

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANDIDEMIA EN HOSPITALES DE
TERCER NIVEL EN MEXICO: ESTUDIO MULTICENTRICO”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PRESENTA

Dra. Dora Edith Corzo León

TUTOR PRINCIPAL
Dr. José Sifuentes Osornio

ASESORES DE TESIS
Dra. Dora Patricia Cornejo
Dr. Arturo Galindo Fraga
Dr. Alfonso Gulias Herrero

MEXICO, D.F., Agosto 2009



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES POR TODO SU APOYO, NO HAY PALABRAS PARA AGRADECERLES,
ESTE TRABAJO ES DE USTEDES.

A MIS AMIGOS POR ESTAR A MI LADO

AL DR ARTURO OREA Y LILIA CASTILLO POR ESTAR INCONDICIONALMENTE CONMIGO

GRACIAS ANDREA RANGEL, ESTE TRABAJO NO HABRÍA SALIDO A FLOTE SIN TU
AYUDA

“No me da vergüenza confesar que soy ignorante de lo que no sé”

MARCO TULLIO CICERON

INDICE

I. RESUMEN.....	5
1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DISEMINADAS POR CANDIDA.....	7
2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN SANGUÍNEA POR <i>CANDIDA spp.</i>	7
a. Factores de riesgo generales	
b. Factores de riesgo específicos	
3. MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL AGENTE.....	14
a. Microbiología	
4. ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD Y DIAGNOSTICO CLÍNICO.....	15
a. Síndrome de candidiasis invasiva y candidemia	
b. Candidemia	
c. Candidiasis diseminada	
5. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.....	20
a. Hemocultivos	
b. Medios de cultivo	
c. Tubo germinal	
d. Pruebas bioquímicas rápidas	
e. Estudios serológicos	
6. PRINCIPIOS DE MANEJO EN CANDIDIASIS INVASIVA Y CANDIDEMIA.....	22
a. Antifúngicos	
b. Tratamiento en casos especiales: IDSA 2009	
c. Tiempo de inicio del manejo antifúngico	
7. RESISTENCIA AL TRATAMIENTO: mecanismos y factores de riesgo.....	25
a. Susceptibilidad de <i>Candida spp</i> a antifúngicos	
II. JUSTIFICACIÓN.....	28
III. OBJETIVOS.....	29

IV. METODOLOGÍA.....	30
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	
2. POBLACIÓN	
CRITERIOS DE INCLUSION	
OBTENCIÓN DE DATOS	
3. MÉTODOS DE LABORATORIO	
a. Procesamiento de muestras y cultivo	
b. Identificación de especies	
c. Pruebas de susceptibilidad	
d. Preparación del inóculo:	
e. Interpretación	
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
5. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO	
V. RESULTADOS.....	33
VI. DISCUSIÓN.....	36
VII. CONCLUSIONES.....	40
VIII. ANEXOS.....	41
1. Cuadros	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Guías de laboratorio de microbiología	
4. Valores E-test	
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Las candidemias constituyen la cuarta causa de Infecciones sanguíneas nosocomiales en EU. En la Unión Europea la incidencia de candidemia es menor que en países de América Latina. La candidiasis invasiva se asocia a una tasa de mortalidad de 40%. Aunque, *C. albicans* es la principal causa de estas infecciones, especies no-albicans han mostrado un aumento significativo. Los factores de riesgo más asociados son: uso de agentes inmunosupresores y el avance en cuidados intensivos, en los últimos 20 años. Hay pocos reportes sobre la infección sanguínea por *Candida spp.* en México.

METODOLOGÍA Este estudio es prospectivo y observacional, y fue realizado entre julio 2008 y junio 2009. Los pacientes hospitalizados con un episodio comprobado de candidemia fueron incluidos en 2 centros de tercer nivel en la ciudad de México. (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición INNSZ e Instituto Nacional de Cancerología, INCan). Datos clínicos y epidemiológicos fueron recabados así como el desenlace final. El análisis estadístico fue realizado usando X^2 o prueba exacta de Fisher, en variables categóricas, y U Mann-Whitney para variables continuas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el comité regulador interno.

RESULTADOS 36 pacientes fueron ingresados. La incidencia estimada fue de 2.8 pacientes por 1000 egresos. 72% fueron mujeres, 44% tuvieron cirugías, 50% se encontraba bajo ventilación mecánica invasiva, 61% fueron del INNSZ. Los pacientes más graves se encontraron en el INNSZ, siendo *C. albicans*, la etiología más común (44.4%); 27% de los casos habían recibido fluconazol como profilaxis. Anfotericina B fue usada para el tratamiento en un 58.3%. Ambos centros reportaron una tasa de mortalidad de 45.7%. Los factores de riesgo de mortalidad fueron: insuficiencia renal crónica (IRC) (OR 8.5, CI 95%, 1.19-75.9, $p=0.022$), ventilación mecánica (VMI) (OR 6.5, CI 95% 1.2-38.1) y Karnofsky bajo (25 vs. 60, $p=0.024$) y un APACHE II alto (24 vs. 14, $p<0.001$).

CONCLUSIONES La incidencia estimada fue mucho más alta que en la reportada de hospitales localizados en países industrializados; los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron IRC, VMI, mayor puntaje APACHE II y menor Karnofsky.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Candidemia is the fourth cause of hospital-acquired bloodstream infections in USA. Additionally, in the European Community the incidence of candidemia is lower than in Latin America. Invasive candidiasis has been associated with a mortality rate up to 40%. Although, *C albicans* is the leading cause of these infections, non-albicans species have shown a significant trend. The main associated risk factors are the use of immunosuppressive agents as well as the intensive medical care over the last 20 years. Few reports exist about bloodstream infection by *Candida spp.* in Mexico.

METHODS: This prospective and observational study was done between July 2008 and June 2009. Hospitalized patients with a microbiologically proven episode of candidemia were included in two tertiary-care centers in Mexico City (Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion, INNSZ, and Instituto Nacional de Cancerología, INCan). Clinical and epidemiological data were collected, as well as final outcome. Statistical analysis was done using X^2 or Fisher's exact test as necessary for categorical variables, and U Mann-Whitney for continuous variables. We considered as statistical significant a p value < 0.05. The study was approved by the IRB.

RESULTS: 36 patients were enrolled in the study. Estimated incidence was 2.8 patients per 1000 discharges, 72% were women, 44% have had a surgical procedure, 50% were under invasive mechanical ventilation, 61% were from INNSZ. The most critically ill patients were found at INNSZ being *C. albicans* the principal etiologic agent (44.4%); 27% of the cases had received fluconazole as prophylaxis. Amphotericin B was used for treatment in 58.3%. Both centers reported a mortality rate of 45.7%. Risk factors for mortality were chronic kidney disease (CKD) (OR 8.5, CI 95%, 1.19-75.9, p=0.022), mechanical ventilation (IMV) (OR 6.5, CI 95% 1.2-38.1) and lower Karnofsky Score (25 vs. 60, p=0.024) and higher APACHE II score (24 vs. 14, p<0.001).

CONCLUSION: The estimated incidence rate was much higher than the incidence reported from hospitals located in industrialized countries; the risk factors associated with mortality were: CKD, IMV, > APACHE score, < Karnofsky score.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES DISEMINADAS POR CANDIDA

Son muchas las causas que han contribuido al aumento de las infecciones fúngicas, de estas, las más importantes son: el aumento de la población con inmunocompromiso y el mayor uso de antibióticos de amplio espectro (3).

Las especies de *Candida* constituyen la cuarta causa de infecciones sanguíneas nosocomiales en EU (1, 2, 3, 4) constituyendo el 8-10% de todas las bacteremias adquiridas intrahospitalariamente (1, 3, 5, 6, 7), sin embargo, esta incidencia es menor en países europeos y algo mayor en países sudamericanos (3, 7, 8). La mortalidad promedio de la candidiasis invasiva es de 40%, aunque, en la literatura se llega a reportar en un rango desde 5 al 70% (1, 6, 7, 9, 10).

Aunque *C. albicans* continua siendo la causa mas frecuente de candidemias, la epidemiología de las especies causantes de esta entidad está cambiando. En estudios longitudinales se ha observado un aumento en la proporción de infecciones sanguíneas causadas por Candidas No-Albicans, en donde, *C glabrata*, *C krusei*, *C parapsilosis* y *C tropicalis* son actualmente, las causantes de aproximadamente la mitad de los casos (11).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCION SANGUÍNEA POR CANDIDA spp

Las infecciones por especies de *Candida sp* son la causa mas frecuente de enfermedad fúngica invasiva en humanos. La candidiasis invasiva y la infección sanguínea por *Candida* (la cual forma parte del espectro de la enfermedad), son por mucho, secundarias al progreso médico, a la par del cual, su incidencia ha aumentado sustancialmente en los últimos 20 años.

El origen de esta infección puede ser: gastrointestinal (adquisición endógena), frecuentemente vista en neutropénicos, o de origen cutáneo (adquisición exógena), implicada, sobretodo, en la patogenia de las infecciones asociadas a catéter y en el caso de quemaduras.

La identificación del foco de infección es importante debido a su implicación en la elaboración de estrategias preventivas (12).

Candida sp. es parte de la flora endógena normal, sin embargo, existen factores que favorecen a estos comensales, como agentes patógenos, los cuales incluyen: factores de riesgo generales y específicos (cuadro 1), estos están bien establecidos y no han cambiado en las últimas 2 décadas. La presencia de 2 o más de estos factores incrementa la probabilidad de la enfermedad exponencialmente (1, 13).

Cuadro 1: Factores de riesgo asociados a candidiasis invasiva y candidemia

GENERALES	ESPECÍFICOS	INDEPENDIENTES
Asociados a Inmunosupresión Asociados a Atención médica	Asociados a <i>Candida albicans</i> y <i>No-albicans</i>	Edad Índice de colonización Hemodiálisis Catéter Venoso Central Exposición a Antibióticos Escalas de gravedad

- Fuente: Kojic E, Darouiche R. Candida infection of medical devices. Clin Microbiol Rev 2004;17(2):255-267

1. Factores de riesgo generales:

Para efectos académicos, pueden dividirse en 2 grandes grupos:

A. Asociados a Inmunosupresión:

- a. Naturales: edad, VIH, cirrosis hepática, desnutrición, diabetes, neoplasias e insuficiencia renal aguda y crónica.
- b. Inducidos: quimioterapia, uso de esteroides, neutropenia, trasplante de órganos y de médula ósea (TMO).

B. Asociados a los cuidados de la salud

- a. Asociados a cateterizaciones: hemodiálisis, diálisis peritoneal, nutrición parenteral (NPT), catéter venoso central.
- b. Procedimientos invasivos: cirugía, ventilación mecánica
- c. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y otros derivados de la atención médica: tiempo de estancia hospitalaria y/o en UCI, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de antifúngicos previos, SCORE de candidemia e índice de colonización.

FACTORES ASOCIADOS A INMUNOSUPRESIÓN

La candidiasis invasiva y la infección sanguínea por candida puede ocurrir en individuos inmunocompetentes y en inmunosuprimidos, sin embargo, es mas frecuente en esta última población y específicamente en el 10-20% de los pacientes con alteraciones mieloproliferativas o leucemia (14, 15). Según estudios con base poblacional, la mayor incidencia ocurre en los extremos de la vida, es decir, niños menores de 1 año y adultos mayores de 65 años.

La neutropenia favorece la candidiasis diseminada aguda, ya que es frecuentemente encontrada en pacientes en este contexto, como resultado del tratamiento con base en quimioterapia, sobretodo, en el contexto de neoplasias hematológicas, y asociadas a pacientes críticamente enfermos, de hecho, en los pacientes con neutropenia, un valor de escala APACHE II alto y candidiasis invasiva tienen mayor probabilidad de muerte. Por otro lado, la recuperación de la cuenta de neutrófilos, es el factor predictor más importante de éxito en el manejo de candidemia en el paciente con NT (neutropenia) (14, 15, 16, 17). En estudios comparativos, se han encontrado diferentes especies de *Candida No-albicans*, como causantes de bacteremias sobretodo en pacientes con NT, historia de haber recibido fluconazol, esteroides, ciclosporina, o trasplante de médula ósea y la mayoría se asociaba con alto puntaje de APACHE (9, 17).

Quimioterapia e Inmunosupresores: En pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), la candidemia es habitualmente una complicación nosocomial, condición semejante a la que ocurre en los sujetos con NT. En los casos de pacientes adultos con infección por VIH, raramente se han reportado casos de IS por *Candida*, la mayoría de ellos ocasionados por *C. albicans*, la incidencia de la infección sistémica es, baja, por lo regular menor al <1% y se asocia a los mismo factores de riesgo que en otras situaciones clínicas (CVC, NPT, uso de Antibióticos de amplio espectro, las asociadas a catéter venoso central especialmente en niños con VIH), además de algunos factores de riesgo particulares como: CD4 < 100, y estadio VIH-SIDA C3 e infusión de AZT (16).

Especies *No-albicans*, se han observado como causa de infecciones sanguíneas por *Candida* en pacientes con VIH, sobre todo aquellos con historia previa de colonización gastrointestinal, como en otras poblaciones de pacientes inmunosuprimidos (por ej: neutropenia) (14, 16).

Uso de Esteroides: Es resultado de la atención médica, sin embargo, tiene un efecto inmunosupresor, sobre la función de neutrófilos y monocitos, así como los linfocitos T (este último importante para el riesgo de infección por *Aspergillus*), en general, inhibiendo la actividad antifúngica, fagocítica y citotóxica, así como, disminución transitoria en el número de células circulantes totales (18).

Neoplasias Sólidas y Hematológicas: Algunas deficiencias celulares pueden observarse aún en ausencia de quimioterapia (18). En algunos estudios basados en población, se ha documentado una alta incidencia de infección sanguínea por *Candida sp*, en pacientes con cáncer, especialmente asociadas a especies No-albicans (1).

Trasplantes: El riesgo de infecciones después de realizado un trasplante sólido, cambia conforme el tiempo pasa, sobre todo en relación al tratamiento inmunosupresor. Es en el periodo posquirúrgico menor a un mes, cuando la frecuencia de infecciones sanguíneas por *Candida spp*, es mayor (18). La cirugía abdominal es uno de los factores de riesgo más importantes para candidemia; en el caso de los trasplantes de órgano sólido, son los de hígado, páncreas e intestino delgado, donde existe mayor riesgo de infección fúngica por levaduras. En estos tipos de trasplante, existen factores de riesgo perioperatorios que aumentan el riesgo de candidemia, estos son: tiempo quirúrgico mayores a 11 hrs, retransplante, transfusión sanguínea masiva, co-infección por CMV, anastomosis colédoco-yeyunal. En el caso del trasplante hepático, la incidencia varia desde 1.3-15%, en quienes reciben profilaxis antifúngica pero hasta 23% en quienes no la reciben (5).

FACTORES ASOCIADOS A LOS CUIDADOS DE LA SALUD

Entre las infecciones ocasionadas por *Candida sp*, el empleo de catéteres en los hospitales ocupa una posición importante en la patogenia de la enfermedad. Se conoce que al menos el 50% de los casos de infecciones nosocomiales se asocian a dispositivos médicos, particularmente los intravasculares y del tracto genitourinario (19). De hecho, en los Estados Unidos se colocan mas de 5 millones de catéteres venosos centrales (CVC) anualmente, de los cuales, entre 2-12% se asociarán a sepsis.

Los factores de riesgo para infección por candida asociada a catéter son: neutropenia grave (NG) mayor de 8 días de duración, enfermedades hematológicas malignas, nutrición parenteral total (NPT), mal manejo del catéter y una calificación elevada de APACHE II. El diagnóstico de infección asociada a catéter es difícil y debe sospecharse ante la presencia de crecimiento de *C. parapsilosis*, tiempo cuantitativo o diferencial de positividad mayor en el hemocultivo del CVC (17).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en **hemodiálisis y diálisis peritoneal** son más propensos a la infección por *Candida spp* debido a que la uremia y la diálisis en sí, se han asociado con disminución de la función de leucocitos y granulocitos, y que, asociados con la destrucción de las barreras corporales, sobrecarga de hierro, hipoalbuminemia y acidosis metabólica, aumentan la probabilidad de infección (20).

Cuando hablamos de **nutrición parenteral total (NPT) y nutrición enteral total (NET)** como factores de riesgo, debemos empezar por decir que los pacientes en estado crítico no se alimentan normalmente, por lo cual el tamaño de las vellosidades intestinales disminuyen, lo que, puede permitir la translocación de patógenos por la barrera intestinal, que asociada con el uso de antibióticos de amplio espectro, favorece el crecimiento de *Candida spp* a nivel intestinal.

También la NPT ha sido asociada como factor de riesgo reconocido para infección sanguínea por *Candida sp.*, principalmente asociadas a catéter.

Obviamente en el caso de los **procedimientos invasivos**, la pérdida de la barrera cutánea es el mecanismo de entrada del agente. Al menos 50% de las infecciones fúngicas nosocomiales ocurren en pacientes QUIRURGICOS críticamente enfermos, en forma de infección profunda y sanguínea, sobretodo asociado a tiempo de estancia prolongado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y colonización positiva para candida sp. (5).

En **UCI**, la infección sanguínea por *Candida sp* puede llegar a ser la 3ª en frecuencia, sólo después de las infecciones causadas por *S. coagulasa negativo* y *S. aureus* (5).

Las infecciones fúngicas en la UCI son de gran importancia, ya que, se ha reportado aumento de la prevalencia de especies no-albicans, por la falta de signos y síntomas específicos, la mortalidad incrementada en esta área, especialmente si el tratamiento no es iniciado a tiempo (19).

Los días de **estancia intra hospitalaria** en UCI es uno de los factores más importantes, ya que puede aumentar el riesgo de la enfermedad hasta 10 veces, sobre todo cuando dicha estancia es prolongada. La mayoría de los estudios han demostrado que la incidencia máxima de candidiasis invasiva en UCI se alcanza a los 10 días y la mayor incidencia de colonización a los 8 días de EIH.

Los avances recientes en cuidado crítico, han mejorado la sobrevida de los pacientes críticamente enfermos y con ello un aumento del tiempo de estancia en UCI con el correspondiente aumento en los costos de la atención (14).

El uso de antibióticos de amplio espectro como ya se ha comentado en párrafos anteriores puede favorecer el crecimiento de *Candida spp* a nivel intestinal y de esa manera hacer selectiva la migración fúngica hacia el torrente sanguíneo en pacientes en estado crítico.

Los pacientes mas inmunocomprometidos, tienen regularmente puntajes mayores en las **escalas de gravedad** (APACHE y SOFA), lo que se ha asociado con mayor mortalidad, contrariamente, un puntaje en la escala APACHE menor a 21 se asocia con mayor probabilidad de sobrevivir (14). Los puntajes más elevados se han visto principalmente en pacientes con especies no-Albicans y en neutropénicos (17).

CANDIDA SCORE e INDICE DE COLONIZACIÓN (ICo)

La mayor parte de la literatura sobre candidemias, recomienda el uso de factores clínicos de riesgo para identificar sujetos que podrían beneficiarse de tratamiento antifúngico profiláctico, empírico o temprano en el contexto clínico apropiado. Se han desarrollado sistemas de predicción de riesgo, de manera retrospectiva y se han validado en estudios multicéntricos.

Wenzel y Gennings usaron 4 factores de riesgo (uso de antibióticos, índice de colonización (ICo), CVC, hemodiálisis) y calcularon la probabilidad de candidemia, demostrando así, por ejemplo, que el uso de 4 tipos de antibióticos y un índice de colonización positivo aumenta la probabilidad de candidemia en un 40-80%.

León et al, en 2006 propuso un “CANDIDA SCORE” (CSc), diseñado para reconocer a los candidatos a tratamiento antifúngico temprano, determinando que el ICo, cirugía al ingreso a UCI, sepsis grave y NPT son los factores mas importantes (Cuadro 2) (1).

Cuadro 2. “CANDIDA SCORE”

Factor de riesgo	Puntaje
Sepsis	2 puntos
Cirugía	1 punto
Nutrición Parenteral	1 punto
Índice de Colonización	1 punto

Los sujetos con mas de 2.5 puntos, tienen hasta 7.7 veces mas probabilidad de infección, con una sensibilidad de 81%, y especificidad de 74% (3,11).

En pacientes con un CSc menor a 3, la incidencia de CIn es de 2.3%, mientras que en sujetos con un CSc mayor o igual a 3 esta incidencia se eleva a 13.8%.

Al comparar el CSc con el sólo ICo, si este era menor a 0.5 la incidencia fue de 3.9% y si era mayor o igual a 0.5 se elevaba a 8.7%. El riesgo relativo (RR) de infección al usar CSc mayor a 3 puntos fue de 5.98 y de 2.24 al sólo usar el ICo (mayor o igual a 0.5) (19).

2. Factores de riesgo específicos:

Las especies de *Candida* son causa de más del 80% de todos aislados fúngicos causantes de infección nosocomial, de estos, por lo menos 90% de las infecciones invasivas debidas a *Candida Spp* son atribuidas a 5 especies: *C albicans*, *C glabrata*, *C parapsilosis*, *C tropicalis*, *C krusei* (1, 3 ,5).

C. albicans es aún la especie mas frecuentemente aislada (40-60% de los casos), sin embargo, el número y prevalencia de las especies No-albicans, las cuales en conjunto son el 40-60% restante de los casos, ha aumentado. Este cambio es importante, ya que, algunas especies tienen menor susceptibilidad a azoles (*C glabrata*) o resistencia intrínseca a los mismos (*C krusei*) (1, 2, 5). En algunos estudios se ha observado mayor frecuencia de *C albicans* en pacientes con tumores sólidos (17).

C. glabrata en E.U.A es la segunda especie mas frecuentemente aislada, sin embargo, no es así en Latinoamerica (LA), donde las especies mas frecuentes, después de *C albicans* son, *C parapsilosis* y *C tropicalis* (1, 6,7).

La presencia de *C glabrata* se ha asociado a uso previo de azoles, pacientes con cáncer, principalmente hematológico, edad mayor a 60 años, uso de antibióticos de amplio espectro (en algunos estudios se asoció con uso de Piperacilina/tazobactam), CVC, NPT, y estancia prolongada en UCI (1, 11, 17).

C. parapsilosis tiene una particular habilidad para la formación de biofilms, por lo que se le ha asociado a IS asociadas a catéter y otros dispositivos, en neonatos e hiperalimentación, debe tenerse en cuenta como “bandera roja” en grandes brotes asociados a catéter y mejorar los procedimientos de control de infecciones, incluyendo a los trabajadores de la salud, pues son una de las fuentes de infección (1, 20, 21).

C tropicalis frecuentemente vista en pacientes con neutropenia y enfermedades hematológicas malignas, así como con antecedente de profilaxis con fluconazol. Es la 4ª especie en frecuencia en EUA pero llega a ser la 2ª en LA (1, 20).

C krusei también es un patógeno importante en enfermedades hematológicas y receptores de trasplante de médula ósea (TMO), así como asociada con el uso de profilaxis con fluconazol (1, 20).

MICROBIOLOGIA DE CANDIDA

Las especies de *Candida* son comensales normales de los humanos encontrados comúnmente sobre la piel, el tracto gastrointestinal, y en mujeres, en el tracto genital (22). *Candida* existe predominantemente como levadura unicelular (4-6 mcm) que se reproducen por gemación, se les puede encontrar como levadura, hifa o pseudohifa (12). Algunas especies, como *C tropicalis*, *C parapsilosis*, *C krusei* y *C glabrata* tienen la capacidad de llevar acabo diferentes reacciones de fermentación de carbohidratos. Están formadas por pequeñas y delgadas paredes celulares, las cuales contienen 3 tipos de monosacaridos (B-1,3 y B-1,6 glicanos): D-glucosa, D-manosa, N-acetil-D-glucosamina así como polímeros lineales (B-1,4-D-GlcNAc) o quitina y polimeros de manosa (mananos) (23).

QUITINA:

Es un polímero lineal de β -1,4-D-GlcNAc, provee enlaces cruzados y estabilidad a la estructura de los glucanos. La cantidad de quitina encontrada en *C. albicans* es 3 veces mayor que en otras levaduras.

MANANOS:

Los polímeros de manosa, se encuentran solamente como parte de un glicoconjugado, en *C. albicans* (glicoproteína o glicolípido). Se han reportado 3 tipos de mananos: el primero es el manano ácido-lábil de las cepas de *C. albicans* (serotipos A y B), *C. glabrata* y *C. tropicalis*.

El segundo es alfa-1,2-oligomanosido, de las mismas cepas antes mencionadas. El tercer tipo se encuentra conectado a un alfa-1,3 manosa en el manano ácido estable de *C. guilliermondii*.

La importancia de los componentes de la pared celular, radica en su detección mediante pruebas diagnósticas.

Estos polímeros proveen la base en la formación de biofilms para la adhesión a dispositivos médicos y aportan un factor biológico de resistencia al tratamiento (23).

Las especies más frecuentemente asociadas a biofilms son: *C. albicans* y *C. parapsilosis*. Los biofilms están constituidos en 3 fases: adherencia de la célula levaduriforme al dispositivo médico (fase temprana), formación de la matriz con transformación dimórfica de levadura a hifa (fase intermedia) y aumento del material de la matriz, adquiriendo una arquitectura tridimensional (20).

ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Las especies de *Candida* son la causa mas frecuente de infecciones invasivas en humanos, sin embargo, el rango de las manifestaciones clínicas de enfermedades por estos agentes, van desde la afección mucocutánea hasta los desórdenes diseminados a cualquier órgano (ver Figura 1) (22, 24).

Síndrome de Candidiasis Invasiva y Candidemia

El término candidiasis invasiva incluye una amplia variedad de enfermedades graves y diseminadas, que incluyen, candidemia, candidiasis diseminada, alteración de órganos profundos, endocarditis, meningitis, endoftalmitis (2, 4).

La infección sanguínea por *Candida sp* (**candidemia**) es la manifestación más frecuente de candidiasis invasiva. Las candidemias pueden asociarse o no a infecciones debidas a *Candida spp* fuera del torrente sanguíneo, así mismo, la CIn puede existir sin IS (25).

Los pacientes con candidemia también tienen un amplio espectro de enfermedad clínica que va desde la IS transitoria “autolimitada o benigna” hasta el CVC contaminado, sepsis, sepsis grave, choque séptico o incluso la falla multiorgánica (FOM).

Los órganos más frecuentemente afectados en candidiasis invasiva (con o sin candidemia), son: riñones, hígado, bazo, sistema nervioso central (SNC), ojos. El diagnóstico premortem de candidiasis invasiva puede ser difícil, este se realiza sólo en un 15-40% de los casos, y sólo el 50-70% de los pacientes tendrá hemocultivos positivos (4, 22).

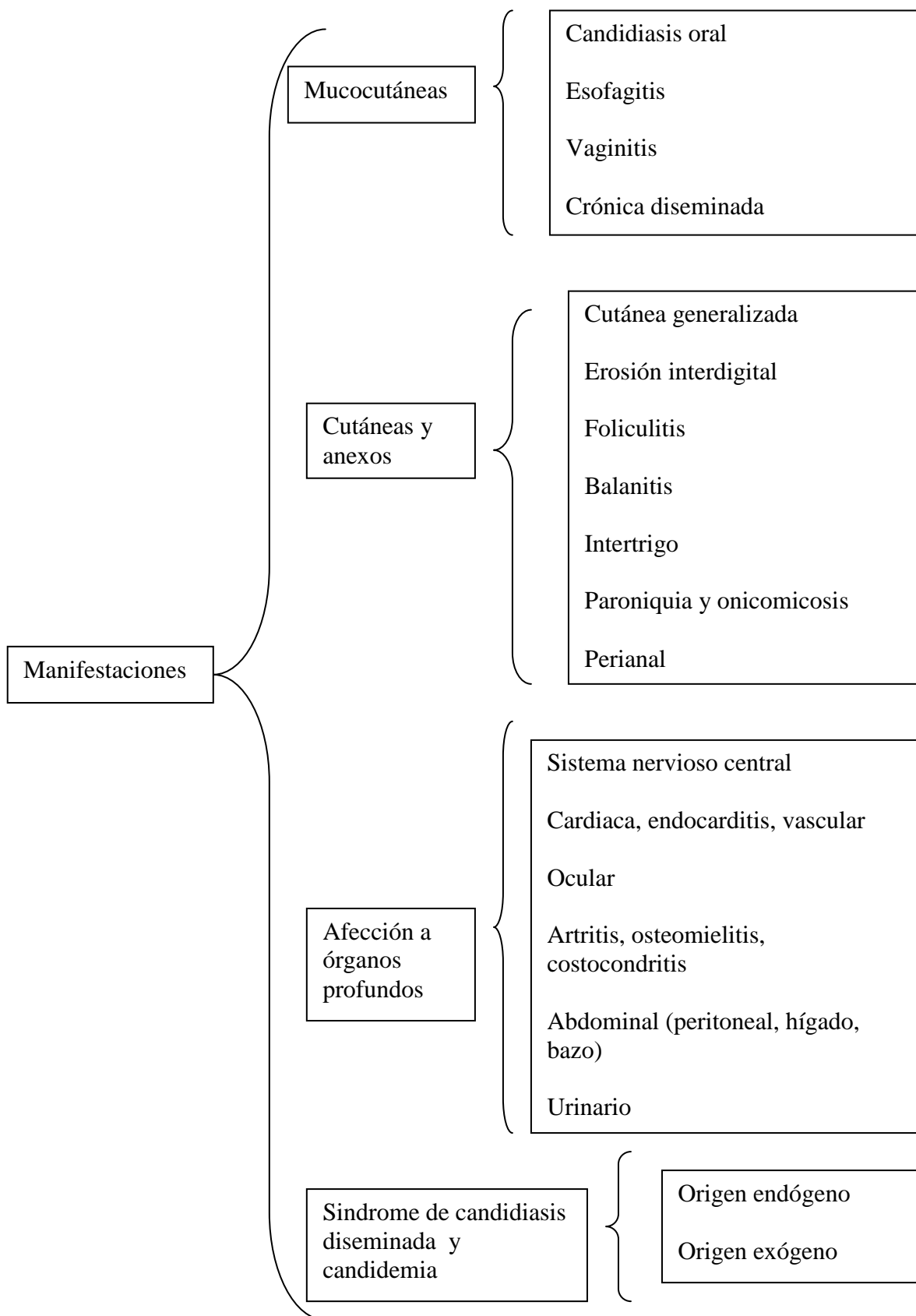
La **candidiasis diseminada aguda** es más frecuentemente vista en pacientes con neutropenia, la mayoría de ellos, se encuentra críticamente enfermo incluso con FOM y pueden presentar un rash eritematoso palpable hemorrágico, asociado con mialgias (4, 18, 27).

La afección a **SNC** es tanto al parénquima cerebral como a las meninges y es complicación de CIn, en el 50% de los casos. En líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentra pleocitosis linfocítica, alrededor de las 600 cel/mm³, hipoglucorraquia y proteinorraquia. *C albicans* es responsable del 90% de los casos (22).

Cuando existe infección **cardíaca**, esta puede afectar, miocardio, pericardio, y endocardio. La endocarditis se asocia a ciertos escenarios clínicos como: valvulopatías, cirugía valvular (la cual es causa del 50% de los casos), adictos a heroína, pacientes postquimioterapia, CVC, hemodiálisis, marcapasos. Los agentes más frecuentemente aislados son: *C albicans* y *C parapsilosis* (4, 22).

En IS no tratadas se pueden encontrar **osteomielitis**, con localización preferente en cuerpos vertebrales lumbosacros, muñeca y fémur. Otra alteración asociada con la falta de tratamiento es la **endoftalmitis**, de origen coriorretinal, se presenta en menos del 1% de los pacientes con candidemia en tratamiento y hasta en un 9-45% si la IS no es sometida a tratamiento. Se asocia a ceguera permanente y la afección unilateral es la regla. Es necesario el diagnóstico por parte del oftalmólogo. En pacientes neutropenicos, la identificación de las lesiones retineales blancas algodonosas, puede ser difícil. El 90% de los casos es debido a *C albicans* (4, 22, 24).

Figura 1: Espectro de las enfermedades causadas por *Candida spp*



La candidiasis **hepato-esplénica** es un problema importante en el paciente INS, puede asociarse con afección renal. Se manifiesta con dolor en hipocondrio derecho, hepatoesplenomegalia, fiebre y elevación de fosfatasa alcalina. Cuando el paciente se recupera de neutropenia, es posible evidenciar lesiones en tomografía, ultrasonido o resonancia magnética, caracterizadas por micro y macro abscesos (incluso mayores a 1 cm) (4, 22).

Para determinar si una candidiasis invasiva esta confirmada, es probable o no probable, algunos criterios diagnósticos han sido propuestos (Cuadro 3) (28).

CUADRO 3. Definiciones de las Categorías de Candidiasis Invasiva
Definiciones
<p>Caso confirmado: Uno de los siguientes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia histológica de levaduras, hifas o pseudo hifas en un sitio corporal, normalmente estéril. 2. Hemocultivos positivos. 3. Cultivos positivos, provenientes de lugares anatómicos normalmente estériles (excluyendo orina, piel, lavados bronco-alveolares, membranas mucosas). <p>Enfermedad probable:</p> <p>a. Uno de los siguientes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre persistente a pesar de tratamiento antibiótico por mas de 96 hr 2. Hipotermia o fiebre asociada a <ul style="list-style-type: none"> Historia de tratamiento inmunosupresor por 7 días o mas, en los pasados 30 días. SIDA Tratamiento con esteroides por mas de 21 días en los 2 meses previos. <p>b. Mas uno de estos criterios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocultivos positivos de sitios diferentes 2. Lesiones características (ojo de buey) en hígado o bazo, identificados por USG, TAC o RM.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las herramientas útiles en el diagnóstico de laboratorio, van desde aquellos asociados al cultivo de las especies hasta la identificación serológica rápida.

Cultivos: En el caso de los **hemocultivos**, recuperar los hongos de la sangre requiere atención especial, en el caso de las levaduras, los métodos de cultivo con lectura continua automatizada, son la clave para su identificación, estos métodos son: Sistema BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, MD) o el Bact-Alert System. Debido a que las levaduras son aerobias, los medios de cultivo con estas características son necesarios.

Los hemocultivos son métodos poco sensibles de diagnóstico de candidiasis invasiva, aún cuando las nuevas técnicas de hemocultivo, han aumentado su sensibilidad hasta 70%, un 30-50% de los pacientes con autopsia positiva para candidiasis invasiva, tuvieron cultivos negativos ante-mortem (4, 29).

Además la identificación del microorganismo es posible de 48-96 hr de incubación y hasta 7 días para poder decir que el cultivo es negativo.

El diagnóstico de candidemia se hace con uno o mas hemocultivos positivos asociados a un cuadro clínico compatible (3, 10). Cuando se sospecha que la infección es asociada al catéter, el cultivo cuantitativo de la punta del catéter debe tener mas de 15 unidades formadoras colonias o al tomar cultivos cuantitativos simultáneos a través del catéter y de sangre periférica, una razón mayor o igual a 5:1 es necesaria para el diagnóstico, teniendo una sensibilidad del 93% y especificidad del 97-100%. Otra estrategia de diagnóstico de infección asociada al catéter es, que el tiempo diferencial de positividad entre el hemocultivo del CVC y el hemocultivo de sangre periférica sea mayor o igual a 2 hr, de esta manera la sensibilidad de la prueba es de 90% y la especificidad de 72-78% (20, 21, 30).

En cuanto a los **medios de cultivo**, todas las muestras para búsqueda de hongos se siembran adicionalmente en agar Sabouraud-dextrosa, a pH de 5.5 y 5.6, un medio selectivo de cultivo para levaduras es el CHROMagar que usa mezclas cromógenas para identificar las colonias de Candida en el momento de su aislamiento (29).

Posterior al crecimiento de levaduras en los medios de cultivo, una primera **identificación de especies** es necesaria, en este punto del diagnóstico microbiológico, se encuentra la prueba del **tubo germinal**, el cual es un examen morfológico rápido y de bajo costo, donde se incuba la cepa en suero a 37° por menos de 4 hrs. En esta prueba se busca el desarrollo del tubo germinal, el cual consiste en una extensión elongada con forma de dedo, principio de una hifa verdadera. Las levaduras con prueba positiva son: *C albicans* y *C dublicensis*.

Otra forma de identificación de especies es mediante pruebas **bioquímicas rápidas**, las cuales se basan en la búsqueda de patrones de fermentación y asimilación de azúcares. Actualmente estas pruebas se realizan mediante sistemas comerciales; uno de ellos es el Vitek Yeast Identification Systems (BioMerieux, Hazelwood,MO). Otra prueba es la de producción de ureasa en criptococos, para diferenciarlos de las especies de *Candida*.

Serología: Los estudios **serológicos** como el 1,3 B-D Glucano, búsqueda de mananos (PLATELIA CANDIDA Ag EIA Biorad) y de anticuerpos contra *C albicans* han sido utilizados para la identificación temprana de pacientes con Candidemia, sin embargo, su uso no ha sido tan útil como en el caso de Aspergillus, debido a la alta tasa de falsos positivos (31).

En el caso de la identificación de antígenos, la colonización por *Candida sp* (mas no la enfermedad) es una de las principales causas de falsa positividad, y en pacientes neutropénicos, los anticuerpos pueden no ser identificables (23, 32).

Biología molecular: En estudios con Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) se le ha atribuido una sensibilidad y especificidad de hasta 87 y 100% respectivamente, en pacientes no neutropénicos, sin embargo, su costo limita su uso (28).

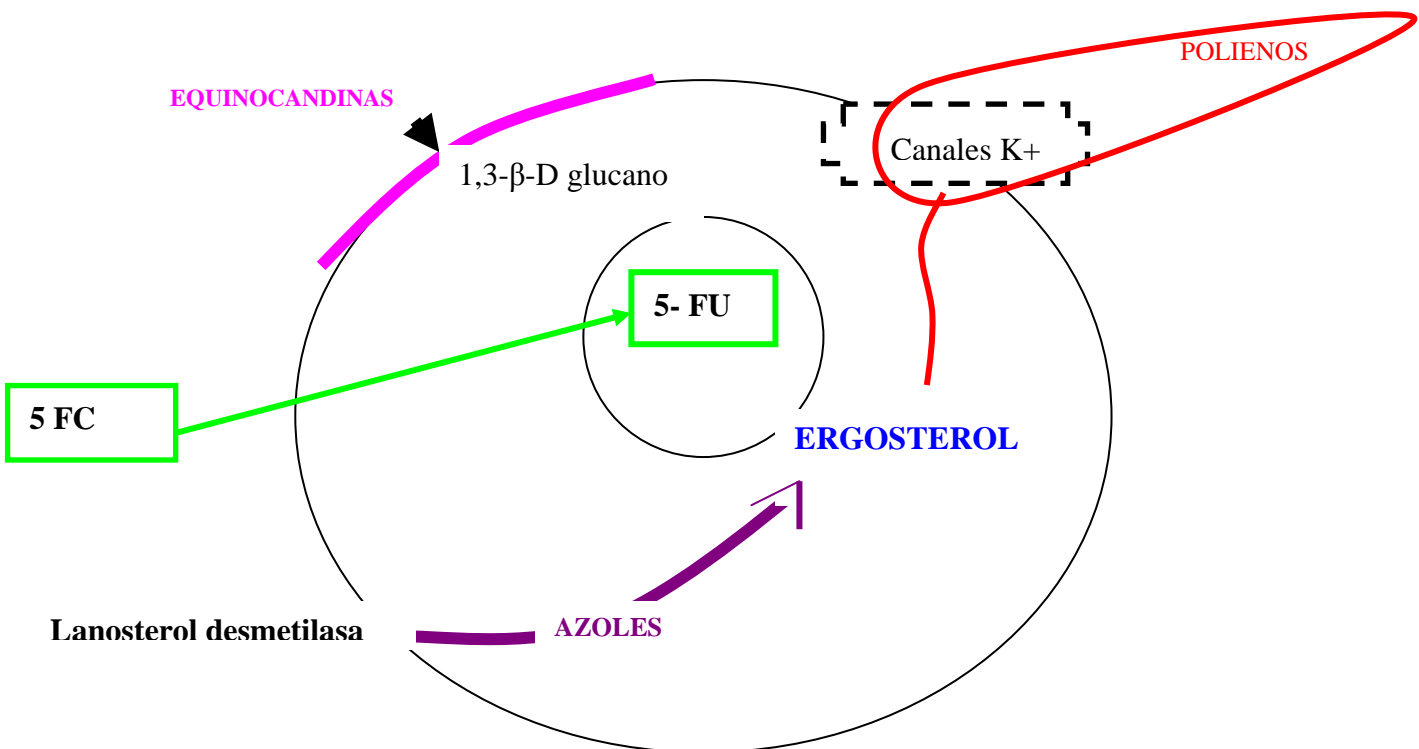
PRINCIPOS DE MANEJO EN CANDIDIASIS INVASIVA Y CANDIDEMIA

Antes de iniciar un tratamiento deben tenerse en cuenta varios factores: uso previo de azoles, epidemiología local, estado de gravedad del paciente, co-morbilidades, presencia de afección a órganos profundos.

El manejo consiste a grandes rasgos en: tratamiento con antifúngicos, ocasionalmente cirugía e identificación de factores de riesgo y prevención. Las recomendaciones actuales de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2009, se encuentran en la cuadro (24).

Antifúngicos:

Los agentes antifúngicos sistémicos que han demostrado ser efectivos para el tratamiento de CIn se agrupan en 4 grandes categorías: Polienos, Triazoles, Equinocandinas, 5-Flucitosina (5-FC)



Con excepción de 5-FC y equinocandinas, todos se dirigen contra el ergosterol, es cual es el mayor esterol de la membrana celular fúngica. El ergosterol, entre otras cosas, mantiene la integridad de la membrana y regula la producción de quitina (importante para el crecimiento y división celular) (35).

Polienos:

Se dirigen contra las membranas que contienen ergosterol, son antipáticos y destruyen el gradiente de protones dentro de la membrana (ad). El prototipo es anfotericina B (AnfoB) la dosis 0.5-0.7 mg/kg/d sirve para la mayoría de las formas invasivas, y en el caso de *C krusei* y *C glabrata* 1mg/kg/d. su uso se ha limitado debido a su neurotoxicidad, y a insuficiencia renal aguda en el 50% de los casos (24, 35).

Azoles:

Interactúan con las enzimas involucradas con la síntesis de ergosterol, lanosterol dimetilasa, la cual es un citocromo p-450 (35). Fluconazol es el que tiene mejor biodisponibilidad oral (>90%), sin verse afectada su absorción con factores exógenos. Tiene excelente penetración a SNC.

Voriconazol ha demostrado ser efectivo en candidiasis invasiva, sobretodo en el tratamiento de desescalamiento, en pacientes con *C krusei* y *C glabrata*. Tiene buena biodisponibilidad oral, y penetra bien al SNC. Por vía intravenosa, es potencialmente tóxico y es el único triazol que requiere ajuste de dosis en pacientes con daño hepático (24).

Equinocandinas:

Son 3 las aceptadas hasta ahora para su uso clínico: Caspofungina, Micafungina, Anidulafungina. Actúan inhibiendo la síntesis del 1,3-B-D glucano en la pared celular (1, 5).

Los concentración inhibitoria mínima (MIC) para estos medicamentos con bajos para un amplio espectro de especies de Candida (incluyendo *C krusei* y *C glabrata*). No requieren ajustes de dosis renal. Caspofungina es la única que se ajusta en pacientes con hepatopatía moderada (24).

Actualmente se recomienda su uso en Cin (y en especial candidemia), por sobre el uso de AnfoB, debido a su efectividad (mejor que AnfoB) y su menor toxicidad (24, 33, 34).

5-FC:

Ingresa a la célula y convertida en 5-FU que inhibe la síntesis de ADN (35). Tiene toxicidad renal. No debe administrarse como monoterapia, su uso es en combinación con anfotericina en CIn con afección a SNC y endocarditis. No se usa en *C krusei* (24, 35).

En candidiasis hepatoesplénica, se inicia tratamiento con AnfoB, por 1-2 semanas y posteriormente con fluconazol. Si el paciente continuará con quimioterapia o se someterá a trasplante debe continuar con el tratamiento en estas etapas.

Los pacientes con osteomielitis, deben recibir fluconazol 400 mg/d por 6-12 meses y para aquellos con afección a SNC; AnfoB con o sin 5-FC por varias semanas. El fluconazol debe administrarse posteriormente, este esquema aplica de igual manera cuando existe endoftalmitis, en este último caso, vitrectomía y antifúngico intravítreo debe considerarse.

Cuando la afección es cardiovascular, debe asociarse AnfoB con o sin 5-FC o usarse una equinocandina. En caso de endocarditis (o infección de dispositivos intracardiacos), debe realizarse recambio valvular (o retiro del material protésico), y continuar con el tratamiento por 6 semanas más, en caso de que la válvula sea protésica y no pueda cambiarse la válvula, el tratamiento debe continuar con terapia supresiva crónica con fluconazol (24).

Tiempo de inicio del tratamiento antifúngico.

Ya sea el inapropiado inicio del tratamiento antifúngico empírico o la falta del mismo, es asociada a una mayor tasa de mortalidad, esta es, a su vez, menor si el tratamiento inicia el mismo día en que se toma el hemocultivo, es decir, el día en que se sospecha de la enfermedad; esta misma tasa de mortalidad se triplica, si el tratamiento empírico no se administra, sino hasta 3 o más días después, especialmente en pacientes graves (1, 36).

CUADRO 4. Resumen de las guías de tratamiento propuestas por IDSA 2009

Situación clínica	Tratamiento elección	Consideraciones especiales
No neutropénicos (NNT) estables	FLUCONAZOL	Evaluación oftalmológica en la 1ª semana de tratamiento.
NNT y riesgo de C No albicans o inestables (ξ)	EQUINOCANDINAS (π, ρ)	Si no hay complicaciones invasivas, 14 días de tratamiento después de tener al paciente asintomático y hemocultivos negativos.
NNT con CIn	EQUINOCANDINAS (π,ρ) ó ANFOTERICINA	Remover CVC (se asocia a menor duración de candidemia).
Neutropénicos (NT) con exposición a azoles	EQUINOCANDINAS (π, ρ)	El mejor factor pronóstico es la recuperación de la neutropenia. CVC: Removerlos, en quienes es logísticamente posible y en candidemia persistente.
NT estables (no-UCI) sin exposición a azoles	Considerar FLUCONAZOL	
Tratamiento empírico en NNT sin riesgo de C No-albicans.	FLUCONAZOL	Pacientes con fiebre persistente, y SCORE CANDIDA positivo.
Tratamiento empírico en NNT con riesgo de C No-albicans y en UCI (ξ)	EQUINOCANDINAS	
Pacientes con riesgo de CIn y NT	Equinocandinas, anfotericina, voriconazol.	Ver IDSA: recomendaciones para el paciente con NG y fiebre persistente.
ξ: Ancianos, Cáncer, DM2, uso previo de azoles, π: caspofungina: 1ª dosis 70 mg/d, continuar con 50 mg/d, Micafungina 100 mg/d, anidulafungina 1ª dosis 200mg, continuar con 100 mg/d. ρ: Transición a fluconazol, si no se trata de C. krusei, o C glabrata. Evitar en C parapsilosis. Dosis de Fluconazol: 1ª dosis 800 mg y después 400 mg/día		

RESISTENCIA A ANTIFUNGICOS

Factores de riesgo

La resistencia clínica se define habitualmente como la persistencia o la progresión de una infección a pesar del tratamiento apropiado; el éxito terapéutico no depende sólo de la susceptibilidad del organismo patógeno, sino también del sistema inmune del hospedero, la penetración del medicamento y el apego al tratamiento (Cuadro 5) (35).

Mecanismos

Cuadro 5. Factores que contribuyen a la resistencia al tratamiento antifúngico

Factores fúngicos	Factores propios del medicamento	Factores del hospedero
MIC inicial	Naturaleza fungistática	Estado inmunológico
Tipo celular	Dosis y frecuencia	Sitio de infección
Estabilidad genómica del la cepa	Cantidad	Gravedad de la infección
Tamaño del la población	Acumulación	Dispositivos/cuerpos extraños
Biofilms	Farmacocinética	Abscesos
	Interacciones	Falta de apego

A pesar de la definición previa, el concepto de resistencia es derivado de un fenómeno in vitro, que, teóricamente, se asocia con falla clínica.

Susceptibilidad de *Candida spp.* a antifúngicos

En décadas pasadas, muchos métodos de sensibilidad se han desarrollado, como el disco de difusión, E-test, métodos calorimétricos, y los de micro y macrodilución; estos 2 últimos son los métodos de referencia del CLSI (Clinical and Laboratory Standards), antes NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Los puntos de corte para 4 agentes antifúngicos sistémicos han sido desarrollados (5FC, fluconazol, itraconazol, voriconazol) considerando la relación con los MICs (Concentración Inhibitoria Mínima) para conocer los mecanismos de resistencia, los perfiles de distribución de MICs, farmacodinamia, farmacocinética y la relación entre la actividad in Vitro y el pronóstico clínico. Los puntos de corte no se han establecidos por CLSI (guías M27-A2) para equinocandinas y Anfotericina, en el caso de esta última, ha sido muy problemático debido a un rangos muy estrechos de MICs (1).

Basados en métodos como E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) en medio RPMI 1640 (Sigma, Saint Quentin, Fallavier, France) ha probado ser más sensible en la detección de resistencia a Anfotericina (1, 24). Estudios similares se han realizado para equinocandinas (en particular Caspofungina), con buenos resultados (37).

E-test (prueba E) consiste en el uso de una tira no porosa que contiene un gradiente continuo y predefinida de cierto antifúngico, que se coloca, preferentemente en agar RPMI al 2% de glucosa.

Actualmente la recomendación de realizar pruebas de susceptibilidad se recomienda cuando los aislados son *C glabrata* (o *C krusei*) y en los casos en que falla el tratamiento primario (24), ya que actualmente, la susceptibilidad de las especies de *Candida* a los antifúngicos actuales, es generalmente, predecible, cuando la especie particular es conocida (Cuadro 6). Sin embargo, la cepa no necesariamente sigue el patrón general.

Cuadro 6. Patrones generales de susceptibilidad

Especie	Fluconazol	Voriconazol	5FC	Anfotericina	Equinocandina
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S	S-R
<i>C glabrata</i>	S-DD-R	S-DD-R	S	S-I	S
<i>C krusei</i>	R	S	I-R	S-I	S

S: Susceptible

S-DD: Susceptible dependiente de dosis

I: Intermedio

R: Resistente

JUSTIFICACIÓN

La epidemiología de la candidiasis invasiva y candidemia ha sido muy estudiada en los EUA y en Europa, no así en Latinoamérica, donde son pocos los estudios que se han realizado.

En los últimos años se ha reportado un aumento en la incidencia de estas infecciones alrededor del mundo, sobretodo asociado a la especialización de la atención médica. Aunado a este cambio, también se ha observado mayor frecuencia de infecciones causadas por especies de *Candida no albicans* y mayor resistencia a antifúngicos.

Nuestro país, cuenta con pocos estudios sobre la incidencia y patrones de sensibilidad de las especies causantes de candidiasis invasiva y candidemia y en el INNSZ no se han realizado de este tipo.

Lo que demuestra la necesidad de una vigilancia continua para monitorear las tendencias en la incidencia, la distribución de especies y los perfiles de sensibilidad a los agentes antifúngicos.

OBJETIVOS

1. Describir la epidemiología de las IS causadas por *Candida* en el INNSZ, incluyendo tasas de IS causadas por *Candida* en pacientes hospitalizados, tanto en piso como en UCI
2. Identificar la distribución de especies observadas en los pacientes infectados y los grupos de alto riesgo
3. Producir Lineamientos locales en torno al diagnóstico y tratamiento de la candidemia.

METODOLOGIA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio observacional y prospectivo es parte de un estudio latinoamericano multicéntrico para el conocimiento de la epidemiología y de vigilancia de la resistencia a los antifúngicos, se incluyeron pacientes que ingresaron al INNSZ y al INCAN, tanto al área de hospitalización, hospitalización de urgencias y UCI, durante el periodo del 01 julio 2008 al 30 junio 2009.

2. POBLACIÓN Y SITIOS DE ESTUDIO

Todos los pacientes hospitalizados al INNSZ y al INCAN en el periodo descrito con hemocultivo positivo para *Candida* sp. EL INNSZ es una institución de tercer nivel con 167 camas censables, 28 camas en urgencias, 16 de UCI y 4 de cuidados intermedios y el INCAN es una institución de tercer nivel con 130 camas censables y 6 camas en la UCI.

a. OBTENCIÓN DE DATOS

Se obtuvieron hemocultivos a criterio del médico tratante sin interferencia de los investigadores. Se recopilaron los datos clínicos y epidemiológicos de manera prospectiva, en tiempo real, usando un formulario estandarizado de reporte de caso (ver anexos), en donde se apuntaron datos demográficos, factores de riesgo, especie de *Candida*, cuadro clínico y gravedad (Karnofsky y APACHE en anexo correspondiente), manejo antifúngico y susceptibilidad. Además, 30 días posteriores al episodio se registró el desenlace del paciente, ya fuera que se encontrara vivo o no, si había sido posible el alta o aún se encontraba hospitalizado.

3. MÉTODOS DE LABORATORIO

a. Procesamiento de muestras y cultivo

Al tener un hemocultivo positivo para levaduras, se cultivó en agar Sabouraud-glucosa (SDA) o SDA con cefoperazona (CFP), en el caso de *Candida spp*, durante 24-48 hrs, en incubadora de CO₂ a 35±2°C. Se realizó una tinción de Gram en todos los crecimientos en SDA, caracterizados por colonias húmedas, blancas, rosas, rojas, verdes, amarillas, etc. limitadas, secas o cremosas (morfología macroscópica), A partir de la tinción de Gram se definieron la morfología microscópica:

- Las estructuras asexuales, la forma y tamaño de las células, la presencia de reproducción bipolar por fisión, multipolar o unipolar, ausencia o presencia de artroconidios, basidioconidios, blastoconidio, endoconidios, hifas, pseudohifa.
- Las estructuras sexuales, ornamentos en la pared celular, número, forma y tamaño de ascosporas y basidiosporas.

(Ver Anexo de morfología microscópica de hongos levaduriformes).

b. Identificación de especies

Se empleó el método de tubo germinal, en 0.5 cc de plasma fresco humano, incubado a 37° C por 2 horas, para diferenciar *Candida albicans* de aquellas no albicans.

Posteriormente se sometieron las cepas a pruebas bioquímicas, con el método automático, Ybc-Vitek, bioMerieux, Lyon, Francia, usando tubos inoculados a una concentración de 2.0 de McFarland para posteriormente rellenar las tarjetas específicas, previamente incubadas a 30±2°C.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para calcular las tasas de incidencia, se recopiló el número de admisiones y paciente-días. Se calculó la tasa de incidencia como el número de candidemias por egresos y paciente-días.

Además, durante todo el periodo de vigilancia, se recopilaron los datos sobre el número de infecciones sanguíneas causadas por diferentes microorganismos (incluyendo bacterias y hongos) de todos los centros, con el objeto de estimar la carga relativa de candidemia como agente etiológico de las infecciones sanguíneas.

Se ingresaron los datos al Servidor SPSS Enterprise y un Generador de Ingreso de Datos SPSS (SPSS, Inc. Chicago, IL, EE. UU.) Se usó para los datos categóricos las pruebas Chi-cuadrada o exacta de Fisher, y en el caso de los datos cuantitativos, U Mann- Whitney, según fuera apropiado, una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

5. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El presente trabajo fue evaluado y aceptado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del INNSZ. Este estudio ha sido financiado en parte por Pfizer y Merck Sharp & Dohme, con los cuales no hay conflicto de intereses.

RESULTADOS

Incidencia

Durante el periodo de estudios (12 meses) se documentaron 36 episodios de candidemia, todos ellos estaban hospitalizados al momento de desarrollar del evento. De ellos, 22 pacientes (61%) ocurrieron en el INNSZ y 14 (39%) en el INCAN. La incidencia general estimada fue de 2.8x1000 egresos, en total 12, 624 egresos; en el INNSZ fue de 3.8x1000 egresos (con 5762 egresos totales) y en el INCAN 2x1000 egresos (con 6862 egresos).

Datos demográficos y clínicos

Entre las características demográficas, encontramos que la mayoría fueron mujeres [26 (72%)], esta proporción de género fue similar en ambos hospitales La mediana general de edad fue de 45.4 años, en el INNSZ se encontró una población más joven (42 vs 49.5 $p=0.327$); 19 personas tenían alguna neoplasia, 14 de las cuales, constituyeron la población del INCAN. Cuatro pacientes tuvieron antecedente de trasplante órgano sólido (todos renales, uno de ellos, en bloque: hígado-riñón), todos ellos provenientes del INNSZ.

Entre otras enfermedades se encontraron, cardiopatías, neumopatías, enfermedades neurológicas, diabetes, cirrosis hepática, enfermedades autoinmunes [11 (30.6%)], insuficiencia renal aguda (IRA) y crónica (IRC con o sin necesidad de diálisis crónica, 16 pacientes (44.4%), habían sido sometidos a algún procedimiento quirúrgico, en la mayoría de los casos, abdominal, en los 3 meses previos al evento de candidemia, 13 pacientes (36%), habían estado hospitalizados en los 3 meses previos a la presentación de la IS por alguna especie de Candida. Al comparar la frecuencia de co-morbilidades de los pacientes de ambas instituciones, sólo fue similar en el caso de IRA e IRC, el antecedente quirúrgico y las hospitalizaciones previas.

Tratamiento e intervenciones

Por otro lado, durante la hospitalización, y en particular los 14 días antes de la presentación de la candidemia, el 50% (N=18) de los pacientes se encontraban sometidos a ventilación mecánica invasiva, esta condición fue mas frecuente en el INNSZ [15 (68.2%) vs 3 (21.4) $p 0.006$], 9 (25%) bajo requerimientos de NPT (método mas utilizado en el INCAN) y 14 con NET (38.9%) usado prácticamente sólo en el INNSZ [12 vs 2 $p 0.033$].

Los pacientes que requirieron hemodiálisis de urgencia fueron 6 (16.6%), 5 de los cuales fueron pacientes en el INNSZ, 7 pacientes tuvieron NG (19.4%). El 69.4% de los casos, el paciente recibió más de 2 antibióticos y 47.2%, esteroides, días previos al episodio, los pacientes en el INCMNSZ fueron quienes recibieron más número de antibióticos (> de 2 antibióticos) y esteroides, (19 vs 5 p 0.01 y 14 vs 3 0.013 respectivamente).

Los pacientes en el INNSZ presentaron mayor frecuencia de sepsis grave (15 vs 2 p 0.002) y choque séptico (8 vs 2 p 0.25).

Escalas de gravedad

La mediana de Karnofsky fue de 40 y de APACHE de 19 puntos, siendo la manifestación más frecuente la fiebre (94.4%) y la menos frecuente las lesiones cutáneas, que se presentaron en 2 pacientes con NG.

En el caso del INNSZ la mediana de Karnofsky fue más baja que en el INCAN (30 vs 70 p=0.003), y en el caso del APACHE fue al contrario, el INCAN tuvo los pacientes con puntuación más baja (15.5 vs 23.5 p=0.027).

Los días de estancia hospitalaria, entre el ingreso del paciente a la presentación del episodio de candidemia tuvieron una mediana de 19 días, con mínimo 1 día y máximo de 149, entre institutos, la mediana varió ya que en el INNSZ la IS por candida se presentó más tardíamente (20 vs 16 p=0.12).

Hallazgos microbiológicos

En cuanto a la frecuencia de aislamientos, encontramos que *C. albicans* continua siendo la especie causante de enfermedad más frecuente [16 casos (44.4%)], sin embargo, cuando ponemos en una misma categoría a las especies no-*albicans*, estas en conjunto producen el resto de los episodios de candidemia [20 (55.6%)].

De las especies no-*albicans*, la más frecuente fue, *C. tropicalis* (12 casos) siendo la segunda causa de enfermedad en ambos Institutos.

Se realizó el análisis comparativo entre candida *albicans* y no *albicans* [y entre especies de candida no resistentes y potencialmente resistentes (*C. krusei*, *C. glabrata*)] para los factores de riesgo ya establecidos, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas.

Tratamiento

Desde la perspectiva del tratamiento, 27.8% (10 casos) de los pacientes recibieron un antifúngico previo (profiláctico o empírico), siendo el más frecuentemente usado, fluconazol.

Como tratamiento, una vez hecho el diagnóstico, se utilizó en 21 casos Anfotericina B (58.3%), el tiempo entre la sospecha diagnóstica y el inicio del manejo antifúngico, fue en promedio 2 días.

Tasa de mortalidad y factores asociados con muerte

La mortalidad general de nuestra población fue del 45.7%, es decir, 16 casos, y no hubo diferencia entre ambos institutos [10 (45.5%) vs 6 (42.8%) $p=0.96$].

Al analizar los probables factores asociados con mayor probabilidad de muerte, encontramos que los pacientes con IRC tienen 8.5 veces mayor riesgo (OR 8.5, IC 95% 1,19-75.9, $p=0.022$), mientras que haber estado con ventilación mecánica confiere un riesgo de 6.5 veces más (OR 6.5 IC 95% 1.2-38.1).

Los sujetos que desarrollaron sepsis grave y choque séptico se encontraron con mayor probabilidad de morir, [OR 4.7; IC 0.93-26.4, $p=0.028$ y OR 23; IC 95% 2.16-588, $p=0.002$], lo mismo se evidenció en pacientes que presentaron evidencia de enfermedad profunda (OR; 10.8 IC 95% 0.99-274 $p=0.032$).

Los pacientes que fallecieron fueron quienes tenían menor puntaje de Karnofsky [25 vs 60; $p=0.024$] y mayor de APACHE [24 vs 14, $p=0.001$].

DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes de este estudio multicéntrico mexicano son: a) una incidencia anual de 2.8 casos por 1000 egresos durante el lapso del estudio, tasa de incidencia más elevada que la observada en países europeos, EUA y Sudamérica, donde se han reportado tasas de incidencia que van desde 0.17 hasta 1.66 casos por 1000 admisiones (1, 7, 38); b) a diferencia de algunos estudios internacionales (3, 7, 11), en este estudio la infección diseminada por candida fue mas frecuente en mujeres; c) otras condiciones frecuentes entre los pacientes fueron: neutropenia, neoplasias hematológicas y sólidas, trasplantes (3 de riñón y 1 en bloque); cardiopatías, neumopatías, cirrosis hepática, insuficiencia renal aguda y crónica y antecedentes quirúrgicos d) los factores de riesgo de muerte, insuficiencia renal crónica, ventilación mecánica invasiva, una calificación baja de Karnofsky y un valor elevado en la escala de APACHE-II.

A diferencia de algunos estudios internacionales (3, 7, 11), en esta ocasión las mujeres fueron los casos mas frecuentes, aunque una asociación clara entre sexo y riesgo de infección fúngica por *Candida spp* no ha sido establecida.

La incidencia de candidemias ha aumentado en los hospitales de 3er nivel, nosotros documentamos una tasa de incidencia de 2.8 casos por 1000 egresos hospitalarios, los estudios realizados alrededor del mundo, en hospitales de 3er nivel, han mostrado tasas de incidencia de candidemia que varían, en algunos países europeos (1, 7, 11), con excepción de Dinamarca, se han reportado las cifras mas bajas de la literatura (junto a las de Canadá=2.8x100,000 ingresos hospitalarios), incluso mas bajas que las reportadas en EUA (10x100,000 ingresos hospitalarios) (1). Los factores asociados probablemente a estas tasas bajas de incidencia pueden ser asociados a la diferencia en las características demográficas y co-morbidas de cada región, como la edad, diferencias en la práctica médica, especialmente con lo que respecta al uso de catéteres y antibióticos de amplio espectro.

Son diferentes las diversas patologías asociadas como factores de riesgo para candidemia, entre ellas, neutropenia, IRC, CVC, trasplantes, pacientes críticamente enfermos etc, en este estudio se encontraron patologías similares asociadas a la presentación de la candidemia, tales como, neoplasias, sólidas y hematológicas, trasplantes, cardiopatías, IRC, IRA, antecedentes quirúrgicos abdominales, neutropenia

grave, siendo los mas frecuentes, los asociados a inmunosupresión, y los antecedentes quirúrgicos, lo que concuerda con lo reportado en la literatura (3, 5, 7, 15, 17), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las patologías de base con las diferentes especies infectantes.

En cuanto a los marcadores asociados a muerte o de "gravedad", encontramos que el 50% de los pacientes se encontraba con ventilación mecánica invasiva, particularmente en el INNSZ, donde se encontraron a los pacientes mas graves; estos porcentajes son similares a los reportados en estudios norteamericanos (10), con un porcentaje aproximado de 38%, incluso en un estudio de Brasil, llevado a cabo por Colombo, et al., y uno francés (3,7), este porcentaje, fue mayor al que nosotros hemos encontrado (60%), lo que habla del estado crítico de los pacientes que desarrollan la infección.

Los factores asociados con muerte, en este estudio fueron, los pacientes con IRC, el riesgo de muerte es 8 veces mayor, así como la presencia de ventilación mecánica, no hay estudios previos que tengan resultados similares. Así la mortalidad general en nuestra población fue de 45.7%, semejante a la reportada en otros estudios internacionales (1, 6, 7, 9, 10, 36).

Las escalas de gravedad son usadas en la evaluación de los pacientes críticamente enfermos, y en el caso de las candidemias, se han usado como factores pronósticos (2, 5). En este estudio encontramos la mediana para Karnofsky en 40 y de la escala de APACHE-II en 19 puntos.

Los pacientes que fallecieron fueron quienes tenían menor puntaje en la escala Karnofsky, y mayor de APACHE- II, en un estudio llevado por Bodey G, et al. encontraron que aquellos pacientes con escala de APACHE igual o mayor de 16 tenían peor pronóstico (1, 14, 17), en otros estudios no se ha marcado un punto de corte, sin embargo, es evidente que los pacientes que sobrevivieron a la infección tuvieron un score APACHE menor (3, 7).

Los sujetos que desarrollaron evidencia de infección profunda, sepsis grave y choque séptico además de aquellos bajo ventilación mecánica invasiva, tuvieron la mayor probabilidad de morir, estos pacientes fueron mayoría en el INNSZ, lo que refuerza la teoría de que los pacientes graves son quienes tienen mayor probabilidad de muerte.

La NPT ha sido asociada clásicamente al riesgo de candidemia (2), en este trabajo la frecuencia en que se usó NPT fue del 25%, similar a lo reportado en algunos estudios (3, 7, 10), pero fue más frecuente el uso de NET (38.8%), de cualquier manera, ninguno de los dos se asoció con mayor probabilidad de muerte o de preferencia por alguna especie de *Candida* (11, 17).

El 69.4% de los casos, el paciente recibió más de 2 antibióticos y 47.2%, esteroides, días previos al episodio, en el INCMNSZ, esta tendencia fue más importante; el uso de esteroides se ha estudiado como factor de riesgo para candidemia en pacientes con neoplasias hematológicas (39), lo que agrega un factor de riesgo mayor en la presentación de las candidiasis invasivas junto a la neutropenia concomitante de estos pacientes, en el momento de la enfermedad.

Varios reportes de la literatura reciente indican que el riesgo de presentar candidemia aumenta conforme es más prolongada la estancia hospitalaria, sobre todo posterior a 8 días de EIH en UCI (5, 9, 11), la mediana de EIH en este estudio fue de 19 días, lo que permite formular 2 probabilidades, por una parte, la misma gravedad de los pacientes puede hacer que la estancia sea prolongada, por otro lado, el hecho que la candidemia se desarrolle más tardíamente que lo reportado en la literatura, podría ser una ventaja, al tomarlo en cuenta en el momento de planificar el manejo del paciente.

En cuanto a la frecuencia de aislamientos, encontramos que *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuente causante de enfermedad, pero, cuando ponemos en una misma categoría a las especies no *albicans*, en conjunto producen el resto de los episodios de candidemia. Esto tiene correlación con estudios internacionales donde la proporción de *C. No albicans* es mayor (1, 7, 10, 11). De las especies no *albicans*, la más frecuente fue, *C. tropicalis* (12 casos) siendo la segunda causa de enfermedad en ambos Institutos, el aumento en la frecuencia de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, está bien establecida, en el caso de *C. tropicales*, es el segundo agente en importancia en LA, compitiendo con *C. parapsilosis*, (1, 7) se ha visto principalmente en pacientes con neoplasias hematológica, neutropenia y mucositis, *C. tropicales* es menos frecuente en países europeos y en EUA, donde la segunda causa es *C. glabrata* (1, 9, 14, 17). *C. tropicalis* fue asociada a mayor mortalidad en algunos estudios (1,7).

Se realizó el análisis comparativo entre candida albicans y no albicans [y entre especies de candida No resistentes y potencialmente resistentes (C krusei, C glabrata) para los factores de riesgo para desarrollo de infección y de muerte, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas.

El 27.8% de los pacientes recibieron un antifúngico previo ya fuera, profiláctico o empírico, el mas frecuentemente usado fue fluconazol. Se han usado varios criterios para iniciar el manejo profiláctico, como por ejemplo, la estancia en UCI mayor a 72 hrs, uso de antibióticos de amplio espectro o CVC, así como VMI por lo menos 48 hrs, uso de hemodiálisis, pancreatitis, uso de esteroides sistémicos, NPT, agentes inmunosupresores, estas características estan presentes en, por lo menos, el 50% de los pacientes presentados, en algunos estudios se ha demostrado que la administración de antifúngico profiláctico ha sido costo-efectivo (40), estudios mas extensos serían requeridos para valorar este aspecto.

En cuanto al tratamiento, el antifúngico mas frecuentemente usado fue Anfotericina, seguido por fluconazol y en tercer lugar caspofungina, según las recomendaciones actuales apoyan el uso preferente de equinocandinas, en CIn, y el uso de fluconazol en pacientes, estables no neutropénicos y sin factores de riesgo para especies no albicans, por otro lado, se recomienda reservar el uso de anfotericina en casos menos frecuentes de candidiasis invasiva, como candidiasis diseminada crónica, osteomielitis, o enfermedad en el SNC, así como cuando no existe otro recurso farmacológico (24).

Se ha demostrado que un retraso en el inicio del tratamiento antifúngico en pacientes con candidemia tiene un impacto sobre la mortalidad. En un estudio de Garey, et al. cuando se inició el tratamiento durante las primeras 24 hrs, posteriores a la toma del cultivo (cuando se sospecha de enfermedad), la mortalidad fue entre 20 y 25%, si se inició después de 24 hrs hasta 48 hrs, la mortalidad estuvo entre 35 y 40%, pero si se iniciaba después de 48 hrs, la mortalidad superó el 40% (36), en este análisis, el tiempo entre la sospecha diagnóstica y el inicio del manejo antifúngico, fue en promedio 2 días, sin representar una diferencia en el desenlace final, lo que podría hablar de que a pesar del inicio temprano del tratamiento, ciertamente, la gravedad es lo que determina la mortalidad.

CONCLUSIONES

La tasa de incidencia en este estudio mexicano resultó más elevada que en otros países.

Los marcadores de gravedad y muerte fueron: VMI, > Puntaje de APACHE y menor de Karnofsky, choque séptico, uso de mayor cantidad de antibióticos e inmunosupresores.

El tratamiento se inicia a tiempo en la mayoría de los casos, lo que parece, hace que la mortalidad no aumente, por esta causa, sino por razones debidas a la gravedad del paciente.

Se requiere de estudios de mayor extensión y participación interinstitucional para comprender mejor el comportamiento de esta infección en México.

ANEXOS

CUADRO 7 Datos demográficos, co-morbilidades generales y por instituto de salud

Variable	N=36 N= (%)	INNSZ N= 22 (%)	INCAN N=14 (%)	P
Género (mujer)	26 (72.2)	16 (72.2)	10 (71.4)	1
Edad	45.5 (18-76)*	42 (18-76) *	49.5 (19-75) *	0.327
Cáncer	19 (52.8)	5 (22.7)	14 (100)	<0.0001
Hematológico	8 (42.1)			
Sólido	11 (57.8)			
Trasplante	4 (11.1)	4 (18.2)	0	0.14
Cardiopatía	11 (30.6)	7 (31.8)	4 (28.6)	1
Neumopatía	6 (16.7)	6 (27.3)	0	0.06
Hepatopatía crónica	6 (16.7)	6 (27.3)	0	0.06
Diabetes	5 (13.9)	2 (9.1)	3 (21.4)	0.35
Insuficiencia renal aguda (<3meses)	19 (52.8)	12 (54.5)	7 (50)	0.79
Insuficiencia renal crónica	10 (27.8)	6 (27.3)	4 (28.6)	1
Diálisis	4 (40)	3 (50)	1 (25)	
Enfermedad autoinmune	11 (30.6)	10 (45.5)	1 (7.1)	0.025
Enfermedad neurológica	7 (19.4)	6 (27.3)	1 (7.1)	0.2
Cirugía	16 (44.4)	10 (45.5)	6 (42.9)	0.87
Cirugía (>1 episodio en <3 meses)	9 (25)	7 (31.8)	2 (14.3)	0.43
Admisión previa (<3 meses)	13 (36)	7 (31.8)	6 (42.9)	0.5

* Valor máximo y mínimo

CUADRO 8 Información general y por institutos sobre la hospitalización

Variable	N=36	INNSZ	INCAN	P
	N= (%)	N= 22 (%)	N=14 (%)	
Ventilación mecánica invasiva	18 (50%)	15 (68.2)	3 (21.4)	0.006
Nutrición parenteral	9 (25)	4 (18.2)	5 (35.7)	0.26
Nutrición enteral	14 (38.9)	12	2	0.033
Requerimientos Dialíticos	6 (16.7)	5 (22.7)	1 (7.1)	0.37
Hemodiálisis	5 (83)			
Neutropenia grave y fiebre	7 (19.4)	2 (9.1)	5 (35.7)	0.84
Uso de >2 antibióticos	25 (69.4)	19 (86.4)	6 (42.9)	0.01
Uso de esteroides	17 (47.2)	14 (63.6)	3 (21.4)	0.013
Uso de otros inmunosupresores	2 (5.6)	2 (9.1)	0	0.5
Recibió quimioterapia (14 días antes de la candidemia)	8 (22.2)	4 (18.2)	4 (28.6)	0.68

CUADRO 9 Características clínicas del episodio de candidemia

Variable	Frecuencia	INNSZ	INCAN	P
	N=36 (%)	N= 22 (%)	N=14 (%)	
Karnofsky	40 (10-80) *	30 (10-70) *	70 (20-80) *	0.003
APACHE	19 (3-32) *	23.5 (3-32)*	15.5 (8-32)*	0.027
Fiebre	34 (94.4)	21(95.5)	13 (92.9)	1
Hipotensión	14 (38.9)	12 (54.5)	2 (14.3)	0.03
Hipotermia	5 (13.9)	4	1	0.6
Sepsis	28 (77.8)	20 (90.9)	8 (57.1)	0.036
Sepsis grave	17 (47.2)	15 (68.2)	2 (14.3)	0.002
Choque séptico	10 (27.7)	8 (36.4)	2 (14.3)	0.25
Lesiones cutáneas	2 (5.6)	1 (4.5)	1 (7.1)	1
Evidencia de infección profunda	7 (19.4)	5 (22.7)	2 (14.3)	0.68
Días de estancia hospitalaria hasta el dx de candidemia	19 (1-149)	20 (1-149)	16 (2-45)	0.127

TABLA 10 Diferencias entre especies

Variable	INNSZ N= 22 (%)	INCAN N=14 (%)	P
Candida albicans	9 (40.9)	7 (50)	0.59
Candida No albicans	13 (59.1)	7 (50)	

TABLA 11 Uso de antifúngicos

Variable	INNSZ N= 22 (%)	INCAN N=14 (%)	P
Uso de antifúngico previo al episodio de candidemia	9 (40.9)	1 (7.1)	0.054
Antifúngico usado en el tratamiento			
Anfotericina	15 (68.2)	6 (42.9)	
Fluconazol	0	5 (35.7)	
Caspofungina	6 (27.3)	0	
Tx combinado	1 (4.5)	0	
Duración del tratamiento (días) ***	13 (0-55)	3 (0-22)	0.003
Días entre el Dx y el inicio del tx	2 (0-8)	1 (0-8)	0.861

* Valor máximo y mínimo

*** En el caso de la duración del tratamiento, no se tiene la información del INCAN, ya que por lo menos pacientes, pidieron su alta voluntaria y no siguieron el tratamiento o murieron a las pocas horas de haber solicitado el alta hospitalaria, lo que no permite valorar adecuadamente el tiempo de tratamiento (tx).

TABLA 12 Descripción de las características demográficas y co-morbilidades, como factores de riesgo de muerte.

Variable	MUERTO N=16 (%)	VIVO N=19 (%)	P	OR	IC 95%
Género (Mujer)	10 (62)	15 (78.9)	0.45	0.44	0.08-2.47
Edad	36 (18-76)	49(18-75)	0.54		
Cáncer	8 (50)	10 (52.6)	0.87	0.9	0.19-4.1
Trasplante	4	0	0.35	7.69	0.71-195
Cardiopatía	7 (43.8)	3 (15.8)	0.13	4.1	0.69-27.5
Neumopatía	5 (31.3)	1	0.073	8.1	0.73-211
Hepatopatía crónica	3 (50)	3 (50)	1	1.23	0.16-9.62
Diabetes	2 (50)	2 (50)	1	1.21	0.10-14.4
Insuficiencia renal aguda (<3meses)	11 (68.8)	8 (42.1)	0.11	3.0	0.61-15.7
Insuficiencia renal crónica	8 (50)	2 (10.5)	0.022	8.5	1.19-75.9
Diálisis	3 (18.8)	1 (5.3)	0.31	4.5	0.32-116
Enfermedad autoinmune	6 (37.5)	5 (26.3)	0.47	1.68	0.32-9
Enfermedad neurológica	4 (25)	3 (15.7)	0.67	1.78	0.26-12.8
Cirugía	5 (31.3)	10 (52.6)	0.2	0.41	0.08-2
Cirugía (>1 episodio en <3 meses)	3 (18.8)	5 (26.3)	0.7	0.65	0.1-4.11
Admisión previa (<3 meses)	3 (18.8)	10 (52.6)	0.039	0.21	0.03-1.19

TABLA 13 Descripción de las características de manejo durante la hospitalización como factores de riesgo de muerte.

Variable	MUERTO N=16 (%)	VIVO N=19 (%)	P	OR	IC 95%
Ventilación mecánica invasiva	12 (75)	6 (31.6)	0.01	6.5	1.2-38.18
Nutrición parenteral	3 (18.8)	5 (26.3)	0.7	0.65	0.1-4.1
Nutrición enteral	8 (50%)	6 (31.6)	0.26	2.1	0.45-10.8
Requerimientos Dialíticos	4 (25)	2 (10.5)	0.37	2.83	0.35-27.1
Neutropenia grave y fiebre	5 (31.3)	2 (10.5)	0.2	3.86	0.51-35.7
Uso de >2 antibióticos	13 (81.3)	11 (57.9)	0.16	3.15	0.54-20
Uso de esteroides	11 (68.8)	6 (31.6)	0.028	4.7	0.93-26.47
Uso de otros inmunosupresores	2 (12.5)	0	0.2	0.42	0.285-0.631
Recibió quimioterapia (14 días antes de la candidemia)	6 (37.5)	2 (10.5)	0.1	5.1	0.7-45.9

TABLA 14 Escalas de gravedad, características clínicas y factores de riesgo de muerte

Variable	MUERTO N=16 (%)	VIVO N=19 (%)	P	OR	IC 95%
Karnofsky	25 (80-10)	60(20-80)	0.024		
APACHE	24 (12-32)	14(3-25)	0.001		
Fiebre	16 (100)	17 (89.5)	0.48	1.9	1.39-2.7
Hipotensión	8 (50)	6 (31.6)	0.26	2.17	0.45-10.8
Hipotermia	3 (18.8)	2 (10.5)	0.64	1.96	0.22-20.2
Sepsis	15 (93.8)	12 (63.2)	0.047	0.18	0.01-1.87
Sepsis grave	11 (68.8)	6 (31.6)	0.028	4.7	0.93-26.4
Choque séptico	9 (56.3)	1 (5.3)	0.002	23.1	2.16-588
Lesiones cutáneas	1 (6.3)	1 (5.3)	1	1.2	0-48
Evidencia de infección profunda	6 (37.5)	1 (5.3)	0.032	10.8	0.99-274
Días de estancia IH antes del Dx de candidemia	28.7 ±35.1	20.4±20	0.38		

TABLA 15. Características microbiológicas como factores de riesgo de muerte.

Variable	MUERTO N=16 (%)	VIVO N=19 (%)	P	OR	IC 95%
Candida albicans	5 (31.3)	10 (52.6)	0.2	2.44	0.5-12
Candida No albicans	11 (68.8)	9 (47.4)			
Bacteremia previa o asociada	6 (37.5)	5 (26.3)	0.47	1.68	0.32-9

TABLA 16 Análisis del tratamiento y riesgo de muerte

Variable	MUERTO N=16 (%)	VIVO N=19 (%)	P	OR	IC 95%
Uso de antifúngico previo al episodio de candidemia	6 (37.5)	4 (21.1)	0.45	2.25	0.41-13
Duración del tratamiento (días) ***	7.2±6.2	13.3±12.4	0.092		
Días entre el Dx y el inicio del tx	2±2	2±2	0.85		

*** En el caso de la duración del tratamiento, no se tiene la información del INCAN, ya que por lo menos pacientes, pidieron su alta voluntaria y no siguieron el tratamiento o murieron a las pocas horas o días de haber solicitado el alta hospitalaria, lo que no permite valorar adecuadamente el tiempo de tratamiento y por lo tanto la respuesta a este, por lo que no se puede asociar el tiempo de duración del tratamiento ((tx)) con la mortalidad.

Instrumento de recolección de datos

PROYECTO LATINOAMERICANO DE VIGILANCIA DE CANDIDEMIA FORMULARIO DE REPORTE DE CASO

INSTRUCCIONES PARA EL LLENADO DEL FRC:

- Conserve una copia impresa del FRC para consultas.
- Use el mouse para navegar a través del FRC como en cualquier página web.
- Use puntos “.” para los decimales (no use coma “,”).
- La fecha debe ingresarse en el formato dd.mm.aaaa (p. ej. mayo 13, 2008 debe ser 13.05.2008).
- Al final del FRC debe hacer clic en el mouse en “Enviar Respuestas”. Aparecerá una nueva página con el mensaje “Se envió sus respuestas satisfactoriamente”. Si esta página no aparece, regrese a la página previa, revise si se eliminó algún campo y repita el procedimiento.
- Después de que haya enviado las respuestas no puede cambiar los datos. Si hay algún error en los datos envíe un correo electrónico al Dr. Marcio Nucci (mnucci@hucff.ufrj.br), detallando la información equivocada y la correcta.
- El programa no permite que grabe los datos ya insertados y los envíe después. Por lo tanto, necesita tener el tiempo suficiente para llenar todo el FRC y enviarlo de inmediato.
- Si tiene cualquier duda, comuníquese con el Dr. Marcio Nucci (mnucci@hucff.ufrj.br)

1) INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA

Número del paciente _____

Hospital _____

Inserte números solamente
(p. ej. 03-0022-1 debe ser
0300221)

País _____

Sexo

Edad _____ (años) Edad _____ (meses) Edad _____ (días)

Masculino

Femenino

Cobertura médica

Privada

Pública

Se desconoce

Raza

Blanca

India

Negra

Otra

Mulata

Se desconoce

Asiática

2) INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA

Fecha de aislamiento de *Candida* _____
(dd.mm.aaaa)

Especies identificadas en el centro (Si
no hay identificadas marque "sp.")

albicans

guilliermondii

Otra _____

glabrata

sp

tropicalis

krusei

lusitaniae

pelliculosa

parapsilosis

famata

Origen de la muestra de sangre

Vena periférica

Catéter

Ambos

Se desconoce

Hasta 14 días ANTES del aislamiento de *Candida*, tuvo el paciente

Bacteriemia

No

Se desconoce

Si el paciente tuvo bacteriemia, ésta ocurrió

El mismo día de ocurrencia de la candidemia

Antes de la candidemia

Si el paciente tuvo bacteriemia, informe

Microorganismo (s) (todos los que apliquen)

S. aureus

Anaerobio

Estafilococo coagulasa negativa

Enterococcus sp.

Otro Gram-positivo

E. coli

P. aeruginosa

Klebsiella sp.

Otro Gram-negativo

En los 30 días DESPUÉS del aislamiento de *Candida*, se obtuvo otros hemocultivos del paciente

No

Sí

¿Otro hemocultivo positivo para *Candida*?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> <i>guilliermondii</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>albicans</i> | <input type="checkbox"/> sp |
| <input type="checkbox"/> <i>glabrata</i> | <input type="checkbox"/> <i>krusei</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>tropicalis</i> | <input type="checkbox"/> <i>pelliculosa</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>lusitaniae</i> | <input type="checkbox"/> <i>famata</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>parapsilosis</i> | |

Fecha del 2º HC positivo para *Candida*

dd.mm.aaaa

¿Tercer HC positivo para *Candida*?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> <i>guilliermondii</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>albicans</i> | <input type="checkbox"/> sp |
| <input type="checkbox"/> <i>glabrata</i> | <input type="checkbox"/> <i>krusei</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>tropicalis</i> | <input type="checkbox"/> <i>pelliculosa</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>lusitaniae</i> | <input type="checkbox"/> <i>famata</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>parapsilosis</i> | |

Fecha del 3er. HC positivo para *Candida*

dd.mm.aaaa

Cuarto HC positivo para *Candida*

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> <i>guilliermondii</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>albicans</i> | <input type="checkbox"/> sp |
| <input type="checkbox"/> <i>glabrata</i> | <input type="checkbox"/> <i>krusei</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>tropicalis</i> | <input type="checkbox"/> <i>pelliculosa</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>lusitaniae</i> | <input type="checkbox"/> <i>famata</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>parapsilosis</i> | |

Fecha del 4to. HC positivo para *Candida*

dd.mm.aaaa

3) INFORMACIÓN SOBRE LA HOSPITALIZACIÓN

Cuando se obtuvo el cultivo (+) para *Candida*, estuvo el paciente hospitalizado?

- No
 Sí
 Se desconoce

Fecha de admisión

dd.mm.aaaa

Si fue ambulatorio

- Clínica de día
 Clínica de VIH
 Diálisis
 Emergencia

Sala

- Médica
 Quirúrgica
 Pediátrica
 Ginecología / Obstetricia
 Unidad de cuidado intensivo (UCI)
 Emergencia
 Otra _____

Si el paciente estuvo en la UCI, marque el tipo de UCI

- Cardíaca
- Médica
- Quirúrgica
- General
- Neonatal
- Pediátrica

48 h ANTES del aislamiento de *Candida*, estuvo el paciente en una sala diferente

- No
- Médica
- Quirúrgica
- Pediátrica
- Ginecología / Obstetricia
- UCI
- Emergencia

Si la otra sala fue una UCI, marque qué UCI 48 horas antes

- Cardíaca
- Médica
- Quirúrgica
- General
- Neonatal
- Pediátrica
- Se desconoce

En las 72 horas ANTES, ¿fue transferido el paciente de otro hospital?

- No
- Sí
- Se desconoce

4) HISTORIA MÉDICA PASADA (en los 3 meses PREVIOS a la ocurrencia de la candidemia)

Cáncer

- No
- Hematológico
- Tumor sólido
- Se desconoce

Transplante

- No
- Riñón
- Corazón
- Pulmón
- Hígado
- Páncreas
- Médula ósea, auto
- Médula ósea, alo
- Otro

Otro transplante

Si hubo transplante de médula ósea, EICH

- Sin EICH
- Se desconoce
- Aguda, grado I
- Aguda, grado II
- Aguda, grado III
- Aguda, grado IV
- Aguda, grado desconocido
- Crónico, limitada
- Crónico, extenso

VIH

- No
- Sí
- Se desconoce

SIDA

- No
- Sí
- Se desconoce

Enfermedad cardíaca

- No
- Sí
- Se desconoce

Enfermedad pulmonar

- No
- Sí
- Se desconoce

Enfermedad hepática

- No
- Sí
- Se desconoce

Cirrosis

- Sin enfermedad hepática
- No
- Sí
- Se desconoce

Diabetes

- No
- Sí
- Se desconoce

Uso de insulina

- Sin diabetes
- No
- Sí
- Se desconoce

Insuficiencia renal

- No
- Sí
- Se desconoce

Insuficiencia renal crónica

- Sin insuficiencia renal
- No
- Sí
- Se desconoce

Diálisis crónica

- No
- Sí
- Se desconoce

Enfermedad autoinmune

- No
- Sí
- Se desconoce

Enfermedad neurológica

- No
- Sí
- Se desconoce

Cirugía

- No
 Abdominal
 Cardíaca/torácica
 Genitourinaria
 Cardíaca
 Ginecológica
- Neurológica
 Ortopédica
 Trauma
 Vascular
 Se desconoce

**Si el paciente fue sometido a más de 1
cirugía en los 3 meses ANTES, marque
Cirugía 2**

- No
 Abdominal
 Genitourinaria
 Ginecológica
- Neurológica
 Ortopédica
 Vascular
 Se desconoce

Quemadura % superficie corporal

- No
 Sí
 Se desconoce
- _____

Mucositis

- No
 Sí
 Se desconoce

Neutropenia (RAN <500)

- No
 Sí
 Se desconoce

Admisión previa

- No
 Sí
 Se desconoce

5) CANDIDEMIA NEONATAL**Neonato**

- No
 Sí
 Se desconoce

Tipo de parto

- No recién nacido
 Vaginal
 Cesárea
 Se desconoce

Edad gestacional

Peso de nacimiento

6) INFORMACIÓN CLÍNICA – PARA LA FECHA DE OCURRENCIA DE LA CANDIDEMIA

(Informe si el paciente presentó algunos de estos factores en las 72 horas que precedieron a la Ocurrencia de la candidemia).

Ventilación mecánica

- No
 Sí
 Se desconoce

Nutrición parenteral total

- No
 Sí
 Se desconoce

Diálisis

- No
 Hemodiálisis
 Peritoneal
 Se desconoce

Neutropenia (<500/mm³)

- No
 Sí
 Se desconoce

Neutropenia severa (<100/mm³)

- No
 Sí
 Se desconoce

¿Presentó el paciente alguna de estas características en las 48 horas antes y después de la fecha de ocurrencia de la candidemia? (marque todas las que apliquen)

- Fiebre
- Hipotensión
- Hipotermia
- Sepsis
- Sepsis severa
- Lesiones cutáneas consistentes con un diagnóstico de candidiasis invasora

8) HISTORIA DE MEDICACIÓN (marque todas las que apliquen)

En los 14 días ANTES de la ocurrencia de la candidemia, recibió el paciente:

Antibióticos

- No
- 1 a 2
- 3 a 4
- 5 a 6
- >6
- Se desconoce

Corticosteroides

- No
- Sí
- Se desconoce

Otro fármaco inmunosupresor

- No
- Sí
- Se desconoce

Dosis acumulada de corticosteroides en los 14 días antes de la ocurrencia de la candidemia
_____ (equivalente a prednisona)

Quimioterapia para cáncer

- No
- Sí
- Se desconoce

Fármaco antirretroviral

- No
- Sí
- Se desconoce

Bloqueador H2

- No
- Sí
- Se desconoce

Antifúngico sistémico

- No
- Sí
- Se desconoce

Razón para el uso de antifúngico antes de la candidemia

- Ningún antifúngico
- Profiláctico, empírico o preventivo
- Tratamiento de otra infección fúngica
- Se desconoce

Si el paciente estuvo recibiendo un antifúngico sistémico, marque ¿qué agente antifúngico? (marque todas las que apliquen)

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Ningún antifúngico | <input type="checkbox"/> Itraconazol | <input type="checkbox"/> Anidulafungina |
| <input type="checkbox"/> Anfotericina B deoxicolato | <input type="checkbox"/> Voriconazol | <input type="checkbox"/> Fármaco en ciego |
| <input type="checkbox"/> Ambisome | <input type="checkbox"/> Posaconazol | <input type="checkbox"/> Otro |
| <input type="checkbox"/> Abelcet | <input type="checkbox"/> Caspofungina | <input type="checkbox"/> Se desconoce |
| <input type="checkbox"/> Anfocil | <input type="checkbox"/> 5 FC | |
| <input type="checkbox"/> Fluconazol | <input type="checkbox"/> Micafungina | |

HASTA 30 DÍAS DESPUÉS DE LA FECHA DE OCURRENCIA DE LA CANDIDEMIA, RECIBIÓ EL PACIENTE ALGÚN TRATAMIENTO

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Itraconazol | <input type="checkbox"/> Anidulafungina |
| <input type="checkbox"/> Anfotericina B deoxicolato | <input type="checkbox"/> Voriconazol | <input type="checkbox"/> Isavuconazol |
| <input type="checkbox"/> Ambisome | <input type="checkbox"/> Posaconazol | <input type="checkbox"/> Fármaco en ciego en un estudio |
| <input type="checkbox"/> Abelcet | <input type="checkbox"/> Caspofungina | <input type="checkbox"/> Terapia de combinación |
| <input type="checkbox"/> Anfocil | <input type="checkbox"/> 5 FC | <input type="checkbox"/> Otro _____ |
| <input type="checkbox"/> Fluconazol | <input type="checkbox"/> Micafungina | <input type="checkbox"/> Se desconoce |

Si el paciente recibió terapia combinada, escriba qué combinación

Fecha de la 1ra. dosis de este agente antifúngico para el tratamiento de la candidemia

dd.mm.aaaa

Si el paciente recibió anfotericina B deoxicolato, escriba la dosis diaria de anfotericina B _____ mg/kg/d

Si el paciente recibió una preparación lipídica de anfotericina B, escriba la dosis diaria de anfotericina B en complejo lipídico _____ mg/kg/d

Si el paciente recibió fluconazol, escriba la dosis diaria de fluconazol _____ mg/d o _____ mg/kg/d

¿Se modificó el tratamiento antifúngico?

- No
- Sí, se cambió el fármaco
- Sí, se añadió otro fármaco

Si se modificó el régimen antifúngico, informe la razón de la modificación

- No se cambió
- Falta de respuesta al tratamiento
- Terapia de “de-escalación”
- Toxicidad hepática
- Toxicidad renal
- Otra toxicidad
- Otra razón Escriba qué **otra razón** _____

Marque cuál fue el agente usado en el segundo régimen de tratamiento

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> No se cambió | <input type="checkbox"/> Itraconazol | <input type="checkbox"/> Anidulafungina |
| <input type="checkbox"/> Anfotericina B deoxicolato | <input type="checkbox"/> Voriconazol | <input type="checkbox"/> Isavuconazol |
| <input type="checkbox"/> Ambisome | <input type="checkbox"/> Posaconazol | <input type="checkbox"/> Fármaco en ciego en un estudio |
| <input type="checkbox"/> Abelcet | <input type="checkbox"/> Caspofungina | <input type="checkbox"/> Terapia de combinación |
| <input type="checkbox"/> Anfocil | <input type="checkbox"/> 5 FC | <input type="checkbox"/> Otro _____ |
| <input type="checkbox"/> Fluconazol | <input type="checkbox"/> Micafungina | <input type="checkbox"/> Se desconoce |

Indique cuál fue el régimen de la terapia de combinación _____

Fecha de la primera dosis del tratamiento 2

dd.mm.aaaa

Fecha de la última dosis del tratamiento 2

dd.mm.aaaa

Escriba la fecha de la ÚLTIMA dosis de CUALQUIER agente antifúngico usado para el tratamiento de la candidemia

dd.mm.aaaa

¿Recibió cirugía el paciente como terapia complementaria para candidemia?

- No
- Sí
- Se desconoce

9) INFORMACIÓN DEL RESULTADO Hasta 30 días después de la ocurrencia de la candidemia:

Hubo alguna evidencia de infección profunda?

- No
- Sí
- Se desconoce

Si hubo signos de infección profunda, marque el(los) sitio(s) (todas las que apliquen) (observe cuidadosamente los criterios para compromiso orgánico en el diccionario de términos)

- Piel
- Riñones
- Hígado
- Bazo
- Ojo (endoftalmía)
- Hueso
- Corazón (endocarditis)
- Pulmón
- Peritoneo
- Otro

Escriba qué “Otros sitios” _____

Hasta 30 días después de la ocurrencia de la candidemia, ¿cuál fue el resultado?

- Vivo
- Muerto

Si el paciente estuvo vivo en el día 30 después de la ocurrencia de la candidemia, ¿se dio de alta al paciente de la UCI?

- Sí
- No
- El paciente no estuvo en la UCI

Se le dio de alta del hospital?

- Sí
- No

Fecha del ultimo seguimiento. Marque la fecha del último día del seguimiento, si el paciente sobrevivió. **Marque la fecha del deceso,** si el paciente murió hasta 30 días después de la ocurrencia de la candidemia. Si el paciente fue dado de alta o enviado a otro hospital antes del día 30 y no hubo información sobre el resultado en el día 30 de candidemia, marque la fecha del último control al cual tuvo acceso

 dd.mm.aaaa

Nombre del investigador que llenó este FRC _____

The Karnofsky Performance Scale Index allows patients to be classified as to their functional impairment. This can be used to compare effectiveness of different therapies and to assess the prognosis in individual patients. The lower the Karnofsky score, the worse the survival for most serious illnesses.

KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS SCALE DEFINITIONS RATING (%) CRITERIA

Able to carry on normal activity and to work; no special care needed.	100	Normal no complaints; no evidence of disease.
	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed.	70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs.
	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly.	40	Disabled; requires special care and assistance.
	30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent.
	20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary.
	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead

References:

Crooks, V, Waller S, et al. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol.* 1991; 46: M139-M144.

de Haan R, Aaronson A, et al. Measuring quality of life in stroke. *Stroke.* 1993; 24:320-327.

Hollen PJ, Gralla RJ, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. *Cancer.* 1994; 73: 2087-2098.

O'Toole DM, Golden AM. Evaluating cancer patients for rehabilitation potential. *West J Med.* 1991; 155:384-387.

Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Press. 1993;109.

Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology.* 1984; 2:187-193.

Apéndice I: Sistema de valoración de la gravedad APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)									
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
				Enfermedad crónica:					
				Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

* Creatinina: Doble puntuación si FRA

REFERENCIAS

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63.
2. Ostrosky L, Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34(3):857-63
3. Leroy O, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612-18.
4. Pappas P. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:485-506
5. Lipsett P. Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med* 2006;34(9):S215-24
6. González G, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, México, to seven antifungal agents: Results of a 3-year (2004-2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008;46(9):2902-2905
7. Colombo A, et al. Prospective Observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: Incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:570-6
8. Wenzel R, Gennings C. Bloods Infections due to *Candida* species in the intensive care unit: Identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *CID* 2005;41:S389-93
9. Shorr A, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia. *Crit Care Med* 2007;35(4):1077-83
10. Horn D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *CID* 2009;48:1695-703
11. Chow J, et al. Factors associated with Candidemia caused by non-*albicans* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *CID* 2008;46:1206-13
12. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: Skin or gut?. *Clin Infect Dis* 2001;33:1959-66.

13. Kojic E, Darouiche R. Candida infection of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(2):255-267
14. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:377-384.
15. Nucci M, Colombo A. Candida resistance in neutropenic patients. *BJID* 2002;6(3):124-128
16. Launay O, et al. Candidemia: a nosocomial complication in adults with late stage AIDS. *CID* 1998;26:1134-41
17. Bodey GP, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients cancer. *Am J Med* 2002; 112:380-385.
18. Segal BH, Walsh TJ. Opportunistic fungal infections In: Cohen & Powderly: Infectious Diseases. 2ed. Edinburgh. Elsevier; 2004.
19. León C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009;37: 1624-33
20. Kojic EM, Darouiche R. Candida Infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(2):255-267
21. Almirante B, et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2006; 44(5):1681-5
22. Edwards JE. *Candida* Species In: Mandell, Bennett & Dolin: Principles and practice of infectious diseases, 6ed. Philadelphia. Elsevier; 2005
23. Masuoka J. Surface glycans of *Candida albicans* and other pathogenic fungi: physiological roles, clinical uses, and experimental challenges. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(2):281-310
24. Pappas, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America. *CID* 2009;48:503-35
25. Zarrin M. Invasive candidiasis; a review article. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2009;2(1):1-6

26. Hay RJ. Deep fungal infections. In: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7 ed. McGraw-Hill Companies. 2008
27. Systemic mycoses. In: Levinson W. Review of medical microbiology and immunology. 10 ed. San Francisco. McGraw-Hill Companies. 2006
28. McMullan R, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *CID* 2008;46:890-6
29. Molecular pathology of genetic diseases In: Mc person & Pincus. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21ed. WB Saunders. Co. 2006
30. Raam I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7:645-57
31. Wheat J. Approach to the diagnosis of the invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med* 2009;30:367-77
32. Fah Yeo S, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):465-84
33. Mora-Duarte J, et al. Comparison of Caspofungina and amphotericin B for invasive candidiasis. *NEJM* 2002;347(25):2020-9
34. Zaas A, et al. Caspofungin for invasive candidiasis at a tertiary care medical center. *AJM* 2006;119(11):993.e1-993.e6
35. White T, Maar K, Bowden R. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(2):382-402
36. Garey K, et al. Time to initiation of fluconazol therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *CID* 2006;43:25-31
37. Desnos-Ollivier M, Dromer F, Dannaoui E. Detection of Caspofungin resistance in *Candida* spp. By E-test. *J Clin Microbiol*;46(7): 2389-92.
38. Bassetti M, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC infectious diseases* 2006; 6(21):1-6.
39. Hachem R. et al, the changing epidemiology of invasive candidiasis. *CANCER* 2008; 118(11): 2493-9.

40. Faiz, et al. Risk-based fluconazole prophylaxis of Candida bloodstream infection in a medical intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Dis* 2009; 28:689-92