



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “ANTONIO FRAGA MOURET”**

**FRECUENCIA, IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES Y SENSIBILIDAD A  
ANTIFÚNGICOS DE LAS CANDIDEMIAS EN HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA DEL  
2012 AL 2016.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. ORLANDO PAREDES CEBALLOS**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. JORGE PROCOPIO VELÁZQUEZ**



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**CIUDAD DE MEXICO: 2017**



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.

# HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

**Dr. Bulmaro Manjarrez Téllez**

Coordinador de Educación e Investigación en Salud

---

**Dra. Elena Urdez Hernández**

Profesora titular del Curso de Infectología

---

**Dr. Jorge Procopio Velázquez**

Asesor de tesis

---

**Dr. Orlando Paredes Ceballos**

Residente de Segundo Año de la Especialidad de Infectología

Núm. de Registro

R – 2017 – 3501 - 60

## INDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Summary.....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>11</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>12</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>12</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>13</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>13</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>14</b>
<b>Definición de variables.....</b>	<b>17</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>18</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>26</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>30</b>
<b>Anexos 1 .....</b>	<b>33</b>
<b>Anexos 2 .....</b>	<b>34</b>

## RESUMEN

**TITULO:** "FRECUENCIA, IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES Y SENSIBILIDAD A ANTIFÚNGICOS DE LAS CANDIDEMIAS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA DEL 2012 AL 2016."

**INTRODUCCIÓN:** Las sepsis por infecciones fúngicas van en aumento en las últimas décadas, de estas las candidemias son la principal causa de infección fúngica y es imprescindible conocer la prevalencia de la *Candida sp*, especiación y patrón de susceptibilidad para determinar el manejo empírico adecuado, ya que el diagnóstico, es difícil, tardío y con alta mortalidad.

**OBJETIVO:** Determinar la frecuencia y especie de *Candida sp* en hemocultivos, así como su susceptibilidad a antifúngicos en el Hospital Especialidades Centro Médico Nacional La Raza (HECMNR).

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, realizado en el laboratorio de microbiología y departamento clínico de Infectología, del HECMNR, del 2012 al 2016. Incluyendo todos los pacientes que tuvieron hemocultivos con *Candida sp*, verificado por sistema automatizado (Sistema Vitek 2), y posterior revisión de expedientes para determinar correlación con las siguientes variables: sexo, edad, género, servicio.

**RESULTADOS:** De un total de 29721 hemocultivos positivos, 66 pacientes presentaron candidemia, con una prevalencia de 0.22%, el servicio con más candidemias fue Hematología con 22.7%, Cirugía General con 22.7% y UCIA con 16.7%. En género masculino predominó con 57.1% y la edad donde se encontraba el 54.6% fue entre 30-60 años. *Candida albicans* fue la más predominante (50%), y de las *Candida* no *albicans*, la más frecuente fue *Candida glabrata* (19.7%), seguida de *Candida tropicalis* (13.6%), *Candida parapsilosis* con 12.1%, *Candida famata* (3.03%) y por último *Candida krusei* (1.5%). La resistencia a los antifúngicos se observó a fluconazol del 1.5%, para voriconazol del 1.8%, para anfotericina B del 7.8%, para caspofungina del 3%. No hubo resistencia para micafungina ni flucitosina.

**CONCLUSIÓN:** La causa más frecuente de candidemia fue por *C. albicans* y predominando género masculino, similar a lo descrito a la literatura, con un porcentaje de resistencia menor a lo descrito a la literatura para azoles y similar para equinocandidas.

**Palabras Clave:** Candidemia, infección nosocomial, sepsis, tercer nivel, HECMNR.

## **SUMMARY**

**TITLE:** "FREQUENCY, IDENTIFICATION OF SPECIES AND SENSITIVITY TO ANTIFUNGAL CANDIDEMICS IN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA FROM 2012 TO 2016."

**INTRODUCTION:** Sepsis due to fungal infections has been increasing in the last decades, of which candidemia is the main cause of fungal infection and it is essential to know the prevalence of *Candida* sp, speciation and susceptibility pattern to determine the appropriate empirical management, since the diagnosis, is difficult, late and with high mortality.

**OBJECTIVE:** To determine the frequency and species of candidemias as well as their sensitivity to antifungal in the Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional la Raza (HECMNR).

**METHODS:** A retrospective, cross-sectional, observational and descriptive study was performed in the microbiology laboratory and clinical department of Infectology, from HECMNR, from 2012 to 2016. Including all patients who had blood cultures with *Candida* sp, verified by automated system (Vitek 2 System) and subsequent review of records to determine correlation with the following variables: sex, age, gender, service.

**RESULTS:** Out of a total of 29721 blood cultures positive, 66 patients presented candidemia, with a prevalence of 0.22%. The most candidemia service was Hematology with 22.7%, General Surgery with 22.7% and UCIA with 16.7%. In male gender it was predominant with 57.1% and the age where it was 54.6% was between 30-60 years. *Candida albicans* was the most predominant (50%), and *Candida non albicans*, the most frequent was *Candida glabrata* (19.7%), followed by *Candida tropicalis* (13.6%), *Candida parapsilosis* with 12.1%, *Candida famata* and finally *Candida krusei* (1.5%). Resistance to antifungal was observed with fluconazole of 1.5%, for voriconazole of 1.8%, for amphotericin B of 7.8%, for caspofungin of 3%. There was no resistance to micafungin and flucytosine.

**CONCLUSION:** The most common cause of Candidaemia was *C. albicans*, with a predominance of male genotype, similar to that described in the literature, with a lower percentage of resistance than described in the literature for azoles and similar for echinocandids.

**Key words:** Candidemia, nosocomial infection, sepsis, third level, HECMNR.

# ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

## CANDIDEMIAS

### Introducción

Las especies de *Candida* son la causa más común de infecciones fúngicas invasivas en seres humanos. *Candida sp* es un hongo en forma de levadura, que constituye parte de la microbiota de las superficies mucosas de la cavidad bucal, vaginal y el aparato gastrointestinal en 50% de los individuos sanos, esta cifra se incrementa en sujetos que han recibido algún tipo de atención médica. Existen más de 150 especies de *Candida*, aunque sólo se reconocen hasta la fecha, 15 especies patógenas para el hombre. *C. albicans* es la más frecuente. Otras especies de *Candida*, saprófitas del medio ambiente (suelo, vegetales), pueden encontrarse transitoriamente en la piel o las mucosas. (1) El término candidiasis invasiva comprende una gran variedad de padecimientos graves que incluyen: candidemia (presencia de *Candida* en el torrente sanguíneo), candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y otros que afectan órganos profundos. candidemia, es la forma de candidiasis invasiva diagnosticada con más frecuencia. (1)

### Epidemiología.

La candidemia es la cuarta causa más frecuente de infecciones hospitalarias en el torrente sanguíneo en el mundo (2,3). Las especies de *Candida* representan el 8% - 10% de hemocultivos positivos y se producen a una tasa de 6-23 infecciones por cada 100.000 personas anualmente en los Estados Unidos. En un estudio en Turquía, la incidencia anual de candidemias fue de 0.1-0.3 x 1000 pacientes/d (25). Aproximadamente el 95% -97% de todas las candidemias son causadas por 5 especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei* (4).

En la última década, existe resultados contradictorios con respecto a la incidencia de candidemias, por ejemplo en un estudio suizo, la incidencia se mantuvo estable entre todos los pacientes hospitalizados, (3) mientras que los datos detallados de un estudio de EE.UU. limitada a UCI, demostraron una disminución del 30% en la incidencia (5). Sin embargo, Datos del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los Estados Unidos sugieren que el número de pacientes dados de alta con sepsis causada por hongos se ha triplicado en la última década. (5) En México, la prevalencia es de 0.71 (6) La mortalidad atribuible a candidemia alcanza al 47-49%. (3,7, 8).

Aunque la candidemia representa una causa importante de morbilidad y mortalidad, su incidencia entre los pacientes hospitalizados no es bien conocida. La mayoría de los datos publicados son fragmentarios, procedentes de un número relativamente pequeño de hospitales de enseñanza o centros oncológicos, que no representan a los centros de salud en su conjunto. Por lo

tanto, se sabe muy poco sobre la frecuencia de estas infecciones en el ámbito general en pacientes hospitalizados y no hay datos nacionales disponibles (9).

En los últimos años, se ha producido un cambio en la epidemiología, pues si bien *Candida albicans* corresponde aproximadamente en un 44%, continua siendo la especie más frecuente como se demuestra en un estudio en Argentina, se observa un incremento de las especies no – albicans- como *C. glabrata* ó *C. parapsilosis* según las áreas geográficas, *C. tropicalis* y con menor frecuencia *C. krusei*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii* lo cual tiene implicaciones terapéuticas. (10,11).

### **Factores de riesgo.**

Se ha demostrado la *Candida* sp tiene capacidad de adherirse a las células de la vagina, aparato digestivo y boca, a la fibronectina, coágulos de fibrina plaquetaria, acrílico, endotelio, linfocitos y plásticos. (12). Para que este microorganismo comensal se convierta en patógeno es necesario que exista una interrupción de los mecanismos normales de defensa. Los factores responsables de este compromiso inmunitario suelen ser de origen iatrogénico (quimioterapia, inmunosupresión, catéteres endovasculares). (11) El tracto gastrointestinal no sólo puede servir como una fuente de candidemia (a través de la translocación, particularmente en pacientes críticamente enfermos, al recibir nutrición parenteral total o tratamiento quimioterapéutico), sino también puede aumentar el riesgo al aumentar la densidad de colonización en otros sitios del cuerpo. (13)

Los factores de riesgo para candidemias implicados más frecuentemente incluyen el uso de antibióticos (aumentando el riesgo con cada antibiótico adicional y más frecuente con actividad contra anaerobios durante más de tres días), (6) uso de catéteres venosos centrales arteriales y venosos, alimentación parenteral, hemodiálisis, neutropenia, hiperglucemia, desnutrición, duración y dosis de la administración de esteroides (equivalente a prednisona > 1mg/kg/d), edad mayor 70 años, preexistencia de colonización de *Candida* sp del huésped en otros sitios del cuerpo (especialmente si son dos o más sitios), la supresión de ácido gástrico (refleja una aumento del riesgo de colonización gastrointestinal y crecimiento excesivo con *Candida* sp), el uso de sondas permanentes, ventilación mecánica, haberse sometido a cirugía gastrointestinal (especialmente perforación gastrointestinal recurrente, esplenectomía y cirugía pancreática), neutropenia (por más de una semana y menos de 1000), quemados, internación en unidades de cuidados intensivos, trasplantados células progenitoras y uso de inmunosupresores (1,2. 13-15, 17-19). El 10% de los pacientes con tumores sólidos o enfermedades hematológicas malignas puede padecer infecciones por *Candida*. (6) No debemos olvidar que el 5,6% de candidemias, ocurre en pacientes sin antecedentes de condiciones predisponentes. (14)

Aunque suele considerarse candidemia endógena (proviene de sitios del organismo colonizado). También se transmiten de un paciente a otro en la asistencia sanitaria mediante

adquisición exógena de infusiones contaminadas, ambiente hospitalario, o las manos de los trabajadores de la salud. (13)

## Diagnóstico

El diagnóstico de candidemia es notoriamente desafiante. Las manifestaciones son inespecíficas. Y no existe una prueba perfecta por si sola. Los hemocultivos son actualmente el único método diagnóstico que permite la posterior prueba de sensibilidad a antifúngicos. La sensibilidad de los hemocultivos está lejos de ser ideales, con una sensibilidad del 21 al 71% comparado con en estudios de autopsia. Los hemocultivos positivos son indicativos de inicio de terapia inmediata y búsqueda de focos metastásicos. (17,18).

El sistema de identificación microbiana, en los hemocultivos, se denomina Sistema Vitek2 compact, automatizado, utiliza tarjetas con reactivos colorimétricos, las que son inoculadas con la suspensión de un cultivo puro microbiano y el perfil de desarrollo es interpretado de forma automática. Las tarjetas reactivas tienen 64 pozos que contienen, cada uno, un sustrato de prueba individual. Con estos sustratos se miden varias actividades metabólicas como acidificación, alcalinización, hidrólisis enzimáticas y desarrollo en presencia de sustancias inhibitoras. Cada tarjeta tiene un tubito de transferencia pre-insertado para la inoculación. Existen 4 tipos de tarjetas reactivas disponibles para la identificación de diferentes clases de organismos: 1. GN – Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores. 2. GP – Gram positivos cocos y bacilos no formadores de esporas 3. YST – Levaduras y organismos levaduriformes 4. BCL – Bacilos formadores de esporas Gram positivos. El tiempo para el resultado desde 2 a 18 horas. (19).

El  $\beta$ -d-glucano, marcador para la candidiasis invasiva, tiene un rendimiento variable según la mezcla de casos, la frecuencia del muestreo y la elección del comparador. Existen muchas fuentes de potencial contaminación que producen resultados falsos positivos, y estos son con mayor frecuencia en pacientes de alto riesgo para la candidiasis invasiva. El beneficio principal es su valor predictivo negativo para la candidiasis invasiva en ambientes con prevalencia es baja. También existe una serie de pruebas PCR caseras para la detección de candidiasis invasiva. Sin embargo, la validación y estandarización limitada han obstaculizado su aceptación e implementación. Y el T2Candida Panel, es un nuevo método diagnóstico muy prometedor, que tiene los siguientes beneficios: 96.4% sensibilidad, 99,4% de especificidad, límites de detección tan bajos como 1 UFC/ml, específicos de las 5 especies de *Candida sp* más frecuentes y resultados en un promedio de 4,3 horas directamente de la sangre, precisión incluso en presencia de antimicrobianos, sin embargo, aún no disponible en México y es de alto costo. (18,20).

## Tratamiento

Durante muchos años amfotericina B desoxicolato (AnBD), fue la única opción de tratamiento de las candidiasis invasivas hasta 1981, fecha en que el primer azol oral, ketoconazol, salió al

mercado. A pesar de que esto representó un avance importante, su errática biodisponibilidad, 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 limitan su papel. Flucitosina tiene actividad anticandidiásica pero su toxicidad limita su uso. La introducción de fluconazol en 1990 e itraconazol en 1992, redujeron el uso de ketoconazol. Fluconazol representó un gran avance en el tratamiento de las candidiasis invasivas debido a su actividad in vitro frente a *C. albicans*, excelente tolerabilidad y favorable farmacocinética. (11)

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 amfotericina B asociadas a lípidos: amfotericina B en dispersión coloidal, amfotericina B liposomal y complejo lipídico de amfotericina B, que ofrecen la ventaja frente a AnBD de haber permitido aumentar las dosis de este fármaco con menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión (escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y cefalea), especialmente en el caso de la formulación liposomal, con un descenso marcado de la neurotoxicidad y la desventaja de su mayor coste económico. (11,12)

Al inicio de esta década apareció la primera equinocandina antifúngica, caspofungina, y el penúltimo triazol, voriconazol; este último mostraba más actividad in vitro e in vivo frente a algunas cepas de *C. no albicans* resistentes a otros azoles, especialmente *C. krusei* y caspofungina representó un importante avance en el tratamiento de las candidiasis. La segunda equinocandina en comercializarse fue micafungina y la última por el momento, la anidulafungina, se introdujo en el mercado en septiembre de 2007. (11,21)

Los cambios epidemiológicos, la actividad de los distintos agentes antifúngicos y el incremento de las resistencias han generado múltiples controversias en relación al tratamiento empírico más óptimo. Para la elección del fármaco inicial es imprescindible conocer la epidemiología del hospital. 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. Por tanto, 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. (11)

Se ha observado incremento en la resistencia al fluconazol. La frecuencia de resistencia a este antifúngico es de 3 a 13%, particularmente en *C. glabrata* y *C. krusei*; en cambio, en *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* es poco frecuente. Las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) tienen excelente actividad in vitro contra *C. albicans* y *C. tropicalis*, excepto *C. parapsilosis*. *Candida krusei* es la especie que muestra resistencia intrínseca a fluconazol, y los factores de predicción asociados con la resistencia son: enfermedades subyacentes del hospedero,

como neutropenia, enfermedad renal crónica y administración previa de fluconazol, aunque este último es un factor de riesgo independiente sólo de candidemia resistente a ese fármaco (11, 22).

Si es factible en el enfoque inicial de la candidemia se debe incluir la retirada del catéter venoso central. La evidencia de esta recomendación es mayor en la población de pacientes no neutropénicos. Una vez se conozca la especie de *Candida* responsable de la candidemia, se adecuará el tratamiento antifúngico atendiendo a la sensibilidad a dichos fármacos 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 el tratamiento un mínimo de 4 semanas. Es por ello que en un paciente con hemocultivos positivos para *Candida sp*, 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. En los casos en que la candidemia persista a pesar de tratamiento o sin origen claro de la misma se recomienda realizar ecocardiograma para descartar posible endocarditis. (11, 23, 24).

En cuanto a las resistencias de las 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. lusitaniae* son más frecuentes pero no universales. La actividad de anfotericina B frente a *C. no albicans* es significativamente menor que frente a *C. albicans*. (11).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los costos de pacientes con sepsis son de \$ 50.000 de dólares por paciente, y de casi 17.000 millones de dólares anualmente en los Estados Unidos solamente. Y con estos una tasa de mortalidad de 30-50%. Se realizó un estudio en Estados Unidos en un periodo de 22 años, 750 millones de hospitalizaciones donde se observado que la tasa de infecciones fúngicas invasivas aumento 207%.

Con respecto a las infecciones fúngicas invasivas, la causa más frecuente es por *Candida sp*, manifestado principalmente como candidemia, siendo la cuarta causa más frecuente de infecciones hospitalarias en el torrente sanguíneo en el mundo. Las especies de *Candida* representan el 8%-10% de hemocultivos positivos y se producen a una tasa de 6-23 infecciones por cada 100.000 personas anualmente en los Estados Unidos. Aproximadamente el 95% -97% de todas las candidemias son causadas por 5 especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*, teniendo una alta mortalidad de aproximadamente 47-45%.

El diagnóstico de candidemia es notoriamente desafiante, ya que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y no existe una prueba perfecta por si sola. Los hemocultivos son actualmente el único método diagnóstico que permite la posterior prueba de sensibilidad a antifúngicos, que tienen como desventaja requerir hasta 5 días para su positividad, aumentando la mortalidad cada día que pasa sin tratamiento; otra desventaja es que la sensibilidad de los hemocultivos está lejos de ser ideal, con una sensibilidad del 21 al 71% comparado con en estudios de autopsia. Los hemocultivos positivos son indicativos de inicio de terapia inmediata y búsqueda de focos metastásicos. Es por ello que ante alta sospecha se debe iniciar terapia empírica.

Los cambios epidemiológicos, la actividad de los distintos agentes antifúngicos y el incremento de las resistencias han generado múltiples controversias en relación al tratamiento empírico más óptimo. Para la elección del fármaco inicial es imprescindible conocer la epidemiología del hospital. En general la sensibilidad es constante entre especies y, por tanto, conociendo la epidemiología, el tratamiento empírico es adecuado en un elevado porcentaje de casos. Por tanto, es esencial identificar la levadura a nivel de especie y es recomendable determinar su patrón de sensibilidad a antifúngicos. Así mismo, es imprescindible valorar el estado clínico del paciente y conocer si estaba recibiendo profilaxis antifúngica.

En el Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza no se cuenta con epidemiología y patrón de sensibilidad de las candidemias en los últimos 5 años, lo cual es imprescindible para poder brindar la terapia empírica más adecuada y poder reducir la tasa de mortalidad, es por todo ello de gran relevancia conocer:

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de las candidemias, cuáles son las especies identificadas con mayor frecuencia y la sensibilidad a antifúngicos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza del 2012 al 2016?

## JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza cuenta con 35 departamentos médicos de alta especialidad, se hospitaliza alrededor de 17,000 pacientes al año y se realizan aproximadamente 6,600 procedimientos de alta complejidad cada año. Cuenta 500 camas, con una ocupación en promedio del 97%. Su población es de alto riesgo para candidiasis invasivas; se atienden enfermedades hematológicas malignas, además de procedimientos de alto riesgo, como trasplantes de médula ósea, 16 camas de terapia intensiva, servicio de nutrición parenteral, cirugías abdominales complejas y pacientes con uso crónico de esteroides y uso de antibióticos de amplio espectro.

La importancia de realizar este proyecto, en el Hospital Especialidades Centro Médico Nacional La Raza radica al conocer en qué servicios es más prevalente las candidemias, y si varía la especiación dependiendo de servicio, diagnóstico, sexo, brindándonos un panorama completo comparado con otras instituciones de la gravedad de dicha patología, y si estas variables clínicas influyen en dicha prevalencia.

También nos proporcionará la información del comportamiento de patrones de sensibilidad de las *Candida sp* en sangre, y así determinar si se utiliza adecuadamente el tratamiento antifúngico empírico, y de no ser así, modificar según nuestra epidemiología, y de tal forma, reducir costos y efectos secundarios asociados a dichos fármacos, e incluso tener un impacto a largo plazo en la morbimortalidad.

## OBJETIVOS

### Objetivo general:

- Determinar la frecuencia de *Candida sp.* en hemocultivos en el Centro Médico Nacional la Raza Hospital Especialidades desde el 2012 hasta el 2016.
- Describir la frecuencia de las especies de *Candida sp* en hemocultivos en el Centro Médico Nacional la Raza Hospital Especialidades desde el 2012 hasta el 2016.
- Describir la frecuencia de sensibilidad a fármacos antifúngicos (fluconazol, voriconazol, anfotericina B, flucitosina, caspofungina y micafungina) para las *Candida sp.* aislada en hemocultivos en el Centro Médico Nacional la Raza Hospital Especialidades del 2012 hasta el 2016.

### Objetivos específicos

- Determinar por año la frecuencia, especie, y perfil de antifúngico de las candidemias, según edad.
- Determinar por año la frecuencia, especie, y perfil de antifúngico de las candidemias, según género.
- Determinar por año la frecuencia, especie, y perfil de antifúngico de las candidemias, según servicio.

## HIPOTESIS

- La frecuencia de candidemias es mayor del 0.20 por 1000 pacientes/año de todos los hemocultivos positivos en el HECMNR en el periodo comprendido del 2012 al 2016.
- La especie de *Candida* más frecuente en el HECMNR en el periodo 2012-2016 es de *Candida albicans*.
- La frecuencia de resistencia a azoles es mayor del 3% en todas las especies de *Candida sp*, en el HECMNR en el periodo comprendido 2012-2016.

## MATERIAL Y METODOS

### Diseño

#### Tipo de estudio

- Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

#### Tipo de muestreo

- Consecutivo no probabilístico

#### Tamaño de la muestra

Utilizaremos la fórmula para calcular el tamaño de muestra para estimar la proporción de una variable cualitativa en una población finita:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

En donde, N = tamaño de la población Z = nivel de confianza, p = proporción de la población de referencia que presenta el fenómeno q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno d = precisión (Error máximo admisible en términos de proporción).

- Nivel de confianza 95%
- Proporción de la población: 0.1
- Error máximo: 5%.

$$n = 2500 \times 1.96^2 \times 0.10 \times 0.90 / (0.05)^2 \times (2500 - 1) \times 0.10 \times 0.90 \times 1.96^2.$$

$$n = 864.36 / 24$$

$$n = 36 \text{ pacientes.}$$

**Población de estudio:** Todos los pacientes con hemocultivos positivos a *Candida sp*, registrados en el laboratorio de microbiológica en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza efectuados de Enero del 2012 a diciembre de 2016.

**Lugar de estudio:** Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

**Criterios de inclusión:**

- Todos los pacientes con registro de hemocultivo positivo para *Candida sp*, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.
- En el periodo del 2012 al 2016.

**Criterios de no inclusión:**

- Tener en el expediente clínico incompleto.
- No contar con antibiograma (patrón sensibilidad para antifúngicos).

**Criterios de exclusión:**

- No se tiene.

**Recolección de muestra:**

Se obtuvo en el laboratorio de Microbiología, los registros de todos los pacientes con hemocultivos positivos, y se determinaron cuáles fueron para *Candida sp*, en el periodo del 2012 al 2016, mediante sistema computarizado, y posteriormente se revisó expedientes clínicos para la búsqueda de las variables generales (edad, sexo, servicio proveniente, fecha de toma de muestra), y se recolectó los datos. Todos los aislamientos se identificaron con los siguientes procedimientos de laboratorio: Tinción Gram, Cultivo en medio Gelosa sangre y corroborado por identificación microbiana mediante pruebas de microdilución por colorimetría por el sistema automatizado Vitek 2 de Biomérieux, para la especiación y patrón de sensibilidad a antifúngicos.

**Factibilidad:**

Factible

**Carta consentimiento informado:**

No aplica.

**Formación de equipo de campo**

La formación de equipo de campo, constará de dos infectólogos, una epidemióloga, dos químicos farmacobiológicos, así como un ingeniero en sistemas.

### **Análisis estadístico.**

Análisis univariado: se evaluó distribución de frecuencias, para indicar el número de casos que hay en cada categoría, medidas de tendencia central (media, mediana y moda) para estimar el tipo de distribución que tienen los valores de la variable respecto de un valor típico, o puntuación central, a partir del cual se agruparon y medidas de dispersión para determinar el grado de variabilidad de los datos respecto de la media (varianza y desviación estándar –DE–).

Análisis bivariado: para determinar la asociación de variables. La prueba Chi-cuadrada se utilizó para las variables cualitativas no paramétrica. Y T de student para pruebas paramétricas. El nivel de significación se estableció en  $P < 0,05$  para todas las pruebas. El análisis estadístico se realizó utilizando la versión 15 del software SPSS.

### **Aspectos éticos.**

Según Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, nuestra investigación evaluó los riesgos y beneficios previsible tanto para las personas como para terceros, siendo mayor el beneficio, respetando siempre el derecho de salvaguardar la integridad y adoptando todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad. En la publicación de los resultados de la investigación, nos comprometemos a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Según la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, nuestra investigación garantiza que los sujetos no expongan a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles.

## DEFINICION DE VARIABLES.

<u>NOMBRE</u>	<u>DEFINICION CONCEPTUAL</u>	<u>DEFINICION OPERACIONAL</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>ESCALA DE MEDICION</u>
<b>1. Edad</b>	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha del estudio.	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha del estudio.	Variable cuantitativa discreta.	(16-25,26-35,36-45, 46-55, 56-65, 66-75).
<b>2. Sexo</b>	Condición fenotípica que diferencian a la mujer del hombre.	Condición fenotípica que diferencian a la mujer del hombre.	Variable cualitativa nominal.	Hombre-Mujer.
<b>3. Servicio</b>	Área especializada en ver determinados grupos de enfermedades.	Área especializada en ver determinados grupos de enfermedades.	Variable cualitativa nominal.	Angiología, UCI, Cardiología, Medicina Interna, Reumatología, Unidad Metabólica, Neurocirugía, Neurología, Gastroenterología, Cirugía General, Hematología, Nefrología, Urología.
<b>4. Especiación de <i>Cándida</i> sp.</b>	Aislamiento de hongo levaduriforme en sangre y especie mediante, métodos automatizados.	Aislamiento de hongo levaduriforme en sangre y especie por Sistema Vitek2 mediante colorimetría.	Variable cualitativa nominal.	Especies: <i>Candida albicans</i> , <i>Candida dubliniensis</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida guilliermondii</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida lusitanae</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i> .
<b>5. Antibiograma</b>	Prueba microbiológica realizada para determinar la susceptibilidad (sensibilidad o resistencia) de <i>Candida</i> sp a un grupo de antibióticos.	Prueba microbiológica realizada para determinar la susceptibilidad (sensibilidad o resistencia) de <i>Candida</i> sp a un grupo de antifúngicos.	Variable cualitativa nominal.	Tipos de antifungicos: fluzconazol, micofungina, caspofungina, anfotericina, flucitosina, voriconazol. Se determinó resistente o sensible según los puntos de corte clínicos, en base a las normas establecidos por la IDSA 2016 y EUCAST, dependiendo del tipo de <i>Candida</i> . (24-26). (Anexo 2)

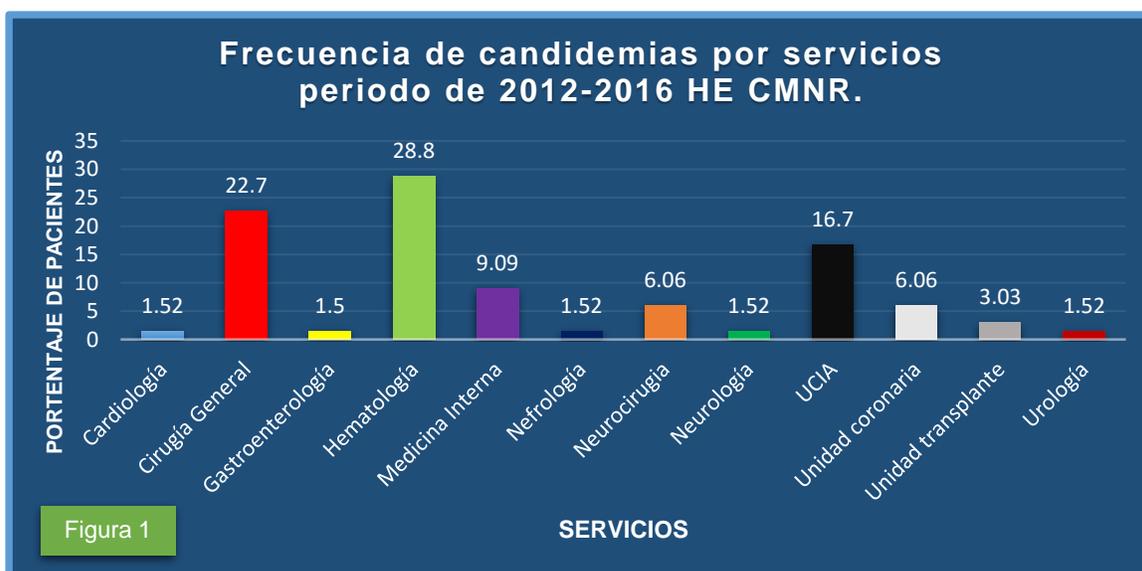
## RESULTADOS.

En total, 66 pacientes con candidemias, se incluyeron en nuestro estudio. La prevalencia en el periodo comprendido de Enero 2010 a Diciembre 2016 fue de 0.22% de un total de hemocultivos tomados de 29721. En el 2014 se observó el mayor número de pacientes con candidemia, siendo 22, con una prevalencia específica de 0.39%. Y en el 2012 fue el año con menor número de pacientes identificados con candidemia con 0.15%. (Tabla 1).

**Tabla 1. Prevalencia de candidemias en pacientes del Hospital de Especialidades, CMNLR. 2012-2016**

AÑO	No. Pacientes con candidemia	Total de hemocultivos	%
2012	7	4774	0.15
2013	8	5492	0.15
2014	22	5608	0.39
2015	16	7025	0.23
2016	13	6822	0.19
<b>TOTAL</b>	66	29721	0.22

La mediana de edad fue de 45 años (16-98), y el 57% (38 pacientes) fueron hombres. El 54.6% (33 pacientes) de los pacientes con candidemia se encontraron entre los 30 y 60 años. El servicio con mayor número de pacientes con candidemia fue Hematología con 28.8% (19 pacientes), seguido de Cirugía General con 22.7% (15 pacientes) y en tercer lugar UCIA con 16.7% (11 pacientes), ocupando por estos tres servicios casi el 70% del total de pacientes con candidemia en este periodo de tiempo. Como se observa en la Figura 1 y Tabla 2.



**Tabla 2. Prevalencia de candidemias por edad, sexo y servicio médico en pacientes del Hospital de Especialidades, CMNR. 2012-2016**

<b>Características</b>	<b>No. Pacientes con candidemia (%)</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>(IC 95%)</b>
<b>Sexo</b>			
Femenino	28 (42.4)	0.09	(0.06 - 0.14)
Masculino	38 (57.6)	0.13	(0.09 - 0.18)
<b>Grupos de edad (años)</b>			
10 a 20	4 (6.06)	0.01	(0.005 - 0.03)
21 a 30	12 (18.2)	0.04	(0.02 - 0.07)
31 a 40	13 (19.7)	0.04	(0.03 - 0.07)
41 a 50	10 (15.2)	0.03	(0.02 - 0.06)
51 a 60	13 (19.7)	0.04	(0.03 - 0.07)
> 60 años	16 (24.2)	0.05	(0.03 - 0.09)
<b>Servicio</b>			
Cardiología	1 (1.52)	0.003	(0.0006-0.02)
Cirugía General	15 (22.7)	0.05	(0.03 - 0.08)
Gastroenterología	1 (1.5)	0.003	(0.0006-0.02)
Hematología	19 (28.8)	0.06	(0.04 - 0.1)
Medicina Interna	6 (9.09)	0.02	(0.009 - 0.04)
Nefrología	1 (1.52)	0.003	(0.0006-0.02)
Neurocirugía	4 (6.06)	0.01	(0.005 - 0.03)
Neurología	1 (1.52)	0.003	(0.0006-0.02)
UCIA	11 (16.7)	0.04	(0.02 - 0.07)
Unidad coronaria	4 (6.06)	0.01	(0.005 - 0.03)
Unidad trasplante	2 (3.03)	0.01	(0.002 - 0.02)
Urología	1 (1.52)	0.003	(0.0006-0.02)

Se observó que, en todos los años, la frecuencia de pacientes con candidemia predominó el género masculino, siendo el año con mayor frecuencia en el 2015 con un 68.8% (11 pacientes). La excepción fue el 2013, donde predominó el género femenino con un 75% (6 pacientes). Tabla 3.

Con respecto al grupo de edad por años, en los años 2012, 2015 y 2016, se observó que la mayoría de los pacientes se encontraban en el grupo etario de 46 a 55 años, con un porcentaje de 28.6%, 25.1% y 30.8% respectivamente. Y en el 2013 y 2014 predominó el grupo etario en el periodo de 26 a 35 años, con un 50% y 36.3% respectivamente. Tabla 3.

**Tabla 3. Distribución de candidemias por grupos de edad y sexo de pacientes en el Hospital de Especialidades, CMNL. 2012-2016**

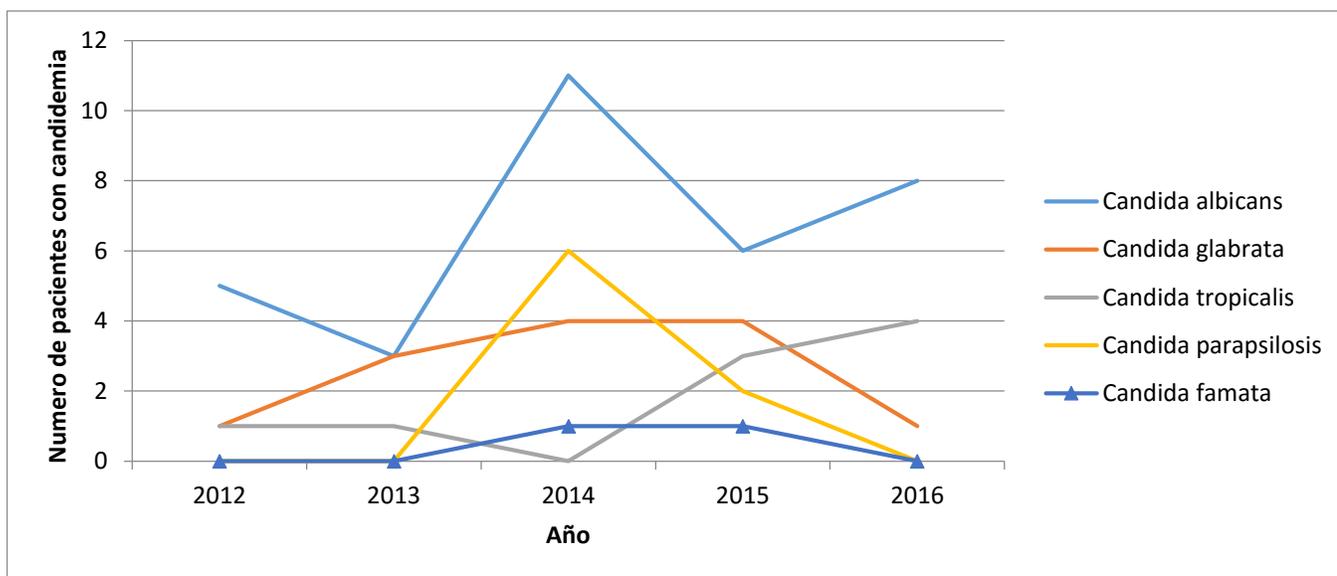
Características	2012	2013	2014	2015	2016
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<b>Sexo</b>					
Femenino	3 (42.9)	6 (75)	9 (41)	5 (31.2)	5 (38.5)
Masculino	4 (57.1)	2 (25)	13 (59)	11 (68.8)	8 (61.5)
<b>Grupos de edad (años)</b>					
16-25	1 (14.3)	-	3 (13.6)	1 (6.3)	1 (7.7)
26-35	1 (14.3)	4 (50)	8 (36.3)	2 (12.5)	1 (7.7)
36-45	1 (14.3)	2 (25)	5 (22.7)	1(6.3)	3 (23.1)
46-55	2(28.6)	-	2 (9.1)	4 (25.1)	4 (30.8)
56-65	1 (14.3)	1(12.5)	2 (9.1)	4(24.8)	3 (23.1)
> 65 años	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (9.1)	4 (25.0)	1 (7.7)

En general, del total de episodios de candidemias el 50%, (33/66 pacientes) fue debido a *Candida albicans*, en el año donde predominó más fue en el 2012 con un 71.4% (5 pacientes) y donde hubo menos fue en el año 2013 y 2015 con un 37.5%. Seguido por *Candida glabrata* (19.7%), *Candida tropicalis* (12.1%), *Candida parapsilosis* (12.1%), *Candida famata* (3.03%) y *Candida krusei* (1.5%). Llama la atención como en el 2013, hubo el mismo número de episodios de candidemia por *Candida albicans* y *Candida glabrata*. También es importante observar como la *Candida tropicalis*, ha aumentado de manera gradual el número de episodios de candidemia, siendo en el 2012 un caso solamente, en el 2015 fueron tres casos y para el 2016 fueron cuatro casos con un 30.8%. Como podemos observar en el Gráfico 2 y la Tabla 4

**Tabla 4. Especificación de candidemias en pacientes del Hospital de Especialidades, CMNR. 2012-2016**

Especie	Total	2012	2013	2014	2015	2016
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<i>Candida albicans</i>	33 (50)	5 (71.4)	3 (37.5)	11 (50)	6 (37.5)	8 (61.5)
<i>Candida glabrata</i>	13 (19.7)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (18.2)	4 (25.0)	1 (7.7)
<i>Candida tropicalis</i>	9 (13.6)	1 (14.3)	1 (12.5)	0	3 (18.8)	4 (30.8)
<i>Candida parapsilosis</i>	8 (12.1)	-	-	6 (27.3)	2 (12.5)	-
<i>Candida famata</i>	2 (3.03)	-	-	1 (4.5)	1 (6.2)	-
<i>Candida krusei</i>	1 (1.5)	-	1 (12.5)	-	-	-

**Gráfico 1. Distribución anual de diferentes especies en candidemias de pacientes del Hospital de Especialidades, CMNR. 2012-2016**



Con respecto al patrón de resistencia, se determinó los puntos de corte clínicos para cada especie de *Candida* en base al CLSI y EUCAST, ya que varían según especie, como se observa en el anexo 2. (24,26)

Cabe destacar que se contaba en la base de datos del sistema Vitke2 para los antifúngicos: fluconazol, voriconazol, anfotericina B, y flucitosina desde antes del 2012, en nuestro estudio un paciente no contaba con patrón de sensibilidad, estudiándose 65 pacientes del total de 66 con candidemia, sin embargo, para micofungina y caspofungina la base de datos se actualizó a partir del 2014, teniendo un total de 34 pacientes analizados.

Con respecto al fluconazol, se aisló una *Candida famata* y una *Candida krusei*, actualmente no se cuenta con puntos de cortes clínicos y se categorizó como ND (No datos). Se observó que el 96.8% de los pacientes con candidemias eran sensibles a fluconazol, un 1.5% resistente y un 1.5% con paciente con sensibilidad dependiente de dosis (SDD).

Con respecto al voriconazol, el 16.7% (11 pacientes) no se incluyeron en el patrón de sensibilidad, ya que no se cuenta datos de patrón de sensibilidad estandarizados, 10 pacientes fueron *Candida glabrata* y un paciente tuvo candidemia por *Candida famata*. Se observó que el 98.14% de los pacientes con candidemia eran sensibles a voriconazol, y solo un 1,8% era resistente.

Con respecto a la anfotericina B, un paciente no se incluyó en el análisis, por no contar con puntos de corte estandarizados, siendo *Candida famata*. Se observó que el 92.18% de los pacientes con candidemia eran sensibles a anfotericina B. Y un 7.8% de los pacientes eran resistentes a la anfotericina.

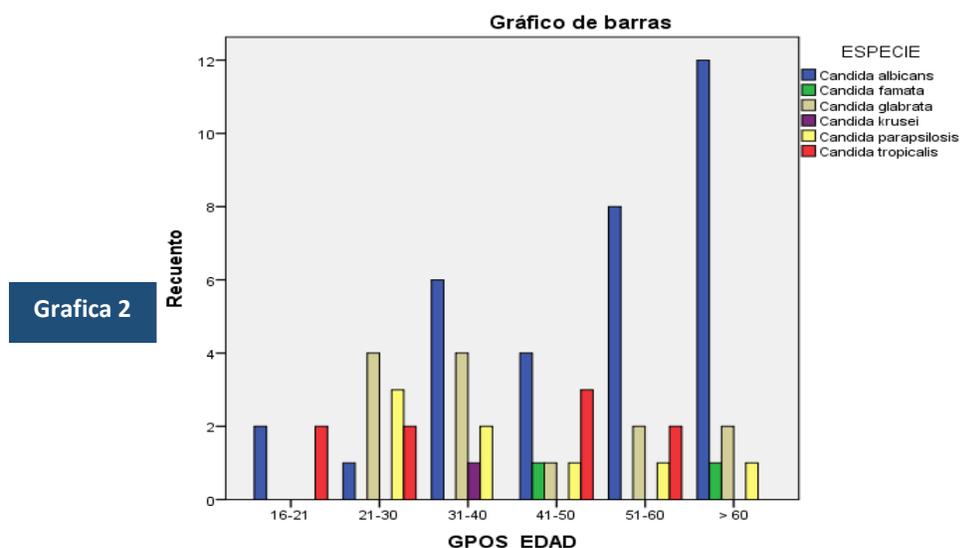
Con respecto a la flucitocina y micafungina el 100% de los pacientes con candidemia eran sensibles. Con respecto a caspofungina, un paciente no se incluyó por no contar con punto de corte estandarizado, siendo *Candida famata*, con una sensibilidad del total de candidemias del 96.6% y un 3.03% de resistencia. Tabla 5.

Tabla 5. Patrón de susceptibilidad de los antifúngicos contra <i>Candida</i> sp, en hemocultivos del Hospital de Especialidades, CMNR. En el periodo 2012-2016				
Antifúngico	SENSIBLE	RESISTENTE	ND	SDD/R
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Fluconazol	62/63(98.4)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)
Voriconazol	53/54 (98.1)	1 (1.8)	11 (16.7)	-
Anfotericina B	59/64 (92.1)	5 (7.8)	1 (1.5)	-
Flucitocina	64/64 (100)	-	1 (1.5)	-
Micafungina 1	33/33 (100)	-	1 (2.9)	-
Caspofungina 1	32/33 (96.6)	1 (3.03)	1 (1.5)	-

Con respecto al género, para *Candida albicans* predominó en el sexo masculino con un 60.6% (20/33 pacientes), así como para *Candida tropicalis* en un 66.6% (6/9 pacientes), mientras que para *Candida glabrata* predominó en el sexo femenino con un 61.5% (8/13 pacientes). Para *Candida parapsilosis* fue por igual para hombres como para con 8 pacientes con candidemias en total. Para *Candida krusei* y *Candida famata* solo se aislaron en el sexo masculino. Tabla 6.

Con respecto a la edad, para *Candida albicans*, más del 60% de los pacientes tenían más de 50 años. Para *Candida glabrata* el 60% se encontraba entre 21 y 40 años, para *Candida tropicalis*, el 33% se encontraba entre 41 y 50 años. Y para *Candida parapsilosis* el 37.5% se encontraba entre 21 y 30 años. Tabla 6 y Gráfico 2.

El servicio en el que predominó *Candida albicans*, fue UCIA con un 21.2% (7/33 pacientes), seguido de Hematología con 18.2% (6/33 pacientes), y en tercer lugar Cirugía General con 15.2% (5/33 pacientes). Para *Candida glabrata*, el servicio en el que predominó fue Cirugía General con 46.2% (6/13 pacientes), seguido de UCIA con 23.1% (3/13 pacientes) y en tercer lugar Neurocirugía con 15.4% (2/13 pacientes). Para *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis* el servicio que predominó fue Hematología con 77.8% (7/9 pacientes) y 50% (4/8 pacientes), respectivamente. *Candida famata* se aisló en pacientes con candidemia en Cirugía General y Hematología. Y para *Candida krusei* solo fue un paciente, el cual se encontraba hospitalizado en Hematología. Tabla 6.



**Tabla 6. Especiación de candidemias por edad, sexo y servicio en pacientes del Hospital de Especialidades, CMNR. 2012-2016.**

Especie	Candida albicans	Candida glabrata	Candida tropicalis	Candida parapsilosis	Candida famata	Candida krusei
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<b>Sexo<sup>1</sup></b>						
Femenino	13 (39.4)	8 (61.5)	3 (33.3)	4 (50)	-	-
Masculino	20 (60.6)	5(38.4)	6 (66.6)	4 (50)	2 (100)	1 (100)
<b>Grupos de edad (años)</b>						
10 a 20	2 (6.0)	-	2 (22.2)	-	-	-
21 a 30	1 (3.0)	4 (30)	2 (22.2)	3 (37.5)	-	-
31 a 40	6 (18.1)	4 (30)	-	2 (25)	-	1 (100)
41 a 50	4 (12.1)	1 (7.6)	3 (33.3)	1 (12.5)	1 (50)	-
51 a 60	8 (24.2)	2 (15.3)	2 (22.2)	1 (12.5)	-	-
> 60 años	12 (36.3)	2 (15.3)	-	1 (12.5)	1 (50)	-
<b>Servicio<sup>2</sup></b>						
Cardiología	1 (3.0)	-	-	-	-	-
Cirugía General	5 (15.2)	6 (46.2)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (50.0)	-
Gastroenterología	1 (3.0)	-	-	-	-	-
Hematología	6 (18.2)	-	7 (77.8)	4 (50.0)	1 (50.0)	1 (100)
Medicina Interna	4 (12.1)	1 (7.7))	-	1 (12.5)	-	-
Nefrología	1 (3.0)	-	-	-	-	-
Neurocirugía	1 (3.0)	2 (15.4)	1 (11.1)	-	-	-
Neurología	1 (3.0)	-	-	-	-	-
UCIA	7 (21.2)	3 (23.1)	-	1 (12.5)	-	-
Unidad coronaria	3 (9.1)	1 (7.7))	-	-	-	-
Unidad transplante	2 (6.1)	-	-	-	-	-
Urología	1 (3.0)	-	-	-	-	-

Para fluconazol, se encontró un paciente con resistencia en el 2015, siendo *Candida albicans* con MIC de 16, en el servicio de Medicina Interna, y un paciente con susceptibilidad dependiendo de dosis, en el 2016, también siendo *Candida albicans* con MIC 4 en el servicio de Neurología. Dos pacientes no se incluyeron en el patrón de sensibilidad por ser especies no albicans, donde no está estandarizado los MIC. De todos los pacientes con candidemia sensibles, llama la atención que 8 pacientes con *Candida glabrata* tenían MIC de 2, 3 pacientes con *Candida glabrata* tenían MIC de 4 y un paciente con *Candida glabrata* tenía MIC de 16.

Para voriconazol, hubo un aislamiento con resistencia en el año 2016, siendo *Candida albicans* con MIC 4, en el servicio de Neurología. Y 11 pacientes, no se incluyeron en el patrón de sensibilidad, ya que no se cuenta datos de patrón de sensibilidad estandarizados, 10 pacientes fueron *Candida glabrata* y un paciente por *Candida famata*. Todos los pacientes con candidemia sensibles para voriconazol tuvieron MIC < 0.12.

Para anfotericina B, se aislaron cuatro pacientes con candidemia resistentes, siendo 4 por *Candida albicans* (3 con MIC de 2 y una con MIC de 8; una en el 2016, una en el 2015, dos en el 2014, dos en el servicio de Hematología, uno en UCIA y otra en Cirugía General) y una por *Candida krusei* en el 2013 con MIC 2.

Un paciente no se incluyó en el análisis, por no contar con puntos de corte estandarizados, siendo *Candida famata*. De los pacientes con susceptibilidad a anfotericina, 3 pacientes tenían MIC de 0.25, 31 pacientes con MIC de 0.5 y 25 pacientes con MIC de 1.

Para flucitosina todos fueron sensibles con MIC < 1, excepto, dos pacientes, uno en el 2016 siendo *Candida albicans* con MIC 2 y otro en el 2013 siendo *Candida krusei* con MIC 2.

Con respecto a la micafungina, ningún paciente presentó resistencia. Y todos los pacientes sensibles tenían MIC de <0.06. Un paciente no se consideró en el patrón de sensibilidad por ser *Candida famata* y no contar con MIC estandarizados.

**Tabla 7. Distribución de pacientes con candidemia no susceptibles a los antifúngicos contra *Candida sp*, por año en pacientes del Hospital de Especialidades, CMNR. 2012-2016**

ANTIBIOGRAMA	FLUCONAZOL			VORICONAZOL			ANFOTERICINA			FLUCITOCINA			MICA FUNGINA			CASPOFUNGINA			
	R	SDD	ND	R	SDD	ND	R	SDD	ND	R	SDD	ND	R	SDD	ND	R	SDD	ND	
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Año																			
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2013	-	-	1 (50)	-	-	1 (9.1)	1 (20)	-	-	-	-	-	-	-	1 (100)	-	-	-	-
2014	-	-	1 (50)	-	-	5 (45.5)	2 (40)	-	-	-	-	1 (100)	-	-	-	-	-	1 (100)	-
2015	1 (100)	-	-	-	-	4 (36.4)	1 (20)	-	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (100)	-
2016	-	1 (100)	-	1 (100)	-	1 (9.1)	1 (20)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Abreviaturas:** R: resistente, SDD: susceptibilidad dependiendo de dosis, ND: No datos (No existen concentraciones mínimas estandarizadas para ciertos grupos de *Candida* no albicans.) Se basó los puntos de corte clínicos en el CLSI para fluconazol, voriconazol, micafungina y caspofungina. Se basó los puntos de corte clínico en EUCAST para anfotericina B. Ver anexo 2.

Para caspofungina, un paciente con candidemia tuvo resistencia en el 2015, siendo *Candida glabrata* con MIC de 0.5 en el servicio de Medicina Interna. Todos los demás pacientes, que fueron susceptibles, tenían MIC < 0.25. Como se describe en la tabla 7 y 8.

**Tabla 8. Distribución de pacientes con candidemia con resistencia a antifúngicos, según edad, sexo y servicio.**

Características	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ANFOTERICINA	CASPOFUNGINA
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<b>Sexo</b>				
Femenino	-	1 (1.5)	3 (4.5)	-
Masculino	1 (1.5)	-	2 (3.0)	1 (1.5)
<b>Grupos de edad (años)</b>				
10 a 20	-	-	-	-
21 a 30	-	-	-	-
31 a 40	-	-	2 (3.0)	-
41 a 50	-	-	-	-
51 a 60	1 (1.5)	1 (1.5)	-	1 (1.5)
> 60 años	-	-	3 (4.5)	-
<b>Servicio</b>				
Cardiología	-	-	-	-
Cirugía General	-	-	1 (1.5)	-
Gastroenterología	-	-	-	-
Hematología	-	-	2 (3.0)	-
Medicina Interna	1 (1.5)	-	-	1 (1.5)
Nefrología	-	-	-	-
Neurocirugía	-	-	-	-
Neurología	-	1 (1.5)	-	-
UCIA	-	-	1 (1.5)	-
Unidad coronaria	-	-	1 (1.5)	-
Unidad trasplante	-	-	-	-
Urología	-	-	-	-
<b>Especie</b>				
<i>Candida albicans</i>	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	-
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-
<i>Candida glabrata</i>	-	-	-	1 (1.5)
<i>Candida tropicalis</i>	-	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	-	-	-	-
<i>Candida famata</i>	-	-	-	-
<i>Candida krusei</i>	-	-	1 (1.5)	-

## DISCUSIÓN

La epidemiología de las candidemias, es dinámica, y varía de institución y área geográfica. En este estudio, describimos en un periodo de 5 años, un análisis de la frecuencia, especiación y patrón de susceptibilidad a antifúngicos más importantes en un hospital de tercer nivel.

Con respecto a la prevalencia, nuestro estudio documentó una prevalencia en el periodo de 5 años de 0.22%, comparado con la incidencia determinada en una cohorte de Cáncer y enfermedades infecciosas en el European Organization for Research and Treatment of Cancer, donde se encontró del 2005 al 2009, un total de 145 030 pacientes con cáncer, en 13 centros en 8 países. Se diagnosticó candidemia en 333 de estos pacientes, y la tasa de incidencia global fue de 0,23%, variando de 0,15% en pacientes con tumores sólidos a 1,55% en receptores de trasplante de células hematopoyéticas <sup>(27)</sup>. Otro estudio, publicado en el 2017, realizado en Turquía, se observó que la incidencia anual aumentó 0,10 a 0,30 casos/1000 días-paciente entre 2010 y 2016 <sup>(25)</sup>. En otro estudio en 30 centros de Bélgica en el periodo del 2013 al 2014, se documentaron una tasa de incidencia media de candidemia de 0,44 por 1.000 ingresos. <sup>(28)</sup>.

En Latinoamérica, se realizó un estudio publicado en el 2013, en 20 centros (incluidos Brasil, Venezuela, Colombia, Chile, Argentina, Ecuador, Honduras, y México -Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México-), donde hubo 672 episodios de candidemia y se presentaron 36,2% en adultos entre 19 y 60 años y 19,6% en pacientes de edad avanzada. <sup>(29)</sup> En Costa Rica, en el Hospital México en el 2016 se publicó un estudio realizado del 2007 al 2013, donde se detectó en promedio 34 episodios por año (rango 27 a 51), la incidencia acumulada fue de 1,1 casos/1000 admisiones. <sup>(30)</sup> Y de la epidemiología en México, se encuentra un estudio realizado en el Hospital Juárez de México, del 2012 al 2013 con 18 casos de candidemia. <sup>(1)</sup>.

Con respecto a la edad, la mediana de edad en nuestro estudio fue de 45 años, con más de la mitad de los pacientes con candidemia entre 30 y 60 años, esto concuerda con el estudio realizado por Aysegul Ulu Kilic y cols. Reportando una mediana de edad de 45 años, sin embargo, contrastando con el estudio realizado por C. Trouvé y cols. Donde la mediana de edad era 67 años y Marcio Nucci y cols. Con media de edad de 26 años, esto se explicaría posiblemente por que incluía población pediátrica. <sup>(25,28,29)</sup>.

En nuestro estudio predominó el género masculino en un 57%, esto concuerda con lo reportado en la literatura, en los estudios, por Aysegul Ulu Kilic y cols. Con un 55.1% en Turquía, C. Trouvé y cols. Con 53% en Bélgica, Torre-Saldaña y cols. Con 72% en México, y Marcio Nucci con 58.9% en Latinoamérica. <sup>(1,25,28 y 29)</sup>.

Los servicios donde hubo más episodios de candidemia fueron en primer lugar Hematología con 22.7%, seguido de Cirugía General con 22.7% y en tercer lugar UCIA con 16.7%. Esto fue

contrastante con lo encontrado por Villalobos Vindas y cols. En Costa Rica Donde el 51% de las candidemias se presentaron en servicios quirúrgicos, 38% en servicios médicos clínicos y 8% en la UCIA. También con lo descrito por Aysegul Ulu Kilic en Turquía, con más de 70% de los casos de candidemias se presentaron en la UCIA, esto probablemente, es debido a las características específicas de cada nosocomio, así como el tipo de pacientes y sus patologías que presenten, ya que en el HE CMNR se encuentran aproximadamente 100 pacientes con enfermedades hematológicas, con neutropenia severas prolongadas, y accesos vasculares de larga estancia. (25,30).

Con respecto a la especiación, *Candida albicans* fue la más predominante con 50%, como esta descrito en la literatura y de las *Candida* no *albicans*, la más frecuente fue *Candida glabrata* con un 19.7%, seguida de *Candida tropicalis* con 13.6%, *Candida parapsilosis* con 12.1%, *Candida famata* con 3.03% y por ultimo *Candida krusei* con 1.5%. Esto contrasta con lo reportado por Villalobos Vindas y cols. En Costa Rica donde las especies de *Candida* no *albicans* constituyeron el 62% de las levaduras aisladas en los episodios de candidemia estudiados. *C. parapsilosis* fue la especie más frecuentemente aislada (41%), seguida por *C. albicans* (38%), *C. tropicalis* (12%), *C. glabrata* (6%). Y concuerda con nuestro estudio lo descrito por Aysegul Ulu Kilic y cols. En Turquía, donde 48,1% de los episodios de candidemia fueron debidos a *C. albicans*, seguido de *C. parapsilosis* (25,1%), *C. glabrata* (11,7%), *C. krusei* (4,3%), *C. kefyr* (1,7%), *C. tropicalis* (0,9%) y *C. sphaerica* (0,3%). También C. Trouvé y cols. En Bélgica, describió un comportamiento muy similar a lo encontrado en nuestro estudio, siendo *C. albicans* el más prevalente (50,4%), seguido por *C. glabrata* (27,3%), *C. parapsilosis* (9,8%), *C. tropicalis* (5,6%), *C. guilliermondii* (2,5%), *C. dubliniensis* (1,2%), *C. krusei* (1,2%), *C. lusitanae*, (1,2%), *Candida fermentati* (0,6%) y *Candida palmioleofila* (0,3%). Igual Marcio Nucci y cols. Encontraron que *C. albicans* fue el agente principal (37,6%), seguido de *C. parapsilosis* (26,5%), *C. tropicalis* (17,6%), *C. guilliermondii* (6,5%), *C. glabrata* (6,3%) y *C. krusei* (2,7%). Hubo una gran variabilidad en la distribución de especies en los diferentes países. Ecuador tuvo la mayor proporción de episodios *C. albicans* (52,2%) y Honduras y Venezuela los más bajos (27,4% y 26,8%, respectivamente). Mientras que *C. parapsilosis* fue altamente prevalente en la mayoría de los países, fue menos frecuente en Honduras (14,1%). Por el contrario, *C. guilliermondii* era muy común en este (20,7%). La mayor proporción de episodios causados por *C. glabrata* fue observada en Brasil (10%) y la menor en Venezuela (1 episodio, 2,4%). (25,28,29,30).

Ahora con respecto al porcentaje de resistencia a los principales antifúngicos, contra *Candida* sp en hemocultivos, determinados en HE CMNR, mediante microduplicación automatizada por sistema Vitek 2, se observó una tasa de resistencia para fluconazol del 1.5%, para voriconazol del 1.8%, para anfotericina B del 7.8%, para caspofungina del 3%. No hubo resistencia para micafungina ni flucitosina. Llama la atención la baja resistencia a azoles, y casi de un 8% a Anfotericina B, esto pudiera explicarse, ya que en ciertos servicios, como Hematología, en neutropenia febril, a pesar de tratamiento antimicrobiano con cobertura para bacterias, persiste con fiebre, se deja tratamiento

empírico con Anfotericina B. En el estudio en Bélgica con C. Trouvé y cols. Se observó una tasa de resistencia mayor: a fluconazol fue de 22,9% para los aislamientos de hematología-oncología pacientes, 10,5% en pacientes quirúrgicos, 11,1% en pediatría, 6,0% en medicina interna y 3,7% en UCI. Todos los aislamientos fueron susceptibles a anidulafungina y micafungina. En un estudio en Latinoamérica, Osornio y cols. Observó que, para el fluconazol, la resistencia se observó sólo en *C. krusei* (todos resistentes por definición) y *C. glabrata* (7,1%). Además, SDD se observó en un *C. Albicans* (0,4%), dos *C. parapsilosis* (1,1%) y 39 (92,9%) *C. glabrata* aislamientos. Todos los aislamientos eran susceptibles al voriconazol y Anfotericina B. Para anidulafungina, hubo dos (4,8%) de *C. glabrata*, uno (0,4%) *C. albicans* y dos (1,7%) *C. tropicalis* aislamientos con susceptibilidad intermedia. Y en un estudio en Turquía realizado por Aysegul Ulu Kilic, la tasa de resistencia al fluconazol fue del 7,5% (24/318), debida a 15 *C. krusei* y nueve aislamientos de *C. glabrata*. No hubo resistencias a las equinocandinas de todos los aislamientos (25, 28,29).

Entre las limitaciones de nuestro estudio, se encuentran, que los aislamientos, de *Candida* sp en hemocultivos, se realizaron con microdilución en sistema automatizado por sistema Vitek, sin embargo, no se realizó, confirmación de las cepas, así como de pruebas de susceptibilidad a antifúngicos, lo cual podría, sesgar los resultados. Hubiera sido, ideal, realizar seguimiento con el tratamiento antifúngico indicado, y comparar la respuesta clínico, y con los resultados in vitro, lo cual podría ser, motivo de un nuevo estudio, prospectivo, con mayor número de variables clínicas.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio concluyó que la prevalencia de candidemias en el periodo de 2012 al 2016 fue de 0.22%, con el año con menos candidemias fue el 2012 con 0.15% y el año con más candidemias el 2014 con 0.39%, el servicio que presentó más candidemias fue Hematología con 22.7%, seguido de Cirugía General con 22.7% y en tercer lugar UCIA con 16.7%. En género masculino fue más frecuente con un 57.1% y la edad donde se encontraba el 54.6% fue entre 30-60 años.

Con respecto a la especiación, *Candida albicans* fue la más predominante con 50%, como esta descrito en la literatura y de las *Candida* no *albicans*, la más frecuente fue *Candida glabrata* con un 19.7%, seguida de *Candida tropicalis* con 13.6%, *Candida parapsilosis* con 12.1%, *Candida famata* con 3.03% y por ultimo *Candida krusei* con 1.5%.

En base a la resistencia a las antifúngicos contra *Candida sp*, en periodo 2012 -2016, en el Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades, determinado por sistema automatizado de microdilución por colorimetría, Vitek 2, se observó una tasa de resistencia menor a la descrita a la literatura, para fluconazol del 1.5%, para voriconazol del 1.8%, para anfotericina B del 7.8%, para caspofungina del 3%. No hubo resistencia para micafungina ni flucitosina,

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- De la Torre Saldaña VA, Martínez Velázquez M, Reséndiz Sánchez J. Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México. *Med Int Méx.* 2014 Dic; 30:121-132.
- 2.- Riera F, Medeot M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Sánchez P, et al. Epidemiología de candidemia en Córdoba, República Argentina. Estudio de vigilancia de cinco instituciones. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas.* 2014; 71(2):89-93.
- 3.- Scott FK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Healthcare Epidemiology.* 2005 Nov; 41:1455–60.
- 4.- Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:3-14.
- 5.- Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. 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.
- 6.- Morales Mendoza Y, Moncada Barron D, Arroyo Escalante S, Sánchez MC, Manzano Gayosso P, Arenas R, et al. Candidemias en un Hospital General de la Ciudad de México: estudio de sensibilidad a antifúngicos con el método de microplaca colorimétrica y microdilución en caldo. *Dermatol Rev Mex.* 2013; 57:155-158.
- 7.- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:311–20.
- 8.- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Berg JV, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1172–7.
- 9.- Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andreumont A. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8:405–12
- 10.- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–54.
- 11.- Gómez J, García-Vázquez E, Hernández A, Espinosa C, Ruiz J. Candidemias nosocomiales: nuevos retos de un problema emergente. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:158-168.

- 12.-** Edwards JE. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone, 2016. Capítulo 258. Genero Candida; 3042-3058.
- 13.-** Diekema DJ, Pfaller MA. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:624-626.
- 14.-** Ostrosky Zeichner L. New approaches to the risk of Candida in the intensive care unit. *Curr Opin. Infect Dis.* 2003; 16:533-537.
- 15.-** Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 2000 Aug; 110(2):273-284
- 16.-** Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:628-633.
- 17.-** Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med.* 1989 Oct; 149:2349-2353.
- 18.-** Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015 Oct; 373:1445-56.
- 19.-** <http://www.biomerieux.com.mx/microbiologia-industrial/vitekr-2-compact>
- 21.-** Pfaller MA, Wolk DM, Lowery TJ. T2MR and T2Candida: novel technology for the rapid diagnosis of candidemia and invasive candidiasis. *Future microbiology.* 2015; 11 (1): 103-117.
- 22.** Ostrosky Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003 Oct; 22:651-55
- 23.-** Garnacho Montero J, Díaz Martín A, García Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaon M, Hernández Caballero C, Aznar Martín J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Aug; 54(8): 3149-3154.
- 24.-** Pachón J, Cisneros JM, Collado Romacho AR, Lomas Cabezas JM, Lozano de León Naranjo F, Parra Ruiz J, et al. Tratamiento de las Infecciones fúngicas invasoras. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24:254-63.
- 24.-** Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb; 62(4): 1-50.

**25.-** Kilic AU, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses*. 2017; (60): 198–203.

**26.-** [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint Table v. 8.1 valid from 2017-03-01.

**27.-** Cornely AO, Gachot B, Akan H, Bassetti M, Uzun O, Kibbler C, et al. Epidemiology and Outcome of Fungemia in a Cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *CID*. 2015;61(3):324–31.

**28.-** Trouvé C, Blot S, Hayette MP, Jonckheere S, Patteet S, et al. Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: a multi-centre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; (36):649–655.

**29.-** Nucci M, Telles QF, Matute A, Tiraboschi IN, Cortes J, et al. Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS One*. 2013;8(3).

**30.-** Villalobos V, Castro C, Avilés M, Peláez G, Somogyi P, et al. Epidemiología de la candidemia en el Hospital de México. *Acta méd costarric*. 2016 (58) 1.

## ANEXO 1



**Unidad de Atención Primaria a la Salud  
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica del IMSS  
Registro de Caso – Estudio de frecuencia de candidemias.**

### 1.- DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

Nombre: \_\_\_\_\_ Sexo: M | \_\_\_\_ | F | \_\_\_\_ |  
A. paterno                      A. materno                      Nombre(s)

Edad: | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |    No. afiliación: \_\_\_\_\_    Servicio a cargo: \_\_\_\_\_

Numero de cama \_\_\_\_\_ Fecha ingreso hospitalario | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |  
 Estancia hospitalaria | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

### 2.- DIAGNÓSTICOS DE INGRESO:

| \_\_\_\_\_ |

3. FECHA DE AISLAMIENTO: \_\_\_\_\_

### 4.- ESPECIACIÓN:

<i>C. albicans</i>	
<i>C. tropicalis</i>	
<i>C. parapsilosis</i>	
<i>C. glabrata</i>	
<i>C. krusei</i>	
<i>C. guilliermondii</i>	
<i>C. lusitaniae</i>	
- <i>C. dubliniensis</i>	
-Otro	

### 4.- PATRON DE SENSIBILIDAD

Antifúngico	R/S	MIC
Anfotericina B		
Fluconazol		
Caspofungina		
Flucitocina		
Micafungina		
Voriconazol		

## ANEXO 2

PUNTO DE CORTE CLINICOS PARA LOS AGENTES ANTIFUNGICOS CONTRA LAS ESPECIES DE CANDIDA MAS FRECUENTES																	
Agentes antifúngicos.	<u>Candida albicans.</u>			<u>Candida glabrata.</u>			<u>Candida parapsilosis.</u>				<u>Candida tropicalis.</u>				<u>Candida krusei.</u>		
	S	SDD	R	S	SDD	R	S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	S	I	R
Patrón de sensibilidad	S	SDD	R	S	SDD	R	S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	S	I	R
*Fluconazol	<2	4	>8	<32	32	>64	<2	4		>8	<2	4		>8	ND		ND
*Voriconazol	<0.12		>1	ND			<0.12		0.25-.5	>1	<0.12		0.5-0.25	>1	<0.5	1	>2
*Micafungina	<0.25		>1	<0.06		>0.25	<2		4	>8	<0.25		0.5	>1	<0.25	0.5	>1
*Caspofungina	<.25		>1	<0.12		>0.5	<2		4	>8	<0.25		0.5	>1	0.25	0.5	>1
**Anfotericina	<1		>1	<1		>1	<1	<1		>1	<1			>1	<1		>1
*Flucitosina	<1		ND	<1		ND	<1			ND	<1			ND	ND		ND

\*Puntos de corte clínicos son en base a las recomendaciones de la IDSA, y estas a su vez en base al Clinical and Laboratory Standards Institute. (25)

\*\* Puntos de corte clínicos para la anfotericina basado en el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (26)

Abreviaturas: I, intermedio; R, resistente; S, susceptible; SDD, susceptible dependiente de la dosis.