDES:	TIEMPO	NO	
INFECCIÓN POR VIH:	ESTADIO	NO	
USO DE DROGAS INTRAVENOSAS:	SI	NO	
TERAPIA BIOLÓGICA:	SI	NO	
QUIMIOTERAPIA VS CANCER:	SI	NO	
NEUTROPENIA MENOS 500:	SI	NO	
TERAPIA INMUNOSUPRESORA:	SI	NO	
CIRUGIA RECIENTE (MENOS 3 MESES):			
CIRUGIA INTRABDOMINAL:			
CIRUGIA VASCULAR:			

<b>RIFLE:</b> Risk (riesgo): Incremento en la creatinina sérica de 1.5 veces o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor de 25% con un gasto urinario menor a 5 mL/kg/h por 6 horas. Injury (lesión): Incremento de la creatinina sérica de 2 veces en valor basal o una disminución en el índice de filtración glomerular mayor de 50% con un gasto urinario menor de 5 mL/kg/h por 12 horas. Failure (falla): Incremento de 3 veces el valor basal de la creatinina sérica o una disminución de más de 75% en el índice de filtración glomerular o una creatinina sérica mayor a 4 mg/dL con un gasto urinario menor de 3 mL/kg/h sostenido por 24 h o anuria por 12 h. La definición de LRA crónica agudizada cae en esta clasificación. Loss (pérdida) se considera falla renal aguda persistente por más de 4 semanas. End stage kidney disease (enfermedad renal terminal) es la falla renal sostenida por más de 3 meses.
<b>APACHE:</b> Edad, temperatura, TAM, pH arterial, FC, FR, Na, K, cr, , hto, leucos, Glasgow, A-a O2 si fio2 mayor de 50 (presión atmosférica, paO2, paCO2, fio2, edad), si fio2 menor de 50 paO2, ant insuficiencia org cron o inmunocompromiso: cirugía urgente, electiva, no es qx
<b>SAPS II:</b> Tipo de admision: cirugía programada, no programada, medica. enfermedades crónicas: ninguna, enfermedades hematológicas, carcinoma metastasico o AIDS. ECG: , edad, TAS, FC, T, Kirby PaO2/FiO2, uresis en 24 hrs, urea, BUN, leucos, potasio, sodio, bicarbonato, bilirrubinas
<b>SOFA:</b> FiO2, PaO2, AMV, plaqs, bili, ECG, TAM, vasopresor, cret, uresis en ml
<b>PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD SUBYACENTE:</b>
<b>ANTIBIOTICOTERAPIA USADA:</b>
<b>DIAS INICIO AB A CANDIDEMIA:</b>
<b>CARBAPENEMICOS:</b>
<b>CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN:</b>
<b>PIP/TAZO:</b>
<b>VANCO/LINE:</b>
<b>METRO:</b>
<b>OTROS:</b>
<b>FALLA RENAL AGUDA:</b> SI NO AKIN:
<b>NEUMONÍA NOSOCOMIAL:</b> TEMPRANA TARDIA NO
<b>CATERIZACIÓN VENOSA CENTRAL :</b>
<b>FECHA DE COLOCACIÓN CVC:</b>
<b>INFECCIONES ASOCIADAS A CATÉTER:</b>
<b>DIAS COL CVC A CANDIDEMIA:</b>
<b>NUTRICIÓN PARETERAL:</b>
<b>FECHA INICIO DE NPT:</b>
<b>INTERVENCIÓN QUIRURGICA (TIPO):</b>
<b>USO DE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA:</b>
<b>USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA:</b>
<b>DIAS AMV</b>
<b>TRAQUEOSTOMIA:</b> AL DIA AMV: NO
<b>INSTAURACIÓN DE DIETA ENTERAL:</b> AL DIA EN UCI:
<b>ESTADO DE CHOQUE :</b> SI NO
<b>SÉPTICO:</b> SI NO
<b>HIPOVOLÉMICO:</b> SI NO
<b>CARDIOGENICO:</b> SI NO
<b>OTRO:</b>
<b>SONDA URINARIA:</b> DIAS CANDIDA EN ORINA
<b>DIAS SU A CANDIDEMIA</b>

### HEMOCULTIVOS:

Fecha									
Tipo:									
Especie:									
Sensibilidad:									
Tx establecido									
Fecha de inicio									
Fechadetermino									
Profilaxis									
Curación:									
<b>FECHA CANDIDEMIA</b>									
<b>SITIO ORIGEN CANDIDA</b>									
<b>DESCONOCIDO</b>									
<b>ASOCIADO A CATETER</b>									
<b>ENDOCARDITIS</b>									
<b>FOCO ABDOMINAL</b>									
<b>CANDIDEMIA POLIMICROBIANA</b>									
<b>TRATAMIENTO:</b>								<b>DOSIS:</b>	
<b>DIAS TX</b>									
<b>RESPUESTA</b>									

ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA DIAS TOT:

ESTANCIA EN UCI:	DIAS EN UCI	NO
------------------	-------------	----

