



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL ÁNGELES MOCEL

**COLONIZACIÓN POR *CANDIDA* EN
ENFERMOS CRÍTICOS**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

Presenta:
Dr. César Iñiguez Ramírez

Asesores de Tesis:
Dr. Ignacio Morales Camporredondo
Dr. Eduardo Rivera Martínez
Mtra. Marsela A. Álvarez Izazaqa

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2008.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. CAROLINA GONZÁLEZ VERGARA

Jefe de División de Enseñanza

DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO

Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en
Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico
Asesor de Tesis

DR. EDUARDO RIVERA MARTÍNEZ

Asesor de Tesis

MTRA. MARSELA A. ÁLVAREZ IZAZAGA

Asesor de Tesis

DEDICATORIAS

A Dios:

*por haberme permitido vivir
esta parte de mi vida con
plenitud.*

A mis padres:

*Guadalupe Ramírez Rodríguez y José
María Iñiguez Gonzáles por brindarme la
oportunidad de vivir y de formarme como
hombre y profesionalista que ahora soy.*

A Ti:

*por tu comprensión,
paciencia y cariño, por ser
un gran apoyo en mi vida
personal y profesional.*

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores

A mis compañeros

Al personal de enfermería

Al personal del laboratorio

Al personal de archivo clínico

A mis pacientes

Gracias por su apoyo y disposición para la realización de esta tesis.

ÍNDICE

	Pág.
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
1. Antecedentes	4
1.1 Historia	4
1.2 Etiología	4
1.3 Epidemiología	5
1.4 Fisiopatología	8
1.5 Factores de riesgo	9
1.6 Diagnóstico	11
2. Definición del problema	16
2.1 Justificación	16
2.2 Planteamiento del problema	16
2.3 Hipótesis	16
2.4 Objetivos	16
2.5 Objetivos secundarios	17
2.6 Definición de variables	17
3. Material y Métodos	21
3.1 Muestra	21
3.2 Criterios de inclusión	22
3.3 Criterios de exclusión	22
3.4 Tipo de estudio	22
3.5 Instrumentos	22
3.6 Análisis	25
3.7 Procedimientos	25

4. Resultados	27
5. Discusión	34
6. Conclusiones	39
7. Bibliografía	41
8. Anexos	43

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas	Pág.
Tabla 3.1. Características de la muestra, divididos según el lugar de ingreso	21
Tabla 3.5.1. Probabilidad de mortalidad por APACHE II	23
Tabla 3.5.2. Probabilidad de mortalidad por SAPS II	23
Tabla 3.5.3. Probabilidad de mortalidad por SOFA	24
Tabla 4.1. Incidencia de <i>candida</i> por especies	27
Tabla 4.2. Incidencia de <i>candida</i> por sitios de aislamiento y por especies	28
Tabla 4.3. Características generales	29
Tabla 4.4. Asociación de riesgo con escalas de gravedad y marcadores inflamatorios	30
Tabla 4.5. Asociación de riesgo con factores de riesgo	31
Tabla 4.6. Asociación de riesgo con características de la colonización	33
Tabla 4.7. Asociación de riesgo con tipo de patología	33
 Gráficos	
Gráfico 4.1. Incidencia de <i>candida</i> por especies	28
Gráfico 4.2. Asociación de riesgo con factores de riesgo	32

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar si la colonización por *candida sp.* es un factor de mal pronóstico y predictor de infección por *candida sp.*, así como conocer factores de riesgo asociados en pacientes críticos.

DISEÑO: Estudio prospectivo, transversal y observacional. Se realizó análisis de frecuencias y de asociación con la prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher.

PACIENTES: Se incluyeron a 198 pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva y de cuidados intermedios del Hospital Ángeles Mocol.

RESULTADOS: La incidencia de colonización fue del 45.5% y de infección del 3.5%. La colonización incrementó la estancia en la unidad (OR 7.76, IC 95% 4.11 – 14.63). La colonización multifocal tiene mayor riesgo de infección (OR 6.52, IC 95% 1.18 – 36.01) y de muerte (OR 3.19, IC 95% 1.07 – 9.47). Los factores de riesgo asociados fueron estancia prolongada (OR 7.76, IC 95% 4.11 – 14.63), antibiótico de amplio espectro (OR 7.00, IC 95% 3.37 – 14.51), ventilación mecánica (OR 4.41, IC 95% 2.10 – 9.24) y catéter venoso central (OR 3.98, IC 95% 2.08 – 7.62).

CONCLUSIONES: La colonización multifocal predice el riesgo de infección por *candida sp.* y de muerte. En los pacientes colonizados aumenta el tiempo de estancia hospitalaria. Los factores de riesgo relacionados con la colonización son: estancia prolongada en UTI y UCI, uso de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica y catéter venoso central.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluate if the colonization by *candida sp.* is a factor of badly outcome and early predictor of infection by *candida sp.*, likewise the associated risk factors in critically ill patients.

DESIGN: Prospective, cross and observational study. Analysis of frequencies was carried out and association with the χ^2 or Fisher's exact test.

PATIENT: 198 patients were included from the intensive care unit and intermediate care unit at the Hospital Angels Mocol.

RESULTS: The incidence of colonization was 45.5% and infection with a 3.5%. Otherwise the colonization increase the stay at the unit (OR 7.76, 95% CI 4.11 – 14.63). The multiple-site colonization represent a greater risk of infection (OR 6.52, 95% CI 1.18 – 36.01) and death (OR 3.19, 95% CI 1.07 – 9.47). The related risk factors were longer stay at the unit (OR 7.76, 95% CI 4.11 – 14.63), broad-spectrum antibiotic (OR 7.00, 95% CI 3.37 – 14.51), mechanical ventilation (OR 4.41, 95% CI 2.10 – 9.24) and central venous catheter. (OR 3.98, 95% CI 2.08 – 7.62).

CONCLUSIONS: Multiple-site colonization predicts the risk of infection by *candida sp.* and also death. In the other hand the colonization increases the stay at ICU. The risk factors related to colonization are: longer stay at unit, use of broad-spectrum antibiotic, mechanical ventilation and central venous catheter.

INTRODUCCIÓN

Hasta años recientes la *candida sp.* fue considerada como contaminación en los cultivos de laboratorio o incluso como parte de la flora normal, en lugar del patógeno sumamente predominante y potencialmente agresivo como es reconocido actualmente.

El estudio de la candidiasis sistémica es complicado, primero por no haber consenso generalizado sobre su terminología en la literatura, segundo por no poseer manifestaciones clínicas específicas y por último por la dificultad que representa su diagnóstico.

Esto conlleva a que las guías actuales no tomen en cuenta el apartado dentro de un panorama del enfermo en estado crítico, dificultando así su seguimiento y manejo óptimo en las unidades de terapia intensiva, con la subsecuente disminución en la sobrevida de este grupo de pacientes.

1.- ANTECEDENTES

1.1.- HISTORIA

Las primeras descripciones de las que se tienen registro datan del tiempo de Hipócrates y Galeno quienes identificaron lesiones en la mucosa, pero fue hasta 1793 cuando Langenbeck identificó un hongo en este tipo de lesiones ⁽¹⁾.

En 1841 Berg estableció que los hongos eran los causantes de estas lesiones. Y en 1843 Robin le dio el nombre de *Oidium albicans*. Desde ese momento se acuñaron más de 100 sinónimos para la *Candida albicans*, los dos que más persistieron fueron *Monila albicans* originado por Zopf en 1890 y *Candida albicans*, usado por Berkhout en 1923 ⁽¹⁾.

En 1861 Zenker describe el primer caso bien documentado de candidiasis profunda, pero fue hasta 1940 cuando inicia el periodo más interesante en la historia de las infecciones originadas por *candida sp.* motivado por el uso irracional de los antibióticos. Fue en este periodo cuando se describe el primer caso de endocarditis por *candida sp.* en un paciente críticamente enfermo ⁽¹⁾.

1.2.- ETIOLOGÍA

La *candida sp.* es un hongo que existe predominantemente en su forma unicelular, mide de 4 a 6 μm , posee una pared delgada, conformada por varias capas constituidas por diferentes grupos de glicoproteínas donde resaltan por su importancia las del grupo del manositol y los β -glucanos. Es de apariencia ovoide (llamada blastospora), existe en forma sexuada y asexuada. Se reproduce formando esporas por medio de mitosis, que tras la ruptura de la célula madre son liberadas, encontrándose en tres etapas: pseudohifa, hifa y levadura.

Crece muy bien en cultivos sanguíneos, y no requiere de medios de cultivo especiales para hongos, resulta positivo a la tensión de Gram.

La *candida sp.* forma colonias blanco-cremosas brillantes, que pueden parecerse a las colonias staphylococcicas. Por lo que su identificación se realiza basada en su fisiología y no en sus características morfológicas. Actualmente existen procesos automatizados que realizan la identificación más precisa de la *candida sp.* y de sus más de 150 especies.

De la gran variedad de especies de *candida*, tan solo nueve son reconocidos como patógenos para los humanos. Estas son: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata*.

Se considera a la *candida sp.* como un comensal humano, comúnmente encontrado en la piel, en expectoración bronquial, en el tracto genital femenino y a lo largo de todo el tracto gastrointestinal.

1.3.- EPIDEMIOLOGÍA

En Europa se reporta que de un 44.8% de todas las infecciones en el año de 1992, el 17.1% eran originadas por alguna variedad de hongo ⁽²⁾.

En cambio estudios recientes han demostrado que la candidemia es hoy en día la cuarta infección nosocomial sanguínea más frecuente en EUA ^(2,4,5), con tendencias semejantes a lo reportado mundialmente.

En las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) se ubica en tercer lugar, seguidos por patógenos como *Staphylococcus coagulasa-negativos* y *Staphylococcus aureus* ⁽⁵⁾.

En EUA el estudio Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS por sus siglas en inglés), mostró un incremento de 487% en las infecciones sanguíneas originadas por *candida sp.* en los hospitales de gran concentración durante los años de 1980 a 1989 ^(2,5).

En comparación con los hospitales que poseen menos de 20 camas donde el incremento no fue superior al 219% ⁽²⁾.

Otorgando una tasa general de infección nosocomial por hongos de 2.0 - 3.8 infecciones por cada 1000 pacientes ⁽²⁾.

En el estudio SCOPE (por sus siglas en inglés Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) se reportaron 24179 casos en 49 hospitales de EUA de 1995 al 2002, con una incidencia de infecciones por *candida sp.* de 60 por cada 10000 pacientes y una tasa de candidemia de 4.6 por cada 10000 pacientes ⁽⁵⁾ esto es 1 de cada 10 infecciones fue ocasionada por este patógeno, con un incremento de hasta 10.1% en todo los pacientes dentro de la UTI.

En pacientes quirúrgicos la incidencia se ha incrementado hasta en un 124%. En la década de los 90`s se calculó que existían 16.1 infecciones por cada 1000 pacientes quemados o que sufrían de trauma severo, un 10.1 por cada 1000 pacientes de cirugía cardiaca y 7.3 por cada 1000 pacientes de cirugía general; de los cuales el 78% era originado por alguna especie de *candida* ⁽²⁾.

En 1992 se publicó un estudio realizado en la UTI del Hospital Mocol, donde se reportó una incidencia de infecciones por *Candida albicans* del 37.6%, ocupando el primer lugar de todas las infecciones reportadas y en 1993 se realizó otro estudio donde a todos los pacientes con inmunosupresión que ingresaron a UTI se administró fluconazol como tratamiento profiláctico, sin presentar infección o colonización a su egreso de UTI ⁽¹⁹⁾.

Otra tendencia epidemiológica importante es el cambio dramático en la especie de *candida* que ocasiona la infección.

Mientras que *C. albicans* es todavía la más común, con un 40 - 60% de los casos reportados ⁽²⁾, desde la introducción de los azoles de segunda generación en los años 80`s la frecuencia de las especies no albicans se ha incrementado hasta un 40 - 60%.

La frecuencia reportada por especies es: *C. albicans* con un 40 - 60%, *C. glabrata* 20 - 30%, *C. krusei* con un 5 - 10%, *C. lusitaniae* con 0 - 5%, *C. parapsilosis* con un 10 - 20% y *C. tropicalis* de 20 - 30% ⁽²⁾.

Podemos agregar además que de estos patógenos *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* son reconocidos patógenos humanos pero *C. krusei* y *C. lusitaniae* no lo son, estos parecen ser estrictamente patógenos nosocomiales.

MORBIMORTALIDAD

En general la infección por hongos tiene una mortalidad basal muy alta, separada de su afección crítica ⁽⁵⁾.

El impacto de las infecciones invasivas por *candida sp.* no ha sido estudiado a detalle, esta bien documentado que la endoftalmitis por *candida sp.* se asocia con una mortalidad del 40 - 80% ⁽²⁾.

Otros estudios han reportado una mortalidad general por candidemia del 25 - 60% ^(2,5) dentro de la pasada década, pero actualmente la mortalidad general se calcula alrededor del 38% ^(2,5).

La morbilidad se relacionó con un incremento de la estancia hospitalaria de hasta 30 días más ⁽²⁾.

En términos de pérdida e impacto económico es muy costosa, existen reportes en donde cada episodio de candidemia ocasiona un gasto de 41000 dls. En Europa reportan que la colonización ocasiona gastos hasta 8000 euros y en caso de candidemia hasta 16000 euros ⁽⁵⁾.

1.4.- FISIOPATOLOGÍA

En pacientes no neutropénicos la *candida sp.* inicia su invasión a través de la piel dañada, una vez que coloniza la dermis puede entrar al torrente sanguíneo, donde las células polimorfonucleares y leucocitos juegan un papel de gran importancia en la defensa del huésped.

Una vez en el torrente sanguíneo la *candida sp.* es reconocida por el sistema de receptores ligados a las células T (TLR) de los monocitos, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, por medio de las proteínas del grupo manitol N- y O- ubicadas en una de las múltiples capas de su membrana, permitiendo así su fagocitosis y la subsecuente liberación de citocinas proinflamatorias como el $TNF\alpha$, IL-1 β , IL-6 e $INF\gamma$ como primer paso en la activación de la respuesta innata. Estas citocinas a su vez activan a más neutrófilos y macrófagos que al fagocitar las levaduras liberan mieloperoxidasa, peróxido de hidrógeno y el sistema de aniones superóxido que en conjunto son los responsables de su eliminación intracelular ⁽⁶⁾, en especial cuando están en forma de pseudohifas o blastosporos.

Después de ser fagocitadas son expuestas al sistema linfocitario quienes inician la activación de la inmunidad mediada por células. En este punto se desarrolla una encrucijada al iniciar la liberación de citocinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-10 que tienen efectos inmunosupresores. Actualmente se cree que el desvío en la respuesta con un desbalance entre citocinas anti/proinflamatorias hacen al huésped capaz o incapaz de eliminar a los hongos del sistema ⁽⁶⁾.

Las proteínas en la membrana de la *candida sp.* también activan la aglutinación de las plaquetas, pero tanto el suero como el plasma son incapaces por sí solos de matarla, por lo que su principal función es la de opsonizar las levaduras para que estas expongan mayor cantidad de antígenos y sean más fácilmente reconocidas por el sistema innato. Iniciando con esto la respuesta humoral del huésped ⁽¹⁾.

El sistema del complemento es necesario para una óptima opsonización de los blastosporos, tanto la vía clásica como la alterna son activadas por la *candida sp.*, pero la vía alterna es la que juega un papel mayor al demostrarse que ciertas proteínas de la membrana de la *candida sp.* (especialmente pseudohifas) son ligandos para CR2 y CR3 ⁽¹⁾.

Por otro lado las proteínas de unión al hierro, se unen a la levadura inhibiendo su crecimiento. Tal parece que al bloquear la entrada de hierro, es un factor esencial para su desarrollo ⁽¹⁾.

Por todo lo anterior para que este organismo comensal se vuelva patógeno, debe preexistir una interrupción de los mecanismos normales de defensa.

Una vez dentro del organismo invade el tejido visceral y forma microabscesos, normalmente alternándose con parénquima normal. Cuando es observado al microscopio se observan tanto levaduras como hifas y una formación filamentosa asociada al grado de virulencia ⁽¹⁾.

La reacción celular inicial es dada por los granulocitos, histiocitos, células gigantes y células epiteliales, que al activarse forman un granuloma, que en pacientes muy inmunosuprimidos no aparece, observándose solo el absceso y cierta necrosis del tejido ⁽¹⁾.

La principal vía de diseminación es la hematógena, atacando principalmente al riñón, el sistema nervioso central, al corazón y al globo ocular; secundariamente a los pulmones, articulaciones, hígado, bazo y páncreas ⁽¹⁾.

1.5.- FACTORES DE RIESGO

Está establecido que en más del 80% de los casos la infección esta precedida por colonización ⁽²⁾, posteriormente la infección puede originarse por tres vías:

1. Organismos endógenos vía traslocación del tracto gastrointestinal
2. Extensión secuencial de otros sitios del cuerpo (colonización de un catéter intravascular o una fuente de infección en otro sitio del cuerpo)
3. Y finalmente por transmisión horizontal

Para causar infección invasiva la *candida sp.* penetra a través de la barrera mucosa y así entra al torrente sanguíneo, todo daño a la mucosa como la malnutrición, trauma, hipotensión, terapia con esteroides e isquemia con reperfusión, dañan en alguna medida la integridad de la mucosa intestinal ⁽²⁾.

En el caso de la malnutrición, ésta afecta dramáticamente el tamaño de las vellosidades intestinales, haciendo posible la transmigración de los patógenos a través de esta barrera mucosa. Las anomalías en la producción de IgA pueden también estar implicadas en la traslocación ⁽²⁾.

Por lo que al combinar la longitud de las vellosidades, integridad y motilidad intestinal, puede explicar la alta susceptibilidad de los pacientes en las UTI de sufrir infección peritoneal ⁽⁵⁾.

El uso de los antimicrobianos aún en cursos cortos puede incrementar el número de organismos en el tracto gastrointestinal hasta en 10^9 , ciertos grupos de antimicrobianos además de fomentar la proliferación de la *candida sp.*, alteran la función de las células del sistema inmune como las sulfonamidas, tetraciclinas y doxiciclina, que disminuyen la capacidad de los neutrófilos para la destrucción intracelular de las levaduras y en especial los aminoglucósidos, que vuelven anérgicos a los neutrófilos ⁽¹⁾.

La inmunosupresión afecta la función de las células T (prevención de la colonización e invasión superficial) y la fagocitosis (prevención de la invasión profunda y subsecuente diseminación hematológica), incrementando significativamente el riesgo.

La colonización por *candida sp.* es uno de los factores de riesgo de mayor relevancia donde se resalta tanto la duración como la intensidad, originando el índice de colonización que se compone por el número de sitios colonizados entre el número de sitios cultivados, que predice más de 60% como valor predictivo ⁽⁵⁾, además de ser un factor de pronóstico adverso ⁽²⁾.

La nutrición parenteral total (NPT) se ha relacionado con infección vertical principalmente por variedades de *C. parapsilosis* ⁽⁵⁾.

Otros factores que pueden proveer una ruta para la entrada de la *candida sp.* al sistema vascular son los catéteres de polietileno, los instrumentos de monitorización invasiva, la implantación de materiales protésicos especialmente las válvulas cardíacas y corazones artificiales ⁽¹⁾.

Un factor de riesgo que no participa directamente con la fisiopatología es la estancia prolongada en UTI, el cual ha sido identificado por los grandes estudios ^(2, 5) como de gran importancia, estos indican que el riesgo aumenta con una estancia mayor a 10 días y para colonización más de 8 días ⁽²⁾.

Como ya se comentó, existen múltiples factores de riesgo para desarrollar infección por *candida sp.*, de los descritos en los múltiples estudios mencionaremos los siguientes: Estancia prolongada en UCI (>3 días), Antibióticos de amplio espectro, Hemodiálisis, Catéteres venosos centrales, Gravedad de la enfermedad, Nutrición parenteral total, Perforación gastrointestinal o cirugía, Pancreatitis, Esteroides y otros inmunosupresores, Ventilación mecánica, Transfusión múltiple, Colonización por *candida sp.* y Diabetes Mellitus.

1.6.- DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de infecciones micóticas en pacientes críticos es muy problemático, debido a que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, la

fiebre se presenta en tan solo 80% de los casos, la leucocitosis en menos de 50% ^(1,2) y la evolución suele ser lenta o iniciar con choque séptico.

La endoftalmitis o coriorretinitis por otro lado, es una de las manifestaciones clínicas más específicas, por lo que se ha propuesto una revisión oftalmológica programada en los pacientes con factores de riesgo elevados ⁽²⁾, pudiendo representar un instrumento valioso sobre todo en los casos donde los hemocultivos son negativos o no se presenta ni siquiera colonización, pero debido a que se presenta en tan solo un 9 - 15% de los pacientes con candidemia, no es llevada a cabo sistemáticamente.

Y por último las lesiones dérmicas y la artritis séptica que caracterizan a la forma diseminada, es muy esporádica.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

La importancia de conseguir un diagnóstico microbiológico, repercute de forma directa en la sobrevida de los enfermos.

EXAMEN DIRECTO permite establecer un diagnóstico presuntivo rápido, aunque no la especie infectante excepto, en los casos de *Candida glabrata*, donde la ausencia de pseudomicelio y su pequeño tamaño nos permitiría sospecharla ⁽¹⁾.

La visión directa puede realizarse en fresco con KOH al 40% en caso de tratarse de muestras líquidas (preferiblemente tras concentración con centrifugación para aumentar la rentabilidad del examen directo) empleándose tinciones como Gram, Giemsa, Wright, PAS, metenammina de plata, o blanco de calcoflúor para revelar la presencia fúngica.

Si bien el examen directo es rápido, cuando existen pocos elementos fúngicos puede ser negativo siendo más sensible y específico el cultivo.

CULTIVO. Las levaduras del género *candida sp.* son poco exigentes, crecen con facilidad en 24 - 48 horas de 35 - 37°C en medios habituales como el agar dextrosado de Sabouraud con o sin cloranfenicol, sin embargo, el empleo en la actualidad de medios cromógenos diferenciales permite detectar la existencia de infecciones causadas por varias especies de *candida* e incluso hacer una presunción de especie.

Como ya se estableció previamente el desarrollo de la infección invasiva tiene correlación con la colonización previa, por lo que los sitios a cultivar deben incluir: orina, recto, aspirado gástrico, accesos vasculares, esputo, heridas y drenajes quirúrgicos ⁽³⁾.

No existe evidencia para evaluar la frecuencia en que estos cultivos deben ser tomados para realizar el diagnóstico de colonización, pero algunos autores lo recomiendan cada 5 días ⁽³⁾.

Por otro lado los cultivos de sitios no estériles representan un especial reto para los clínicos al tener que diferenciar entre colonización, contaminación o infección ⁽²⁾.

Actualmente los valores aceptados para sitios no estériles ⁽³⁾ son:

1. > de 15 UFC por método de plato de rollo
2. > de 100 UFC por sonificación

CULTIVO DE ORINA: La candiduria tiene un alto valor predictivo y es totalmente sugestiva de infección renal de origen primordialmente hematológico ⁽²⁾, especialmente en aquellos pacientes que no han tenido procedimientos pélvicos, renales, de vejiga y sin catéter urinario.

Sin embargo, debido a que la gran mayoría de los pacientes en estado crítico han presentado instrumentación y además que hasta un 50% de los pacientes con candidemia no presentan candiduria, es considerado de práctica limitado ⁽³⁾.

HEMOCULTIVO: En el pasado las técnicas de hemocultivo eran relativamente insensibles para determinar la infección por hongos, pero actualmente es el estándar de oro para el diagnóstico de candidemia ^(1, 2, 3, 4 y 5).

Sin embargo aunque cuentan con una especificidad del 100%, esta bien reconocido que poseen una muy baja sensibilidad. Por lo que en años recientes se han mejorado las técnicas de cultivo logrando incrementar la sensibilidad hasta en un 70% ⁽²⁾.

Pese a esto en más del 50% de los pacientes con candidemia existen hemocultivos falsos negativos ⁽²⁾.

Por lo que nunca debe considerarse un hemocultivo positivo, como únicamente colonización benigna ni transitoria y mucho menos cuando es de líquido de ascitis o cefalorraquídeo, sino más bien, como indicativo de inicio de tratamiento ⁽²⁾.

Por todo lo anterior actualmente se recomienda que en ausencia de manifestaciones clínicas definitivas como edofalmitis o un estudio histopatológico positivo, el diagnóstico debe sustentarse en la realización de hemocultivos ⁽²⁾.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

El diagnóstico por biopsia se realiza al observar más de 10^9 organismos por gramo de tejido o bien la presencia de levaduras ⁽³⁾.

Sin embargo los procedimientos para la toma de muestras para estudio histopatológicos son muy invasivos, por lo que no se realizan con frecuencia en pacientes en estado crítico ⁽²⁾.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

En la actualidad existe gran interés en el desarrollo de pruebas serológicas para el diagnóstico de candidemia, de las que cabe resaltar la medición de 1,3 β -glucano, que ha demostrado ser una buena opción, al ser probado en un gran estudio multicéntrico, donde se comprobó que del 81.3% de los pacientes que presentaba un valor mayor a 60 pg/ml la sensibilidad era de 69.9% y especificidad de 87.1% con valor predictivo positivo del 83.8% y valor predictivo negativo de 75.1% ⁽⁵⁾. Y en otro grupo de pacientes fue del 77.6% esto al incrementarse el valor de cohorte a 80 pg/ml, la sensibilidad disminuía a 64.4% pero la especificidad aumentaba a 92.4%, haciéndolo el mejor método actual dentro de esta categoría.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Se han desarrollado una infinidad de iniciadores específicos para la detección de material genético de candida por reacción en cadena de polimerasa, pero hasta el momento no existe un consenso de cual sería el de mayor utilidad, por lo que su uso comercial es muy limitado.

2.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

2.1.- JUSTIFICACIÓN

Dada la alta prevalencia actual de las infecciones ocasionadas por *candida sp.* en la UTI y por su alta morbimortalidad, así como los grandes costos que genera, resulta de altísima importancia el conocer y describir su panorama en nuestro hospital así como los factores que contribuyen a su desarrollo, para de esta forma, poder tener un consenso general y de ser posible desarrollar guías y protocolos a seguir.

2.2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Es la colonización por *candida sp.* un factor de mal pronóstico en los enfermos en estado crítico?

2.3.- HIPÓTESIS

1. La colonización por *candida sp.* en los enfermos críticos es un factor de mal pronóstico y además un predictor temprano para infección por *candida sp.*

2.4.- OBJETIVOS

1. Evaluar si la colonización por *candida sp.* es un factor de mal pronóstico.
2. Demostrar si la colonización por *candida sp.* es un predictor de infección por *candida sp.* en los pacientes de UTI y Unidad de Cuidados Intermedios (UCI).

2.5.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Calcular la incidencia de colonización por *candida sp.* en pacientes de UTI y UCI.
2. Conocer la incidencia de infección por *candida sp.* en los pacientes de UTI y UCI.
3. Determinar el tiempo en que ocurre la colonización por *candida sp.* en los pacientes en UTI y UCI.
4. Identificar los factores de riesgo asociados con la colonización e infección por *candida sp.* en pacientes de UTI y UCI.

2.6.- DEFINICIÓN DE VARIABLES

COLONIZACIÓN POR CANDIDA SP: Crecimiento de cualquier especie de *candida* en sitios no estériles (faringe, aspirado gástrico y secreción bronquial) y en orina con < 60,000 UFC.

INFECCIÓN POR CANDIDA SP: Crecimiento de cualquier especie de *candida* en órganos, secreciones o líquidos corporales estériles con o sin síntomas.

- Infección sistémica: cualquier crecimiento de *candida sp.* en un hemocultivo.
- Infección localizada: la presencia de cualquier especie de *candida* de sitios estériles y en orina, con 2 muestras consecutivas que reporten >60,000 UFC.
- Infección por catéter: el crecimiento de *candida sp.* en un cultivo de la punta de catéter y que reporte >15 UFC.

PRONÓSTICO: Calculado por la mortalidad reportada en la unidad o durante la estancia hospitalaria y la morbilidad se midió por la estancia en la unidad y la estancia hospitalaria.

Además se estimó la gravedad del paciente por medio de 2 escalas de gravedad y una de disfunción orgánica, donde de acuerdo a la probabilidad estimada de mortalidad de cada una de ellas, se clasificó como graves a los pacientes que acumularon un puntaje de APACHE II ≥ 20 , SAPS ≥ 49 y SOFA ≥ 8 .

ESTANCIA PROLONGADA: Se determinó por una estancia en UTI y/o UCI de 4 ó más días.

ANTIBIÓTICO DE AMPLIO ESPECTRO: Es el uso de un antibiótico o combinación de varios antibióticos que tengan una cobertura para microorganismos gram positivos, gram negativos y anaeróbios.

HEMODIÁLISIS: Terapia de reemplazo renal, por cualquier vía vascular (Catéter central, fístula arteriovenosa o injerto arteriovenoso).

CATÉTER VENOSO CENTRAL: Catéter biocompatible en el espacio intravascular, central, utilizado con el fin de administrar soluciones, medicamentos, nutrición parenteral, realizar pruebas diagnósticas, monitoreo, entre otros. Puede ser por cualquier acceso venoso (Venas periféricas basilica o cefálica, yugular, subclavia o femoral)

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL: La provisión de nutrientes mediante una infusión a una vía venosa central a través de catéteres específicos, para cubrir los requerimientos metabólicos y del crecimiento. Constituye el único aporte de nutrientes.

PERFORACIÓN INTESTINAL: Pérdida de la continuidad de la pared del tracto intestinal a cualquier nivel, de cualquier etiología, incluyendo iatrogénica.

CIRUGÍA GASTROINTESTINAL: Cualquier intervención quirúrgica donde se incida el tracto gastrointestinal a cualquier nivel.

PANCREATITIS AGUDA: Es un proceso inflamatorio agudo y difuso del páncreas producido por la activación intraparenquimatosa de enzimas digestivas, con afectación variable de otros tejidos regionales y órganos.

ESTEROIDES: El uso de glucocorticoides por vía sistémica a cualquier dosis por 3 ó más días durante su estancia en UTI o UCI.

INMUNOSUPRESORES: El uso de fármacos que depriman directamente el sistema inmune, por vía sistémica, desde 3 meses previos al ingreso a la UTI o UCI.

VENTILACIÓN MECÁNICA: Apoyo invasivo (cánula orotraqueal, nasotraqueal o traqueostomía) de la ventilación por medio de un ventilador mecánico, con una duración mayor a 24 horas en cualquier momento de la estancia en la unidad.

TRANSFUSIÓN MASIVA: Se define como la sustitución de uno o más volúmenes sanguíneos totales en 24 horas. Un volumen sanguíneo es alrededor de 75 ml/kg. 5000 ml. (10 ó más unidades de sangre total en un adulto de 70 kg).

DIABETES MELLITUS: Es un síndrome orgánico multisistémico que tiene como característica el aumento de los niveles de glucosa en sangre, resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o ambos.

PROTEÍNA C REACTIVA (PCR): Es una proteína de fase aguda y se incrementa en el suero en una gran variedad de enfermedades inflamatorias, se produce en el hígado cuando hay una infección o inflamación aguda. Aumenta ante un proceso inflamatorio o infeccioso y desaparece en la etapa de recuperación. Entre las condiciones que producen cambios marcados en la PCR se incluyen infección, trauma, cirugía, quemaduras, artritis, fiebre reumática, infarto del miocardio, infarto pulmonar y cáncer avanzado. Sus valores normales son de 0 a 0.99mg/dl.

LEUCOCITOS: Células blancas sanguíneas. Estas incluyen células granulares (basófilos, eosinófilos, y neutrófilos) y células no granulares (linfocitos y monocitos) que participan en la respuesta inflamatoria e inmunológica. Sus valores normales son de 4800 a 10800/ μ L.

NEUTRÓFILOS: Leucocitos granulares que tienen un núcleo con 3 a 5 lóbulos conectados por hilos delgados de cromatina y contienen un citoplasma granular fino. Sus valores normales son del 40 a 70% de los leucocitos totales.

LINFOCITOS: Son los leucocitos con un núcleo redondo u ovoide con cromatina irregular agrupada de forma tosca, el citoplasma es azul pálido con gránulos azurofílicos. Se clasifican de forma general en linfocitos T y linfocitos B, participan en la inmunidad celular y humoral respectivamente. Sus valores normales son entre 20 y 40% de los leucocitos totales.

MONOCITOS: Leucocitos grandes mononucleares fagocíticos. Contiene un núcleo grande y ovalado rodeado por un citoplasma voluminoso con numerosas organelas. Sus valores normales están entre el 0 y 9% de los leucocitos totales.

EOSINÓFILOS: Leucocitos granulares con un núcleo que generalmente tiene 2 lóbulos un hilo delgado de cromatina y el citoplasma contiene gránulos toscos que son uniformes en el tamaño. Sus valores normales van del 1 y 3% de los leucocitos totales.

BANDAS: Neutrófilos inmaduros, si están presentes o en cantidad elevada nos ayuda a sospechar en proceso infeccioso agudo. Sus valores normales están entre el 0 al 4% de los leucocitos totales.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- MUESTRA

Se incluyeron a 200 pacientes de agosto del 2007 a diciembre del mismo año, se excluyeron 2 por infección por *candida sp.* a nivel urinario a su ingreso; se analizaron 198 pacientes, 76 pacientes (38.4%) pertenecientes a la UTI y 122 pacientes (61.6%) a la UCI.

El promedio de edad fue de 62.38 años (16 a 92), 89 (44.9%) mujeres y 109 (55.1%) hombres. La procedencia fue de 77 pacientes (38.9%) de urgencias, 40 (20.2%) de piso, 63 (31.8%) de quirófano y 18 (9.1%) de la sala de hemodinamia. Con respecto al tipo de patología de ingreso 125 pacientes (63.1%) fueron médicos, 51 (25.8%) quirúrgicos y 22 (11.1%) traumatológicos. En la tabla 3.1 se muestran estos datos en pacientes que ingresaron a la UTI y a UCI.

Tabla 3.1: Características de la muestra, dividido según el lugar de ingreso.

		UTI	UCI
Sexo	Mujeres <i>frecuencia (%)</i>	36 (47.4%)	53 (43.4%)
	Hombres <i>frecuencia (%)</i>	40 (52.6%)	69 (56.6%)
Edad <i>promedio (intervalo)</i>		62.08 (19-88)	62.57 (16-92)
Procedencia	Urgencias <i>frecuencia (%)</i>	22 (28.9%)	55 (45.1%)
	Piso <i>frecuencia (%)</i>	23 (30.3%)	17 (13.9%)
	Quirófano <i>frecuencia (%)</i>	25 (32.9%)	38 (31.1%)
	Hemodinamia <i>frecuencia (%)</i>	6 (7.9%)	12 (9.8%)
Tipo de patología	Médica <i>frecuencia (%)</i>	47 (61.8%)	78 (63.9%)
	Quirúrgica <i>frecuencia (%)</i>	23 (30.3%)	28 (23%)
	Traumatológica <i>frecuencia (%)</i>	6 (7.9%)	16 (13.1%)

3.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos los pacientes que ingresaron a UTI y UCI del Hospital Ángeles Mocel en el periodo comprendido de agosto a diciembre del 2007.
2. Ambos sexos.
3. Mayor de 16 años de edad.

3.3.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con infección documentada por *candida sp.* en un mes previo de su ingreso a UTI y/o UCI.

3.4.- TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, transversal, y observacional.

3.5.- INSTRUMENTOS

APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II): Es un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad, expresa la intensidad de la enfermedad y por tanto el estado clínico del paciente. Se obtiene mediante la valoración de los pacientes en tres etapas: En la primera, se mide el grado de afectación fisiológica a través de la suma de 33 parámetros clínico-biológicos que representan el grado de afectación fisiológica del organismo. Cada parámetro se valora mediante una escala que le da un valor de 0 a 4, según el grado de desviación de la normalidad. En una segunda etapa se lleva a cabo una valoración de la situación de salud previa al ingreso del enfermo, con respecto a la presencia o no de enfermedades crónicas. La tercera etapa corresponde a la clasificación por la edad (ver anexo B). La suma de las 3 etapas pueden dar de 0 a 67 puntos y su interpretación se muestra en la tabla 3.5.1.

Tabla 3.5.1: Probabilidad de mortalidad por APACHE II.

Puntuación	Mortalidad
0 – 4	4 %
5 – 9	8 %
10 – 14	15 %
15 – 19	25 %
20 – 24	40 %
26 – 29	55 %
30 – 34	75 %
> 34	85 %

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II): Es un sistema que clasifica la severidad de la enfermedad, se calcula por medio de 12 variables fisiológicas, el estado de salud previo y el tipo de ingreso, la suma de los puntos puede ser de 0 a 160 (ver anexo C). Obteniéndose subgrupos de riesgo para mortalidad (ver tabla 3.5.2.).

Tabla 3.5.2: Probabilidad de mortalidad por SAPS II.

Subgrupo de riesgo	Mortalidad
Fracaso renal agudo, choque	87 %
Fracaso renal agudo, sin choque	60 %
Sin fracaso renal agudo, SAPS II ≤ 49 , $PaO_2/FiO_2 < 150$	58 %
Sin fracaso renal agudo, SAPS II > 49	56 %
Sin fracaso renal agudo, $PaO_2/FiO_2 > 150$, SAPS II entre 49 a 32	30 %
Sin fracaso renal agudo, $PaO_2/FiO_2 > 150$, SAPS II ≤ 32 , actividad basal limitada	19 %
Sin fracaso renal agudo, $PaO_2/FiO_2 > 150$, SAPS II ≤ 32 , actividad basal normal	3 %

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): Es una escala para evaluar la existencia de Síndrome de Disfunción Multiorgánica. Evalúa la morbilidad, individualizando el grado de disfunción orgánica por la evaluación de seis órganos; el puntaje va de 0 a 24 puntos (ver anexo D). Se obtiene el porcentaje de mortalidad de acuerdo al puntaje (ver tabla 3.5.3.).

Tabla 3.5.3: Probabilidad de mortalidad por SOFA.

Puntos	Mortalidad
0 – 1	< 6 %
2 – 7	37 %
8 – 11	60 %
> 11	90 %

Citometría Hemática: Se procesó en el quipo CELL-DYN 3700 de Abbott® para el reporte de leucocitos totales, el diferencial de leucocitos se realizó por conteo manual de células.

PCR: Se realizó con el método de inmunturbidimétrico con látex para la determinación cuantitativa. Se utilizó el reactivo LINEA TURBITEST AA PCR látex y se procesó en el equipo Aeroset de Abbott®.

Cultivos:

Se realizó la siembra de las muestras recibidas con la técnica de estría masiva para los urocultivos y de estría cruzada para el resto, en los siguientes medios de cultivos:

Urocultivos: Agar sangre y Agar McConkey, en caso de identificar levaduras se realizó una resiembra en Agar Sabouraud.

Cultivos de secreciones y líquidos corporales: Agar sangre, Agar chocolate, Agar Sabouraud y Agar sal-manitol.

Exudado faríngeo: Agar sangre y Agar Sabouraud

Hemocultivos: Agar sangre, Agar chocolate y Agar Sabouraud.

La identificación de las especies de *candida* se realizó en el equipo VITEK SYSTEM de Bio-Mérieux®.

La citometría hemática, PCR y los cultivos se procesaron el laboratorio del Hospital Ángeles Mocel.

3.6.- ANÁLISIS

Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos del programa SPSS versión 10.0. Posteriormente se realizó un análisis de frecuencias y un análisis de asociación para datos nominales con la prueba χ^2 y en valores menores de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher.

3.7.- PROCEDIMIENTOS

Al momento del ingreso del paciente a la UTI o la UCI se incluyó en el estudio, se llenaron datos demográficos y se buscaron los factores riesgo en base al expediente clínico, registrándose en la hoja de recolección de datos (ver anexo A), se tomaron muestras de sangre por punción venosa periférica u obtenidas por un catéter central, se obtuvo 10cc de sangre y fueron recolectadas en 2 tubos, un BD Vacutainer® K2 EDTA para la citometría hemática y un BD Vacutainer® Serum para la PCR. Se tomó en todos los pacientes 5cc de orina por sonda Foley o de chorro medio con previa asepsia del área genital recolectada en un frasco estéril y se envió para cultivo. Además de una muestra de exudado faríngeo con un hisopo estéril para cultivo. En los pacientes con sospecha de infección en otro sitio, se recolectó muestras de líquidos o secreciones corporales en frascos o hisopos estériles y se enviaron para cultivos. En caso de fiebre o sospecha de infección sistémica se tomaron 4 muestras de sangre con técnica estéril, con un intervalo de 15 minutos para ser recolectadas en medios de transporte con 8 a 10cc de sangre, 3 BD BACTEC™ plus + Aerobic/F y uno BD BACTEC™ plus + Anaerobic/F y se enviaron para cultivos.

Se aplicó 3 escalas de gravedad APACHE II, SAPS II y SOFA (ver anexos B, C y D) se registraron en la hoja de recolección de datos (ver anexo A). Los resultados reportados por el laboratorio, de la citometría hemática, PCR y cultivos se registraron en la hoja de recolección de datos (ver anexo A).

Este proceso se repitió cada 2 días desde su ingreso, siempre a las 7hrs, hasta el egreso de UTI o UCI.

La evolución de su estancia hospitalaria, se investigó por medio de las notas registradas en el expediente clínico y el punto final del estudio fue el egreso hospitalario o defunción.

4.- RESULTADOS

INCIDENCIA

De los 198 pacientes estudiados de la UTI y la UCI se encontró que el 45.5% (90 pacientes) se colonizaron por *candida sp.* y del total se infectó un 3.5% (7 pacientes), todos los infectados estaban previamente colonizados; de los pacientes infectados, cinco la presentaron a nivel urinario (71.4%), uno en peritoneo (14.3%) y uno con infección sistémica que equivale al 14.3%.

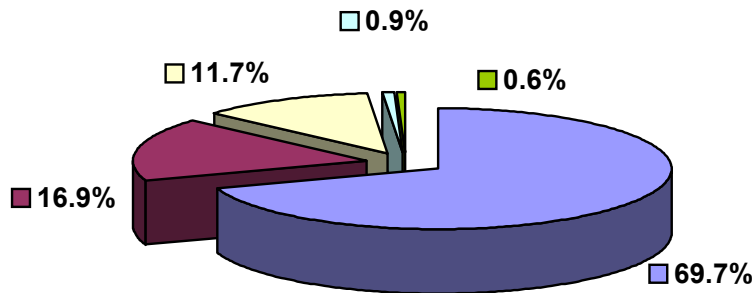
Del total de los pacientes colonizados el 47.8% (43 pacientes) estaban en la UTI, y el 52.2% (47 pacientes) en la UCI. En relación al tipo de patología 63.3% (57 pacientes) ingresaron por patología médica, 25.5% (23 pacientes) quirúrgicos y 11.2% (10 pacientes) traumatológicos.

Del total de las muestras para cultivos recolectadas 307 fueron positivas para una especie de *candida*, siendo la más frecuente *C. albicans* seguida por *C. glabrata* (ver tabla 4.1 y gráfico 4.1).

Tabla 4.1: Incidencia de *candida* por especies.

ESPECIE	n	%
<i>C. albicans</i>	214	69.7
<i>C. glabrata</i>	52	16.9
<i>C. tropicalis</i>	36	11.7
<i>C. krusei</i>	3	0.9
<i>C. zeylanoides</i>	2	0.6

Gáfico 4.1: Incidencia de *candida* por especies.



■ *C. albicans* ■ *C. glabrata* □ *C. tropicalis* □ *C. krusei* ■ *C. zeylanoides*

El sitio más frecuente de aislamiento de *candida sp.* es en faringe, siendo la *C. albicans* la especie más frecuente en sitios no estériles y en sitios estériles la especie de mayor frecuencia es la *C. glabrata* (ver tabla 4.2).

Tabla 4.2: Incidencia de *candida* por sitios de aislamiento y por especies.

	Faringe	Aspirado gástrico	Secreción bronquial	Orina	Líquido peritoneal	Sangre
Total	65.7%	11.7%	11.4%	8.7%	1.6%	.9%
<i>C. albicans</i>	73.7%	58.3%	57.2%	84.6%	40%	-----
<i>C. glabrata</i>	14.8%	19.5%	14.4%	14.4%	60%	100%
<i>C. tropicalis</i>	10.5%	19.5%	22.8%	-----	-----	-----
<i>C. krusei</i>	.5%	2.7%	2.8%	-----	-----	-----
<i>C. zeylanoides</i>	.5%	-----	2.8%	-----	-----	-----

Las características generales entre los pacientes colonizados y los no colonizados se muestran en la tabla 4.3.

Tabla 4.3: Características generales.

	COLONIZADOS	NO COLONIZADOS	Total
Estancia en la unidad días promedio (intervalo)	7.4 (1-44)	2.6 (1-11)	4.8 (1-44)
Estancia hospitalaria días promedio (intervalo)	13.9 (1-70)	7.7 (1-47)	10.5 (1-70)
Estancia prolongada días frecuencia (%)	64 (71.1%)	26 (24.1%)	90 (45.5%)
Antibiótico amplio espectro frecuencia (%)	42 (46.7%)	12 (11.1%)	54 (27.3%)
Hemodiálisis frecuencia (%)	7 (7.8%)	1 (0.9%)	8 (4%)
Catéter Venoso Central frecuencia (%)	73 (81.1%)	56 (51.9%)	129 (65.2)
NPT frecuencia (%)	15 (16.7%)	4 (3.7%)	19 (9.6%)
Perforación intestinal frecuencia (%)	7 (7.8%)	0 (0%)	7 (3.5%)
Cirugía gastrointestinal frecuencia (%)	15 (16.7%)	4 (3.7%)	19 (9.6%)
Pancreatitis frecuencia (%)	3 (3.3%)	1 (0.9%)	4 (2%)
Esteroides frecuencia (%)	31 (34.4%)	12 (11.1%)	43 (21.7%)
Inmunosupresor frecuencia (%)	2 (2.2%)	1 (0.9%)	3 (1.5%)
Ventilación mecánica frecuencia (%)	32 (35.6%)	12 (11.1%)	44 (22.2%)
Transfusión masiva frecuencia (%)	1 (1.31)	4 (3.7%)	5 (2.5%)
Diabetes Mellitus frecuencia (%)	23 (25.6%)	24 (22.2%)	47 (23.7%)
APACHE II puntos promedio (intervalo)	11 (0-47)	8.3 (1-23)	9.6 (0-47)
SAPS II puntos promedio (intervalo)	28.9 (9-99)	22.1 (5-64)	25.2 (5-99)
SOFA puntos promedio (intervalo)	3 (0-16)	1.5 (0-9)	2.2 (0-16)
Leucocitos μL promedio (intervalo)	11577 (4600-51466)	9923 (4750-22050)	10675 (4600-51466)
Neutrófilos % promedio (intervalo)	76.4 (26-90)	76 (46-97)	76.2 (26-97)
Linfocitos % promedio (intervalo)	16.1 (3-70)	17.3 (2-40)	16.8 (2-70)
Monocitos % promedio (intervalo)	4.2 (1-9)	4.5 (0-10)	4.4 (0-10)
Eosinófilos % promedio (intervalo)	1.4 (0-17)	1.1 (0-10)	1.2 (0-17)
Bandas % promedio (intervalo)	1.4 (0-17)	0.8 (0-9)	1.2 (0-17)
PCR mg/dl promedio (intervalo)	6.7 (0-18)	3.7 (0-19)	5 (0-19)

PRONÓSTICO

Al analizarse la morbilidad se tomo en cuenta la estancia y se encontró que los pacientes colonizados tienen una estancia mayor de 3 días en comparación a los no colonizados con un OR 7.76 (IC 95%, 4.11 – 14.63) y un valor de $p = 0.0000$. No encontramos asociación de la colonización con el estado de gravedad (ver tabla 4.4).

Dentro de la citometría hemática sólo se encontró que los pacientes colonizados tienen mayor leucocitosis y mayor linfopenia en comparación con los pacientes no colonizados y un aumento en los niveles de PCR en los colonizados (ver tabla 4.4).

Tabla 4.4: Asociación de riesgo con escalas de gravedad y marcadores inflamatorios.

ESCALA	OR	IC 95%	p
APACHE II	2.50	0.60 – 10.29	0.16
SAPS	4.46	0.90 – 22.08	0.04
SOFA	3.78	0.74 – 19.23	0.08
Leucocitos	1.90	1.06 – 3.40	0.02
Neutrofilos	1.60	0.84 – 3.05	0.14
Linfocitos	2.34	1.26 – 4.36	0.006
Monocitos	0.59	0.05 – 6.67	0.56
Eosinófilos	2.00	0.74 – 5.41	0.16
Bandas	2.95	0.74 – 11.76	0.10
PCR	2.66	1.21 – 5.86	0.01

Se presentó una mortalidad total de 10.6% (21 pacientes) durante su estancia en UTI y UCI, al incluir la estancia hospitalaria total se obtuvo una mortalidad de 14.1% (28 pacientes).

La mortalidad en los pacientes colonizados fue de 18.9% (17 pacientes) contra un 10.2% (11 pacientes) de los que no se colonizaron. De los que se infectaron sólo murieron 2 pacientes, uno en la UTI y el otro en hospitalización, en los 2 casos el foco infeccioso fue a nivel urinario. Al asociarse la colonización con la mortalidad no se encontró asociación significativa con un OR 2.05 (IC 95%, 0.90 - 4.64), al igual que los pacientes infectados por *candida sp.* no se

encontró mayor riesgo de mortalidad que los no infectados con un OR 2.53 (IC 95%, 0.46 - 13.77).

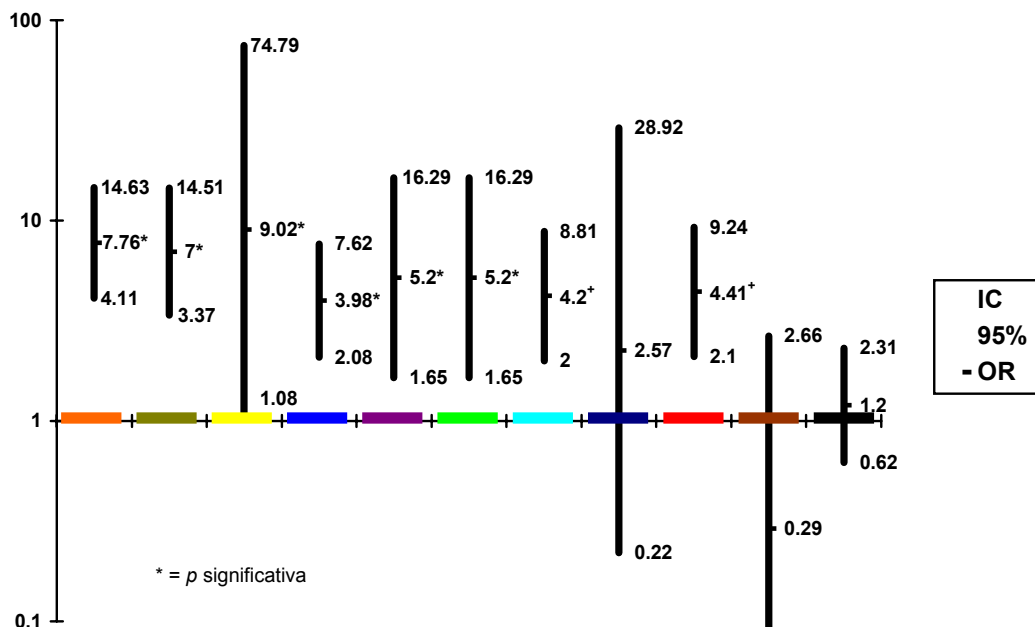
FACTORES DE RIESGO

Cuando analizamos los factores de riesgo para la colonización se encontraron significativos los siguientes en orden de importancia: Estancia prolongada, antibiótico de amplio espectro, ventilación mecánica, catéter venoso central, esteroides, NPT, cirugía gastrointestinal y hemodiálisis (ver tabla 4.5 y gráfico 4.2).

Tabla 4.5: Asociación de riesgo con factores de riesgo.

FACTOR DE RIESGO	OR	IC 95%	p
Estancia prolongada ■	7.76	4.11 – 14.63	0.0000
Antibiótico de amplio espectro ■	7.00	3.37 – 14.51	0.0000
Hemodiálisis ■	9.02	1.08 – 74.79	0.01
Catéter Venoso Central ■	3.98	2.08 – 7.62	0.0000
NPT ■	5.20	1.65 – 16.29	0.002
Perforación Intestinal ■	NA	NA	0.01
Cirugía Gastrointestinal ■	5.20	1.65 – 16.29	0.002
Esteroides ■	4.20	2.00 – 8.81	0.0001
Inmunosupresor ■	2.57	0.22 – 28.92	0.41
Ventilación Mecánica ■	4.41	2.10 – 9.24	0.0000
Transfusión Masiva ■	0.29	0.03 – 2.66	0.24
Diabetes Mellitus ■	1.20	0.62 – 2.31	0.58

Gráfico 4.2: Asociación de riesgo con factores de riesgo.



En relación al tiempo de colonización encontramos que el 50% (45 pacientes) llegaron colonizados, 33.3% (30 pacientes) se colonizó al 3º día, 12.2% (11 pacientes) al 5º día, y el 4.5% (4 pacientes) se colonizaron después del 7º día.

De los pacientes colonizados el 68.9% (62 pacientes) estaban colonizados en un sólo foco y el 31.1% (28 pacientes) de forma multifocal. En el 80% (72 pacientes) sólo se aisló una especie de *candida* y en el 20% (18 pacientes) más de 2 especies. Al analizar estos 2 factores, se encontró que la colonización multifocal tiene mayor riesgo de infección con un OR 6.52 (IC 95%, 1.18 – 36.01) y $p = 0.02$, mayor riesgo de muerte con OR 3.19 (IC 95%, 1.07 – 9.47) $p = 0.03$; en cambio con el aislamiento de más de 2 especies no se encontró significancia para infección ni mortalidad (ver tabla 4.6).

Tabla 4.6: Asociación de riesgo con características de la colonización.

CARACTERÍSTICA DE LA COLONIZACIÓN	OR	IC 95%	p
Multifocal para infección	6.52	1.18 – 36.01	0.02
Multifocal para mortalidad	3.19	1.07 – 9.47	0.03
> 2 especies para infección	2.12	0.35 – 12.63	0.34
> 2 especies para mortalidad	1.20	0.36 – 4.58	0.45

Se analizó el riesgo para colonización en pacientes que ingresaron a UTI o UCI y según el tipo de patología, sólo se encontró significancia para los pacientes que ingresaron a la UTI (ver tabla 4.7).

Tabla 4.7: Asociación de riesgo con tipo de patología.

TIPO Y LUGAR DE INGRESO	OR	IC 95%	p
UTI	2.07	1.16 – 3.72	0.013
UCI	0.48	0.26 – 0.86	0.015
Médicos	1.01	0.56 – 1.81	0.95
Quirúrgicos	0.98	0.51 – 1.86	0.95
Traumatológicos	1	0.41 – 2.43	1.0

5.- DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la incidencia de colonización por *candida sp.* es del 45.5%, discretamente inferior a la reportada por Petri (1997) ⁽⁷⁾ en donde se incluyeron a 435 pacientes médicos y quirúrgicos de UTI, donde obtuvieron una frecuencia del 56%. Azoulay (2006) ⁽⁸⁾, investigó principalmente la colonización en el tracto respiratorio y reportó una incidencia del 26.6%, siendo mayor que la encontrada en este estudio (que fue del 11.4%), sin embargo a diferencia de este estudio ellos colectaron muestras de secreción bronquial por medio de lavado bronquial por broncoscopía en los pacientes con sospecha y datos clínicos de infección pulmonar. En cambio reportaron una incidencia de colonización extrapulmonar del 39.7%, similar a la de este estudio.

Azoulay (2006) ⁽⁸⁾, encontró que la especie más común aislada fue la *C. albicans* en un 67.7%, seguida de *C. glabrata* con un 20% y *C. tropicalis* con el 13%. Similar a lo encontrado en este estudio donde la especie más frecuente es la *C. albicans* que corresponde al 69.7%, la *C. glabrata* y *C. tropicalis* en un 16.9% y 11.7% respectivamente y las menos frecuentes fueron *C. krusei* con un 0.9% y *C. zeylanoides* con 0.6%. En México, Arroyo (2007) ⁽⁹⁾ descubrió que la más común sigue siendo *C. albicans* en un 52%, seguida de las especies no *albicans*, *C. tropicalis* 24%, *C. glabrata* 19% y por último *C. parapsilosis* 5%, sin embargo Arroyo incluyó a pacientes pediátricos de áreas críticas y adultos no críticos.

Los sitios más frecuentes de colonización según Petri (1997) ⁽⁷⁾, fueron: secreciones bronquiales en 36%, exudado faríngeo 27%, orina 25% y del tracto gastrointestinal 11%; en este estudio esta relación varió, siendo más frecuente en faringe 65.7%, gástrico 11.7%, secreción bronquial 11.4% y urinario 8.7%, esto realmente no tiene significancia debido a que tanto en este estudio como en el previo no se recolectaron sistemáticamente a todos los niveles, debido por ejemplo, a que no todos producían secreción bronquial o no era factible tomar muestras de aspirado gástrico.

Se encontró una incidencia de infección del 3.5% y de estas, 5 a nivel urinario, una peritoneal y una sistémica, mientras que Petri (1997) ⁽⁷⁾ reportó una incidencia similar del 2%, de las cuales fueron 3 sepsis, 4 peritoneales y una diseminada. Existe un reporte por Bougnoux (2007) ⁽¹⁰⁾ un estudio multicéntrico francés, donde se reporta una incidencia de candidemia en el 6.7%, sin embargo ellos sólo incluyeron a pacientes con criterios para sepsis y a todos se hemocultivaron, a diferencia de este estudio que incluimos a todos los pacientes que ingresaron a UTI y UCI, por tal motivo sólo se encontró un caso de candidemia. Charles (2003) ⁽¹¹⁾, reportó una incidencia de candidemia de 2.1 pacientes por 1000 admisiones, a diferencia de este estudio, el tiempo de seguimiento fue a 10 años, con 34,676 ingresos, ellos encontraron a la *C. albicans* con un 55%, sin embargo no podemos compararlo con este estudio que sólo se encontró un caso por *C. glabrata*.

La mortalidad total en el estudio fue del 14.1%, con una mortalidad de los pacientes colonizados del 18.9% contra un 10.2% de los que no se colonizaron. Mientras que Petri (1997) ⁽⁷⁾ encontró una mortalidad total del 33% y en los colonizados del 31% contra un 26% de los no colonizados, esta diferencia puede estar dada porque en este estudio se incluyeron pacientes de UCI y eran pacientes menos graves con un promedio de APACHE II de 9.6 puntos en comparación 14 puntos de los pacientes de Petri y a pesar de un SOFA similar de 2.2 contra 3. Sin embargo el riesgo de muerte por el solo hecho de estar colonizado no aumentó, tanto en lo reportado por Petri, con una $p = 0.26$, como en el resultado de este estudio que se reportó una $p = 0.08$. Para Charles (2005) ⁽¹²⁾ la mortalidad total reportada fue del 46.6% y al igual que el estudio previo los pacientes eran más graves con un SAPS II promedio de 43.3 puntos comparado con 25.2 puntos de este estudio. Y el riesgo de muerte no aumento en los pacientes colonizados.

En un estudio realizado en España por Álvarez (2003) ⁽¹³⁾ donde sólo se analizó la colonización a nivel urinario (candiduria) encontraron un riesgo mayor de muerte para los pacientes con candiduria con una $p < 0.001$, sin embargo el criterio que utilizaron para candiduria fue la presencia de $>100,000$ UFC de

candida sp. en orina y en este estudio el criterio implica infección a nivel urinario siempre y cuando sea en 2 muestras consecutivas.

En cuanto a la morbilidad se encontró que los pacientes colonizados en comparación con los no colonizados, presentaron una estancia mayor, con una media de 7.4 días y con un rango de 1 a 44, contra 2.6 días con una $p = 0.0000$, al igual que Charles (2005) ⁽¹²⁾ quien reportó en colonizados una estancia de 25.6 ± 16.3 días contra 16.9 ± 9.9 días con una $p = 0.0015$. Azoulay (2006) ⁽⁸⁾ describió en pacientes colonizados a nivel de la vía aérea una estancia más prolongada tanto en la UTI como en la estancia hospitalaria, con una $p < 0.0001$.

León (2006) ⁽¹⁴⁾ comparó el estado de gravedad de los pacientes colonizados con los que no se colonizaron, utilizando la escala de APACHE II, sin embargo no encontró diferencias entre los dos grupos, con una $p = 0.14$; Cuando en este estudio analizamos el estado de gravedad, utilizamos 3 escalas y al igual que León no encontramos diferencias entre ambos grupos, el APACHE II con una $p = 1.16$, SOFA $p = 0.08$ y SAPS II $p = 0.04$ con un OR 4.46 (IC 95%, 0.90 – 22.08).

En cuanto a los factores de riesgo se encontró que los que están asociados son: estancia prolongada, antibiótico de amplio espectro, ventilación mecánica y catéter venoso central con una $p = 0.0000$, el uso de esteroides $p = 0.0001$, NPT y cirugía gastro-intestinal $p = 0.002$ y hemodiálisis $p = 0.01$; en cambio la terapia inmunosupresora, transfusión masiva y la diabetes mellitus no se le encontró significancia. En cuanto al estudio publicado por León (2006) ⁽¹⁴⁾ encontró asociación con sepsis severa, NPT, colonización por candida y cirugía gastrointestinal con una $p < 0.001$, sin encontrar significancia con antibiótico de amplio espectro, catéter venoso central o arterial, catéter urinario, ventilación mecánica, esteroides y hemodiálisis, estas diferencias son por que en este estudio las asociamos con la colonización y además no se analizaron los mismos. En cambio lo publicado por McKinnon (2001) ⁽¹⁵⁾ que encontró como predictor independiente, tanto para colonización como para infección, al catéter venoso central, la diarrea y múltiples procedimientos quirúrgicos, además de

otros factores con significancia como ventilación mecánica, estancia prolongada, hemodiálisis, NPT y antibióticos de amplio espectro que coincide más con lo que se encontró en este estudio.

Por otro lado se encontró que la colonización multifocal es un predictor tanto para infección como para mortalidad, con un OR de 6.52 y una $p = 0.02$ para infección y un OR 3.19 con una $p = 0.03$ para mortalidad; Martino (1989)⁽¹⁶⁾ demostró un riesgo del 32% para desarrollar candidemia en pacientes con colonización multifocal, comparado con un 1% de los colonizados unifocales, sin embargo ellos lo realizaron en pacientes neutropénicos.

Normand (2005)⁽¹⁷⁾ reportó que los paciente se colonizaron al 8.4 ± 5.2 días de su ingreso a UTI. Azoulay (2006)⁽⁸⁾ reporta mayor riesgo de colonización a mayor estancia, encontrando que al día cinco de estancia se colonizó el 19.54%, al día 15 el 31.4% y después del día 30 el 33.6%. De forma controversial en este estudio, se encontró que a mayor tiempo de estancia menor el porcentaje de colonización, el 50% de los pacientes estaban colonizados desde su ingreso, al día tres se colonizaron el 33.3% y después del día siete sólo el 4.5%, esta situación puede ser explicada por el tiempo de estancia en el estudio de Azoulay que fue de una media de 17 días; Normand de 12 días y en este estudio de 7.4 días.

No se encontró diferencias entre el tipo de patología de ingreso, en relación a mayor riesgo de colonización, infección o muerte, sin embargo Charles (2003)⁽¹¹⁾ sí encontró diferencias significativas entre el tipo de patología y mortalidad, en pacientes con candidemia, siendo del 85% en los pacientes con patología médica y 45.2% en pacientes quirúrgicos, sin embargo los pacientes médicos presentaron mayor frecuencia de colonización multifocal por lo tanto, podemos concluir que esta es realmente la causa del aumento en la mortalidad y no el tipo de patología.

Petri (1997)⁽⁷⁾ encontró que la peritonitis por candida es una factor de riesgo importante para el desarrollo de candidiasis sistémica con un OR 10 y una

$p = 0.005$ y lo considera como un indicador significativo para candidiasis invasiva, en este estudio esta asociación fue negativa, sin embargo el único caso de candidiasis sistémica estuvo precedida de infección peritoneal por *candida*. Esto es de vital importancia evaluarlo en estudios posteriores ya que Montravers (2006) ⁽¹⁸⁾ reporta a la infección peritoneal como un factor de riesgo independiente de mortalidad.

6.- CONCLUSIONES

En la UTI y la UCI del Hospital Ángeles Mocol la incidencia de la colonización por *Candida* fue del 45.5% y de infección por *Candida* del 3.5%.

La especie más común encontrada en los pacientes colonizados fue la *C. albicans* seguida de las no *albicans*. El sitio más frecuente de infección fue a nivel urinario seguido de infección peritoneal y sistémico: la especie aislada más frecuente a nivel urinario fue *C. albicans* y tanto en peritoneo como a nivel sistémico fue *C. glabrata*.

El 50% de los pacientes ingresados a UCI y a UTI, llegaron colonizados a la unidad y después de su ingreso, el día de mayor riesgo para colonización fue el 3^{er} día de estancia. El 68.9% de los pacientes colonizados, presentaron colonización unifocal y en el 80% se aisló solo una especie de *Candida*.

La colonización y la infección por *Candida sp.* no fueron predictores de mortalidad. La colonización sí fue un predictor de morbilidad, con una estancia prolongada.

La colonización multifocal predice la infección por *Candida sp.*, y es un factor asociado a mortalidad. Los pacientes con colonización multifocal tienen 6 veces más riesgo de desarrollar infección por *Candida sp.* y 3 veces más riesgo de morir.

Los pacientes colonizados tuvieron un conteo mayor de leucocitos totales y de PCR y un nivel menor de linfocitos lo que indica que tienen mayor respuesta inflamatoria e inmunidad alterada.

Los pacientes que ingresaron a la UTI tienen mayor riesgo de colonización que los que ingresaron a la UCI. No se encontraron diferencias para la colonización entre pacientes médicos, quirúrgicos o traumatológicos.

Los factores de riesgo asociados para colonización que encontramos de mayor importancia fueron la estancia prolongada, el uso de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica y catéter venoso central.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards J. *Candida* species in Principles and practice of infectious diseases. Mandell G. Et al (Editors) 2000. Churchill Livingstone.
2. Vincent J, Anaissie E, Bruining H, Et al. (1998) Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic candida infection in surgical patients under intensive care. Intensive Care Med 24: 206 – 216.
3. Cohen J, Brun C, Torres A, Et al. (2004) Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. Crit Care Med 32: S466 – S494.
4. Ostrosky L, Pappas P (2006) Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 34: 857 – 863.
5. Lipsett P (2006) Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. Crit Care Med 34: S215 – S224.
6. Netea M, Gow N, Munro C, Et al. (2006) Immune sensing of candida albicans requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and toll-like receptors. J Clin Invest 116: 1642 – 1650.
7. Petri M, König J, Moecke H, Et al. (1997) Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Intensive Care Med 23: 317 – 325.
8. Azoulay E, Timsit J, Tafflet M, Et al. (2006) Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. Chest 129: 110 – 117.
9. Arroyo S, Moncada D, Arenas R, Et al. (2007) Determinación de las especies de candida en muestras respiratorias de pacientes con ventilación mecánica. Rev Hosp. Gral Dr. M Gea González 8: 5 – 9.
10. Bougnoux M, Kac G, Aegerter P, Et al. (2007) Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. Intensive Care Med DOI 10.1007/s00134-007-0865-y.
11. Charles P, Doise J, Quenot J, Et al. (2003) Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. Intensive Care Med 29: 2162 – 2169.

12. Charles P, Dalle F, Aube H, Et al. (2005) Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. Intensive Care Med 31: 393 – 400.
13. Álvarez F, Nolla J, León C, Et al. (2003) Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med 29: 1069 – 1076.
14. León C, Ruiz S, Saavedra P, Et al. (2006) A bedside scoring system (“candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with candida colonization. Crit Care Med 34: 730 – 737.
15. McKinnon P, Goff D, Kern J, Et al. (2001) Temporal assessment of candida risk factors in the surgical intensive care unit. Arch Surg 136: 1401 – 1409.
16. Martino P, Girmenia C, Venditti M, Et al. (1989) Candida colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. Cancer 64: 2030 – 2034.
17. Normand S, François B, Dardé M, Et al. (2005) Oral nystatin prophylaxis of candida spp. colonization in ventilated critically ill patients. Intensive Care Med 31: 1508 – 1513.
18. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Et al. (2006) Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med 34: 646 – 652.
19. Renteria A, Pizaña D, Morales C. (1993) Gérmenes más frecuentes en la unidad de cuidados intermedios. Med Crit y Terap Intens VIII; (3): 99 - 104.

8.- ANEXOS

Anexo A

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Caso	Fecha Ingreso UTI o UCI	Fecha Egreso UTI o UCI
Nombre	Exp	NH
Género	Edad	Procedencia
Fecha Ingreso Hospital	Fecha Egreso Hospital	Motivo
Tipo de patología: Médico	Quirúrgico	Traumatológico
Factores de riesgo:		
Estancia en UTI > 3 días	Antibióticos de amplio espectro	
Hemodiálisis	Catéter Venoso Central	NPT
Perforación intestinal	Cirugía gastrointestinal	
Pancreatitis	Esteroides	Inmunosupresor
Ventilación mecánica	Transfusión múltiple	Diabetes Mellitus

Anexo A (continuación)

Día	1()	3()	5()	7()	9()	11()	13()	15()	17()
APACHE II									
SAPS II									
SOFA									
Leucocitos									
Neutrófilos									
Linfocitos									
Monocitos									
Eosinófilos									
Bandas									
PCR									
Cultivos: Orina									
Secreción bronquial									
Exudado faríngeo									
Aspirado gástrico									
Hemocultivo									
Otros Especificar									
Sedimento urinario									
Comentarios									

Anexo B

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)

	3	2	1	0	Puntuación	1	2	3	4
>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	Temperatura central °C	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
>160	130-159	110-129		70-109	TAM mmHg		50-69		<49
>180	140-179	110-139		70-109	Frecuencia cardiaca		55-69	40-54	<39
>50	35-49		25-34	12-24	Frecuencia respiratoria	10-11	6-9		<5
>500	350-490	200-349		<200	Oxigenación FiO ₂ >50% DA-a O ₂ †				
				>70	FiO ₂ <50% paO ₂	61-70		55-60	<55
>7.70	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49	pH arterial		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
>180	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio mM/l		120-129	111-119	<110
>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	Potasio mM/l	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4	Creatinina mg/dl		<0.6		
>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9	Hematocrito %		20-29.9		<20
>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9	Leucocitos x10 ⁶ /L		1-2.9		<1
Glasgow	15-Glasgow								
Edad	≤ 44 = 0	45-54 = 2	55-64 = 3	65-74 = 5	≥ 75 = 6				
Enfermedad crónica‡	No quirúrgico o postoperatorio de cirugía urgente = 5				Postoperatorio de cirugía electiva = 2				

† DA-aO₂ = PAO₂ - PaO₂
 PAO₂ = [(PB-47)xFiO₂] - PaCO₂

‡Hígado:

- Cirrosis diagnosticada por biopsia o hipertensión portal comprobada; ó
- Episodios anteriores de hemorragia gastrointestinal atribuidos a hipertensión portal; ó
- Episodios previos de fallo hepático, encefalopatía, o coma.

Cardiovascular:

- Clase IV según la New York Heart Association

Respiratorio:

- Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ej. incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas; ó
- Hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.

Renal:

- Enfermedad renal dependiente de diálisis crónica.

Compromiso inmunitario:

- El paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides; ó
- Que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ej. leucemia, linfoma o SIDA.

Anexo C

Simplified Acute Physiology Store (SAPS II)

Puntos					0	Edad en años	7	12	15	16	18
Rango					<40		40-59	60-69	70-74	75-79	>80
	11	2	0		Pulso	4	7				
	<40	40-69	70-119			120-159	>160				
					0	Temperatura °C	2				
					<39		>39				
	13	5	0		TA sistólica mmHg	2					
	<70	70-99	100-199			>200					
	11	9	0		PaO ₂ /FiO ₂						
	<100	100-199	>200								
	11	9	0		Diuresis ml/24hrs						
	<500	500-999	>1000								
					0	BUN mg/dl	6	10			
					<28		28-83	>84			
			12	0	Leucocitos	3					
			<1.0	1.0-19.9		>20.0					
			3	0	Potasio mM/l	3					
			<3.0	3.0-4.9		>5					
			5	0	Sodio mM/l	1					
			<125	125-144		>145					
	6	3	0		Bicarbonato mEq/l						
	<15	15-19	>20								
					0	Bilirrubinas mg/dl	4	9			
					<4		4-5.9	>6			
28	13	7	5	0	Glasgow						
<6	6-8	9-10	11-13	14-15							
					Enfermedad crónica	9	10	17			
						Carcinoma metastásico	Neoplasia hematológica	SIDA			
					0	6	8				
					Cirugía electiva	Causa médica	Cirugía urgente				

Anexo D

Sepsis-Related Organ Failure Assesment (SOFA)

Puntuación	1	2	3	4
Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂	< 400	< 300	< 200 Ventilación Mecánica	< 100 Ventilación Mecánica
Coagulación Plaquetas x 10 ³ mm ²	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático Bilirrubinas mg/dl	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	> 12
Hemodinámico PAM mmHg Aminas µg/kg/m	PAM < 70	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina > 5 o Adrenalina ≤ 0.1 o Noradrenalina ≤ 0.1	Dopamina > 15 o Adrenalina > 0.1 o Noradrenalina > 0.1
Neurológico Escala de Glasgow	13 -14	10 – 12	6 - 9	< 6
Renal Creatinina mg/dl	1.2 – 1.9	2 – 3.4	3.5 – 4.9	> 5