



**IMSS**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
DIRECCIÓN REGIONAL SIGLO XXI  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA  
GONZÁLEZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

CANDIDEMIAS NOSOCOMIALES EN LA U.M.A.E. / HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G." DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE DICIEMBRE 2010-FEBRERO 2012. *EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.*

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

**DR. JEZER IVAN LEZAMA MORA**

*Asesores:*

*Dra Suria Loza Jalil  
Médico Adscrito Infectología de la UMAE HE CMN SXXI*

*Dra Elsa Aburto Mejía  
Médico Adscrito Medicina Interna de la UMAE HE CMN SXXI*

CIUDAD DE MÉXICO, D.F. FEBRERO DEL 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

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

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

**DOCTORA.**  
**SURIA LOZA JALIL**  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA E INFECTOLOGÍA ADULTOS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA/MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**DOCTORA**  
**ELSA ABURTO MEJIA**  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

## DEDICATORIAS

Esta tesis la dedico a mi familia que gracias a su apoyo incondicional, consejos y enseñanzas he llegado a cumplir las metas propuestas y he crecido como persona.

A mis hermanos que siempre me han apoyado en este difícil camino.

A mi madre por darme la vida. Por tu tenacidad y esfuerzo para educarnos a tus hijos a base de respeto, responsabilidad y trabajo.

A mi padre por apoyarme incondicionalmente en mis decisiones y formar al hombre que soy actualmente.

A Mary Carmen por apoyarme y aconsejarme en la toma de decisiones.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr Haiko Nellen Hummel por ser un gran maestro en toda la extensión de la palabra, por guiarnos en nuestra formación como internistas.

Al personal de Laboratorio de Microbiología de la UMAE HE CMN SXXI por brindarme la facilidad de acceso a sus registros, ya que sin ellos esta tesis no podría haberse logrado.

Al C. Eduardo Cisneros Plata y al personal del archivo clínico de la UMAE HE CMN SXXI por brindarme las facilidades para la recolección de datos de mi tesis.

## INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
Características Microbiológicas del Género <i>Candida</i> .....	9
Características epidemiológicas y taxonomía.....	9
Patogénesis.....	12
Factores de Riesgo.....	13
Manifestaciones Clínicas.....	15
Diagnóstico.....	17
Tratamiento.....	19
Profilaxis.....	24
Evolución y pronóstico.....	26
MARCO DE REFERENCIA .....	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
JUSTIFICACIÓN.....	28
OBJETIVOS.....	28
HIPÓTESIS.....	28
DISEÑO, MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
RESULTADOS .....	34
DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIONES.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	53

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** *Candida spp.* se encuentra entre los microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos de los pacientes ingresados en un hospital. Durante las dos últimas décadas hemos observado además un cambio en la prevalencia de las distintas especies a favor de un incremento en la frecuencia de pacientes con candidemia de las cepas *Candida no albicans*. Se necesita conocer la incidencia, factores de riesgo asociados de los pacientes que cursan con candidemia en el Hospital de Especialidades del CMNSXXI.

**DISEÑO:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, analítico en una unidad de tercer nivel de atención médica. La identificación de casos se realizará en la búsqueda de los hemocultivos registrados en el laboratorio de microbiología de esta unidad durante el tiempo establecido.

**ANALISIS ESTADÍSTICO.** Se realizó un análisis descriptivo para las variables continuas de razón y nominales. Los grados de asociación entre las variables cualitativas mencionadas, se obtuvieron con la prueba de independencia de Ji-cuadrada de Pearson. En el caso de tablas 2x2 (dos hileras y dos columnas) se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró que la diferencia era significativa cuando  $p < 0,05$ . Para el análisis de datos se utilizó el programa IBM (SPSS) Ver. 20, 2011.

**RESULTADOS.** Se registraron 52 casos de candidemia que correspondieron a 39 pacientes en total, 19 hombres y 20 mujeres. La incidencia fue de 2.3 casos por cada 1000 ingresos/año. Los pacientes se encontraron distribuidos predominantemente en los servicios de neurocirugía (34.3%) y gastrocirugía (20%). Hasta el 62.9% (22 casos) contaba con antecedente de cirugía reciente. En cuanto a las especies aisladas de *Candida* las más frecuentes fueron las *Candida spp.* con un total de 28 casos Vs 13 casos de *Candida albicans*. La mortalidad global fue del 38.46% (15 casos). Los factores ligados a defunción al desarrollo de candidemia nosocomial fueron las siguientes: La presencia de neoplasia sólida ( $p = 0.026$ ), la presencia de enfermedad renal crónica ( $p = 0.040$ ), el uso de vasopresores ( $p = 0.039$ ) y el estado de choque ( $p = 0.003$ ) y la progresión de lesión renal aguda del ingreso al egreso hospitalario ( $p = 0.007$ ). El número de días de uso de carbapenémicos se asoció a la no defunción de los pacientes ( $p < 0,05$ ). En cuanto a las escalas pronósticas de enfermedad, la Escala SAPS II al momento de la candidemia y al egreso hospitalario mostró asociación directa con la defunción ( $p < 0,05$ ). Además al egreso hospitalario las escalas de APACHEII ( $p = 0.019$ ) y SOFA ( $p = 0.002$ ), también se asociaron de manera directa con el deceso de los pacientes.

**CONCLUSIONES:** En nuestro estudio se observó asociación con desarrollo de candidemia la presencia de enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica crónica, choque séptico y uso de vasopresores. La situación de gravedad crítica al momento de la candidemia y durante los días posteriores así como la progresión de la Lesión Renal Aguda durante la estancia hospitalaria son los principales factores que determinan mortalidad.

1. Datos del Alumno

Lezama

Mora

Jezer Ivan

01 (229) 9240507 o 5510688276

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Medicina Interna

Número de Cuenta 510219112

2. Datos del Asesor:

Suria

Loza

Jalil

3. Datos de la Tesis

Candidemias Nosocomiales en la U.M.A.E. / Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el Periodo de Diciembre 2010-Febrero 2012.

Epidemiología y Factores de Riesgo Asociados.

No de Registro R-2012-3601-151

Paginas 64

Año 2012

## INTRODUCCION.

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

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

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

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

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

Así aunque el número de personas con riesgo de desarrollar candidemia continúa incrementándose en

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

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

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

La candidiasis invasora es la micosis sistémica por hongos levaduriformes más importante en nuestro país, siendo la quinta causa de septicemia en el estudio EPINE realizado entre los años 1990 y 1999. El hongo más frecuentemente aislado en sangre es *Cándida albicans*, seguida de *C. glabrata* ó *C. parapsilosis* según las áreas geográficas, después *C. tropicalis* y los menos frecuentes *C. krusei*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*. <sup>(2, 5-7, 13, 18-20, 28, 35-38)</sup> Como ejemplo, en tres estudios realizados en España, entre 1995-1999 el primero, entre 1997-1999 el segundo y entre 1996-2001 el tercero, los porcentajes de *Candida* aisladas fueron los siguientes respectivamente: *C. albicans*: 44, 46 y 44%, *C. parapsilosis*: 22, 21, y 22%, *C. tropicalis*: 6, 8 y 1%, *C. glabrata*: 14, 10 y 9% y *C. krusei* en el tercer estudio 6%. <sup>(9,13,18)</sup> En otro estudio del Hospital de la Arrixaca de Murcia, España, entre los años 1993-1998, fue el siguiente: *C. albicans* 67%, *C. parapsilosis* 16,45%, *C. tropicalis* 7,6%, *C. glabrata* 6,33% y *C. krusei* ,53%. <sup>(1-2)</sup>

La mortalidad relacionada con la candidemia, se asocian a una alta mortalidad y se estima alrededor del 40% (30-60%). Según Phaller et al. la mortalidad por candidemia se incrementó estadísticamente desde 1980 a 1989, seguido de un gradual descenso hasta alrededor de 1997, desde entonces se ha mantenido más o menos estable. Las razones que se especulan para explicar estos cambios son, por un lado, la introducción de nuevos fármacos antifúngicos más efectivos y menos tóxicos; y por otro lado el aumento de los enfermos inmunosuprimidos causados por las agresivas terapias hospitalarias. <sup>(2,4,6,13,20,22-23,26,28-30)</sup>

En cuanto a la mortalidad directamente atribuible a la candidemia, Viudes et al en un estudio retrospectivo, observaron una tasa de mortalidad del 50% con una mortalidad atribuible del 33%. En otro estudio fue del 38%33. Los investigadores consideraron la candidemia como la principal causa de muerte "mortalidad atribuible" cuando el paciente moría con evidencia de infección fúngica clínica

histológica y/o microbiológica y no por otra causa identificable. En caso bien documentados estos datos se apoyan en exámenes postmortem. En un estudio prospectivo se observó una mortalidad atribuible del 5%, mucho más baja que la presentada en estudios retrospectivos. En general la mortalidad asociada a candidemia es alta, pero en este grupo de enfermos, la mayoría con enfermedad de base grave y mal pronóstico, también lo sería en ausencia de candidemia. De todas maneras la candidemia en un enfermo grave se considera factor independiente asociado con mortalidad. <sup>(31-34)</sup>

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

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

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

#### CARACTERÍSTICAS TAXONÓMICAS Y EPIDEMIOLOGIA.

Existen más de 150 especies de *Candida*, de las cuales 17 se consideran colonizadores habituales para el ser humano. De las 17, sólo 5 producen más del 90% de las infecciones invasivas por *Candida*, estas son: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Otras menos frecuentes son: *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. dublinensis*, *C. lipolytica*, *C. zeylanoides* y *C. pelliculosa*; *C. dublinensis* es una especie de reciente descripción que antes se incluía dentro de *C. albicans*. La lista de especies de *Candida* aisladas va creciendo cada año, esto se debe en parte al avance de las técnicas de identificación micológica en

los laboratorios. Aunque *C. albicans*, sigue siendo el hongo más frecuentemente aislado, desde un 37% en América latina (1995-6) hasta un 70% en Noruega (1991-2003), se está observando en los últimos años una tendencia hacia el aumento del grupo de *C. no albicans* resistentes azoles, como *C. glabrata* y *C. krusei*, en probable relación con el uso profiláctico de fluconazol, también se relaciona ya en algunos estudios con el uso previo con los nuevos azoles como el voriconazol. <sup>(2,4,5,8,12,13, 17,18,21,22,26,29,30,35,39-</sup>

<sup>46)</sup> A pesar de todo, las resistencias globales a los antifúngicos por parte de las *Candidas* recogidas de los hemocultivos siguen siendo infrecuentes. <sup>(30-39)</sup>

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

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

En contraste con otros países, las *Candidas no albicans* más frecuentes son: *C. parapsilosis*, segundo más frecuente en Europa y América latina<sup>1</sup> y *C. tropicalis*; *C. parapsilosis*, es un patógeno exógeno que puede encontrarse en la piel más que en las superficies mucosas y es notoria su capacidad de formar biofilms en los catéteres, su asociación con la nutrición parenteral y su predilección por los neonatos, sobre todo los prematuros y/o de bajo peso al nacer. Otros autores añaden su relación con los enfermos receptores de trasplantes y los que han recibido terapia antifúngica previa, principalmente con fluconazol. La mayoría de los aislamientos de esta levadura son sensibles a fluconazol. Supone un 23% de todas las candidemias, (Almirante Barcelona 2002-2003) y un 13% en USA (2000). Las tasas de mortalidad por *C. parapsilosis* son más bajas que las relacionadas a otras *Candidas*. <sup>(4, 7, 8, 19, 36, 37, 39, 49, 54, 59-65)</sup>

*C. tropicalis*, la segunda *Candida* en frecuencia en América latina, 24% (1995- 6) y supone un 10% de

los aislamientos en USA y Europa, es un hongo patógeno que se asocia preferentemente a pacientes con neutropenia y aquellos con enfermedades malignas hematológicas. <sup>(4,11,59)</sup>

*C. krusei* es un patógeno importante en enfermedades de la sangre y también en receptores de médula ósea. Presenta resistencia intrínseca a fluconazol y supone del 2 al 4% de las candidemias de todo el mundo. Las frecuencias más altas se han obtenido en pacientes con cáncer en USA y Europa. Aunque *C. krusei* ha emergido entre los pacientes neutropénicos, hematológicos y transplantados que habían recibido profilaxis con fluconazol, esto sólo no explica el aumento de la infección por esta especie. Lin et al. encontraron que era más importante la exposición previa a antibacterianos como piperacilina-tazobactam y a vancomicina que a fluconazol. Ellos sugería que estos antibióticos podían promover la colonización de la piel y el tracto gastrointestinal por el hongo, alterando la flora normal y descendiendo las resistencias del huésped a la colonización por éste. Además en muchas ocasiones la colonización por *C. krusei* había sido informada previa al uso de fluconazol, en todo caso según algunos estudio la infección por *C. krusei* puede ocurrir en pacientes que no hayan recibido fluconazol, indicando que este fármaco no es el único factor responsable del incremento de la incidencia de esta levadura. <sup>(4,13,19,66-68)</sup>

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

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

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

Actualmente, la resistencias a fluconazol en tres de las especies más frecuentes (*C. albicans*, *C.*

*parapsilosis* y *C. tropicalis*) son raras. Aislamientos intrínsecamente resistentes como *C. krusei* o con descensos en la sensibilidad a fluconazol como *C. glabrata*, fueron muy susceptibles al voriconazol. Anidulafungina también ha demostrado excelente actividad in vitro frente a las especies más comúnmente aisladas, excepto *C. parapsilosis*. En cuanto las resistencias a la anfotericina B, son infrecuentes entre aislamientos de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*; *C. lusitanae* con más frecuencia ha demostrado resistencia a este antifúngico, así como una no despreciable proporción de aislamientos de *C. glabrata* y *C. krusei* podrían ser resistentes a la anfotericina B. <sup>(13,18,67,72)</sup>

Entre los servicios de hospitalización donde se ha encontrado mayor incidencia de candidemia (estudio realizado entre los años 1997-2001, en un hospital español) son los de unidad de neonatos-UCI pediátrica y oncohematología. <sup>(19)</sup> Resumiendo, el cambio hacia especies no *albicans* resulta de la suma de diversos factores relacionados entre sí como son cambios en la flora nosocomial del hospital, aumento de pacientes inmunocomprometidos y el uso de agentes profilácticos antifúngicos. Variaciones geográficas y temporales son relevantes en la epidemiología de la candidemia y su conocimiento temprano fundamental a la hora de aplicar el tratamiento empírico precoz más adecuado que mejore la supervivencia de estos pacientes. <sup>(6,7,35)</sup>

#### **PATOGENESIS.**

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

Uno de los mecanismos de diseminación es el que conocemos como traslocación. Este es un fenómeno demostrado experimentalmente en el año 1990, pero ya conocido desde 1962 por Krause que popularizó el concepto de "perabsorción". Este autor demostró, tras ingerir un inóculo de *C. albicans*, la aparición al cabo de tres horas de un cuadro febril con recuperación de *Candida* en sangre y orina. En la translocación ocurriría una diseminación de las levaduras presentes en la luz intestinal por paso a través de las microvellosidades del epitelio, siendo engullidas primero por el citoplasma de las células, seguido posteriormente por la apertura de las células basales que las liberaría al interior de

la lámina propia, y posteriormente al torrente circulatorio sistémico a través de los vasos sanguíneos de la misma. *Candida sp*, cuando invade a partir del tracto digestivo, llega al hígado a través de la circulación portal, produciendo una hepatitis focal. La diseminación prosigue y se producen localizaciones metastásicas a distancia que incluyen, entre otras, la endoftalmítis candidiásica, que ocurre en el 25% de los pacientes con candidiasis diseminada. La candidemia puede también asentar en el tracto urinario y difundirse a través de los riñones, por lo que una candiduria en pacientes de alto riesgo debe ser interpretada como candidiasis diseminada. <sup>(10)</sup>

El pulmón puede ser también un foco séptico en candidiasis invasiva, en un número de casos mayor de lo que se creía que sucedía. Localizaciones tales como endocarditis, artritis y meningitis son excepcionales. Otra forma de diseminación es por introducción directa del hongo al torrente circulatorio por infección de un CVC, o en relación con la administración de heroína por vía parenteral en drogadictos. En el primer caso, se produce primero un trombo a nivel del orificio de entrada del CVC con colonización del trombo. Posteriormente se constituiría una tromboflebitis candidiásica con liberación de émbolos sépticos a distancia. El tipo de material plástico con el que el CVC está fabricado parece tener una gran importancia para que se desarrollen estos fenómenos. <sup>(10)</sup>

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

#### **FACTORES DE RIESGO**

Se ha demostrado la capacidad que tiene *Candida* de adherirse a las células de la vagina, del aparato digestivo y de la boca, a la fibronectina, a los coágulos de fibrina plaquetaria, al acrílico, al endotelio a

los linfocitos y a los plásticos. Para que este microorganismo comensal del ser humano se convierta en patógeno es necesario que exista una interrupción de los mecanismos normales de defensa. Los factores responsables de este compromiso inmunitario se dividen en dos categorías: de causa natural y de origen iatrogénico. En la primera categoría está la diabetes mellitus, que predispone a la aparición de candidiasis cutánea, aunque no a la forma diseminada.

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

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

Entre los pacientes quirúrgicos con un mayor riesgo de candidiasis sistémica se encuentran los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, sobre todo en relación con cirugía de urgencias, cirugía sobre el colon y páncreas, y tras peritonitis graves postoperatoria en relación con dehiscencias de anastomosis y fallos de sutura. Aparte de los ingresados en UCIs, la candidemia afecta primariamente a individuos inmunocomprometidos especialmente pacientes con cáncer o enfermedades hematológicas malignas en tratamiento con quimioterapia y los sometidos a drogas inmunosupresoras como son los transplantados, sobre todo de hígado, corazón y pulmón son de riesgo elevado, mientras que en los transplantados renales ha disminuido en los últimos años la incidencia de candidiasis diseminada. Últimamente, han merecido también especial interés los pacientes politraumatizados y grandes quemados. En estos pacientes existe una alteración casi total en la respuesta inflamatoria y de la inmunidad mediada por células, al mismo tiempo que asocian diversos

factores predisponentes de candidiasis. <sup>(10,22)</sup>

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

Entre los factores de riesgo de padecer candidemia se señalan aquellas técnicas de reanimación utilizadas en la UCI tales como los CVC prolongados, que representan la tercera causa de infección asociada a catéter, después de los cocos grampositivos y bacilos gramnegativos; siendo la frecuencia de colonización por hongos para un CVC de un 2%, con un riesgo de diseminación de hasta el 20%. También se encuentra la nutrición parenteral que favorecería la traslocación a nivel digestivo, los antibióticos de amplio espectro que alteran la flora bacteriana favoreciendo el desarrollo de las levaduras a nivel del tracto digestivo, los corticosteroides por disminuir la respuesta linfocitaria, los agentes quimioterápicos; el cáncer en fases avanzadas, las enfermedades malignas hematológicas, el trasplante de médula ósea o de órgano sólido, la neutropenia, la cirugía abdominal, los grandes quemados; la hemodiálisis, la ventilación mecánica, el ingreso en UCI y la colonización previa por hongos. <sup>(2,4-7,10,21,75)</sup>

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

#### MANIFESTACIONES CLINICAS.

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

una infección fúngica.<sup>(10)</sup>

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

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

La candidemia raramente ocurre en los primeros días tras la hospitalización o después de una intervención quirúrgica, sino que se asocia más bien con periodos prolongados de hospitalización (especialmente en UCI), debido al tiempo necesario para que *Candida sp.* en fase colonizante se multiplique en la puerta de entrada, se adhiera a las mucosas y posteriormente invada y se disemine. El principal factor implicado es la presencia de neutropenia; estos pacientes tienen más probabilidades de diseminación visceral y más alta tasa de mortalidad. Un consenso internacional ha propuesto unos criterios de clasificación de las infecciones fúngicas invasivas oportunistas estudiadas en pacientes inmunocomprometidos, en tres niveles de probabilidad de padecer candidemia; llamando infección “provada” cuando tenemos un hemocultivo positivo más signos de infección; “probable” al aislamiento del hongo en sangre sin signos de infección pero con la presencia de factores predisponentes en el huésped como neutropenia, enfermedad de injerto contra huésped o tratamiento previo con corticoides; e infección “posible” al hemocultivo positivo más sólo la presencia de neutropenia.<sup>(10,77,78)</sup>

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

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

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

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

## DIAGNÓSTICO

Como en toda la patología infecciosa un diagnóstico etiológico correcto y precoz es imprescindible para instaurar el tratamiento adecuado y de esta forma mejorar el pronóstico del enfermo. Sin embargo esto no es sencillo en las infecciones fúngicas. Algunos hongos crecen lentamente o infectan tejidos poco accesibles, por lo que el diagnóstico por los métodos tradicionales, observación directa y cultivo pueden ser tardíos o tener una sensibilidad muy baja. Clasificaremos por tanto las técnicas diagnósticas en convencionales (microscopía directa y cultivos) y en no convencionales (serológicas). <sup>(79)</sup>

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

la detección de resistencias in vitro, que muestran cierta correlación con la evolución clínica de los enfermos. <sup>(79)</sup>

Para el diagnóstico de las candidiasis invasivas disponemos también de técnicas menos convencionales y más modernas como son las serológicas. El diagnóstico serológico se basa en la detección de diversos componentes fúngicos que se liberan durante la infección y de la respuesta de anticuerpos que se produce contra ellos. La mayoría de los estudios sobre detección de antígeno en pacientes con candidiasis invasora se realizan en la actualidad con la prueba Platelia *Candida* Ag. Esta prueba es un ELISA que detecta manano, el antígeno mayoritario de la pared celular de *Candida*, que debe ser liberado de su unión con los anticuerpos anti-manano para poder ser detectado en el suero de los pacientes. Dado que el Platelia *Candida* Ag detecta residuos de manosa unidos por enlaces  $\alpha$ -Man, la combinación de esta prueba con un ELISA que detecta residuos de manosa unidos por enlaces  $\beta$ -Man permite aumentar la sensibilidad diagnóstica, ya que ambos antígenos tienen cinéticas de aclaramiento diferentes. <sup>(17,80)</sup>

En cuanto a la detección de anticuerpos, la prueba *Candida albicans* IFA IgG permite el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 94%. El interés de la detección de los anticuerpos antimicelio reside en que estos anticuerpos van dirigidos frente a antígenos de *C. albicans* que se expresan mayoritariamente en la superficie de la pared celular de la fase micelial del hongo y que se asocian a la invasión tisular. Actualmente se han identificado varios genes que codifican antígenos específicos de la superficie de la pared celular del micelio de *C. albicans*, entre los que destacan HWP-1, ALS3, ECE1 y HYR. Los resultados obtenidos detectando anticuerpos contra la HWP-1 fueron muy similares a los obtenidos detectando anticuerpos anti-micelio, sobre todo en los pacientes infectados por *C. albicans*. Aunque los pacientes con infección por especies diferentes de *C. albicans* suelen tener títulos mas bajos de anticuerpos anti-HWP-1 que los infectados por *C. albicans*, *Lain et al.* han detectado anticuerpos anti-HWP-1 en pacientes con candidemia por; *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. utilis* y *C. dublinensis*. <sup>(17,81)</sup>

Pero los avances más significativos en el campo de la detección de componentes no antigénicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora se han producido en la detección de (1-3)- $\beta$ -D-glucano y ADN. El (1-3)- $\beta$ -D-glucano es un componente de la pared celular de la mayoría de los hongos incluyendo *Candida*. Al ser un marcador panfúngico, la identificación a nivel de género debe hacerse combinándola con otras técnicas como el galactomanano en la aspergilosis invasora o los anticuerpos anti-micelio en la candidiasis invasiva. La detección de (1-3)- $\beta$ -D-glucano se ha utilizado con éxito en el diagnóstico de la candidemia y en particular las asociadas a la existencia de biopelículas en catéteres, ya que *Nett et al.* han observado que las biopelículas producidas por *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* liberan cantidades importantes de (1-3)- $\beta$ -D-glucano que pueden ser detectadas por la prueba Fungitest®. <sup>(17,</sup>

<sup>81 bis,82)</sup> La detección de ADN utilizando la tecnología de la PCR en tiempo real es probablemente el mayor avance que se ha producido en este campo en los últimos años, ya que aunque un hemocultivo positivo para *Candida*, siga siendo la prueba “gold standar” para el diagnóstico de la candidemia, este se retrasa si lo comparamos con el diagnóstico por la PCR, incluso un resultado positivo en la PCR en pacientes con factores de riesgo para candidemia ej. fiebre prolongada y refractaria a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro, a pesar de que tengan un hemocultivo negativo puede suponer evidencia suficiente para la introducción de tratamiento antifúngico empírico temprano. Un estudio interesante fue el desarrollado por Viviani et al. que observó la persistencia del mismo genotipo de *C. albicans* que durante 4 años fue el causante de candidemias en una sala de cirugía, esto se provó analizando la secuencia del ADN, con una nueva técnica (MLST). Sin embargo la mayoría de los laboratorios utilizan técnicas desarrolladas en cada uno de ellos, lo que hace difícil la comparación entre estudios. Como consecuencia de este problema, no existe ninguna prueba ampliamente evaluada que sea utilizada universalmente. <sup>(17,83,84)</sup>

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

## TRATAMIENTO

Durante muchos años *Anfotericina B desoxicolato* (AmBD), que obtuvo licencia en 1958, fué la única opción de tratamiento de las candidiasis invasivas. Y esto a pesar de los ya conocidos efectos adversos como la nefrotoxicidad y las relativas a la infusión de fármaco. Todo esto unido al aumento de la tasa de infecciones por *Candida* ha animado el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos.

*Anfotericina B* y *flucitosina* eran las únicas opciones de tratamiento disponibles hasta 1981 cuando el primer azol oral, *ketoconazol* salió al mercado. A pesar de que *ketoconazol* representó un avance importante, su biodisponibilidad errática, su escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo, sus efectos adversos antiandrogénicos y las potenciales interacciones con fármacos que se metabolizan por el citocromo P-450 (CYP) limitan su papel. La introducción de *fluconazol* en 1990 e *itraconazol* en 1992, redujeron el uso de *ketoconazol*.

La puesta en venta de *fluconazol*, representó un gran avance en el tratamiento de las candidiasis

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

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

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

Dentro del grupo de los polienos, la ABD o sus derivados lipídicos siguen siendo los fármacos de

elección para el tratamiento de infecciones invasivas producidas por *Candida*, sobre todo en enfermos críticos, neutropénicos o que sean resistentes a azoles o a equinocandinas.<sup>(43)</sup> Por otro lado se ha demostrado que el fluconazol es, en aquellas especies susceptibles, tan eficaz como anfotericina B para el tratamiento de la candidemia y con un perfil de seguridad superior, principalmente en pacientes no neutropénicos, ni inmunodeprimidos, donde se evidencia una tasa equivalente de éxitos con una toxicidad renal significativamente menor, aunque la mayoría de estudios se han limitado a pacientes no neutropénicos, estudios observacionales sugieren que fluconazol y ABD son igual de efectivos en pacientes neutropénicos.<sup>(72,90-93)</sup> Además la fácil administración del fluconazol, junto con su biodisponibilidad, tanto en la forma oral como en la intravenosa han sido los factores determinantes para que se convierta en la alternativa más atractiva y racional frente a la anfotericina B, tanto en el tratamiento como en la profilaxis de la candidemia.<sup>(94)</sup> Sin embargo, la aparición de especies no albicans como *C. glabrata* y *C. krusei*, que son relativamente resistentes al fluconazol, pero sensibles a caspofungina, anidulafungina y a voriconazol, hacen preveer probablemente un papel creciente para estos fármacos. Caspofungina es tan eficaz como anfotericina en el tratamiento de *C. albicans* y no albicans, incluyendo *C. krusei*. Por otro lado ya se han descrito resistencias cruzadas entre los azoles (fluconazol, voriconazol y posaconazol) en pacientes que habían recibido ciclos previos de fluconazol, aunque inicialmente hubieran sido susceptibles in vitro a estos, de lo que se deduce que habría que ser cauteloso a la hora de tratar con un azol a un paciente que ya hubiera recibido previamente un antifúngico de este grupo, especialmente cuando se trate de levaduras como *C. glabrata*.<sup>(13,18,37,67,95,96)</sup>

En cuanto a la flucitosina, esta tiene actividad anticandidiásica, pero su toxicidad limita su uso. Respecto a las tres formulaciones lipídicas de anfotericina B: anfotericina B en dispersión coloidal, anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B, en España solo se comercializan las dos últimas, ofrecen ciertas ventajas frente a anfotericina B desoxicolato, como el haber permitido aumentarlas dosis de este fármaco con menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión (escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y cefalea), especialmente la liposomal y con un descenso marcado de la nefrotoxicidad, la desventaja es su mayor costo.<sup>(14,23,43,72,89,91,97-99)</sup> La anidulafungina es un nuevo y atractivo antifúngico que tiene las ventajas, según los primeros estudios, de no necesitar ajustes en enfermos con insuficiencia renal o hepática, tener menos interacciones con otros fármacos ya que no se metaboliza por el citocromo P-450C3, y ser activo frente a cepas resistentes a otros antifúngicos.<sup>(87,100,101,103)</sup> En resumen, se considera como tratamiento de elección para el paciente estable sin neutropenia y que no ha recibido previamente azoles, fluconazol, a dosis de 6mg/Kg/día. ABD y caspofungina han demostrado una eficacia equivalente a fluconazol en estos pacientes. Otras opciones válidas de tratamiento son el voriconazol y las anfotericinas unidas a lípidos. El paciente estable que ha recibido azoles o que tienen neutropenia el tratamiento de elección es ABD o caspofungina. El paciente

con sepsis grave o shock séptico el tratamiento recomendado sería ABD (>0,7mg/Kg/día) o caspofungina.<sup>(90)</sup>

Clásicamente, ABD se infundía durante un periodo de 2-6 horas, aunque diversos estudios han mostrado que su infusión continua durante 24 horas disminuye significativamente la tasa de efectos adversos, incluida la insuficiencia renal, y ello permite, incluso alcanzar dosis más elevadas; hay que resaltar que la perfusión durante 24 horas necesita una vía venosa específica. La insuficiencia renal también es menos frecuente si la ABD se administra junto a 500-1000 ml/día de suero fisiológico. Por ello, siempre que se administre ABD debe considerarse su uso en perfusión continua y con sobrecarga salina. Además, se puede usar la anfotericina B en complejo lipídico y en liposomas en pacientes que no respondan o no toleren la forma convencional del fármaco.<sup>(14,90,98)</sup>

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

Mención aparte merecen las infecciones fúngicas invasivas en los pacientes neutropénicos febriles debido a su frecuencia y a que se asocian con altas tasas de mortalidad.<sup>(106-108)</sup> Los test diagnósticos microbiológicos, clínicos y radiológicos poseen una sensibilidad hasta ahora insuficiente, lo que justifica la necesidad de tratamiento empírico. El reconocimiento de las manifestaciones clínicas en enfermos neutropénicos con cáncer es muy importante. La persistencia de la fiebre a pesar de 4 o más días de terapia antibiótica de amplio espectro, la aparición de hipotensión, mialgias y el desarrollo de unas pequeñas lesiones cutáneas máculo-papulares rojizas son indicativas de candidemia. En esta situación la administración de un antifúngico tal como anfotericina B (rango entre 0,5-1mg/Kg/día) o cualquiera de los otros antifúngicos con eficacia demostrada como fluconazol, voriconazol, caspofungina o las preparaciones lipídicas de anfotericina B, se asocia con una disminución de la morbi-mortalidad que la candidemia conlleva.<sup>(68, 109-115)</sup> En pacientes neutropénicos, la recuperación de la cifra de neutrófilos es casi tan importante para la resolución de la candidemia como la terapéutica antifúngica, por lo cual está indicado el uso de citocinas como los estimuladores del crecimiento de las colonias de granulocitos o macrófagos (G-CSF o GM-CSF), también se ha recurrido a la transfusión de granulocitos, aunque esta técnica no se ha empleado de forma generalizada por lo que no se ha podido establecer su eficacia.<sup>(14,23,115-117)</sup> De todas formas es lógico pensar que todo lo que conlleve a la mejoría inmunitaria del huésped va a favorecer la curación de la infección. En un estudio retrospectivo que apoya esta teoría, se observó que pacientes neutropénicos con cáncer y candidemia que habían recibido altas dosis de

granulocitos tenían más probabilidades de sobrevivir que los que no lo habían recibido dicha transfusión. <sup>(118)</sup>

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

Si es factible en el enfoque inicial de la candidemia se debe incluir la retirada del catéter venoso central. La evidencia de esta recomendación es mayor en la población de pacientes no neutropénicos. En pacientes neutropénicos, el papel del intestino como origen de la candidiasis diseminada es evidente en los estudios de autopsias realizados, pero en el paciente individual es difícil determinar la relativa contribución del intestino versus el catéter como el primario origen de la fungemia. <sup>(72, 119)</sup>

Siempre que sea factible, es deseable retirar o cambiar los catéteres centrales intravenosos. <sup>(14)</sup> Hasta ahora la retirada del catéter era obligada sólo cuando la especie aislada era *C. parapsilosis*, cuando existía un foco de infección en la puerta de entrada del catéter o cuando existían criterios de sepsis o falta de respuesta clínica al cabo de 72 horas de iniciado el tratamiento con una pauta antifúngica correcta. Actualmente se recomienda la retirada de los catéteres intravenosos como norma general, aunque no siempre sea este el origen de la infección.

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

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

En cuanto a las resistencias de las diferentes tipos de *Candida* a los principales antifúngicos son todavía poco frecuentes en general. Frente a anfotericina B, tradicionalmente las resistencias son raras con *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*; con *C. lusitaniae* son más frecuentes pero no universales. La actividad de anfotericina B contra *C. no albicans* es significativamente menor que frente

a *C. albicans*.<sup>(2,5,8,89)</sup>

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

Las equinocandinas (caspofungina, anidalfungina) son activos contra todas las *Candida sp.*, aunque la CIM para algunos aislados de *C. parapsilosis* y *C. guilliermodii* son mayores que para las otras *Candida sp.*

## PROFILAXIS

La frecuencia de infecciones por hongos se ha incrementado substancialmente en los últimos años. Debido a que estas infecciones son con frecuencia de difícil diagnóstico y tratamiento poco satisfactorio, la profilaxis antifúngica es apropiada en instituciones donde las infecciones fúngicas son frecuentes.<sup>(124)</sup> Los hongos son causa frecuente de infecciones secundarias entre pacientes neutropénicos que han recibido varios ciclos de antibióticos de amplio espectro, incluso en ocasiones pueden ser la causa primaria de la infección. La terapia con anfotericina B debería ser introducida en pacientes que permanezcan febriles y neutropénicos más de una semana a pesar de estar recibiendo antibióticos de amplio espectro. El fluconazol es una alternativa a la ABD en pacientes con insuficiencia renal o que no la toleren, y es una elección menos atractiva en los pacientes que hayan recibido profilaxis previa con fluconazol y si el número de aislamientos de *C. krusei* o *C. glabrata* es alto en esa institución, ya que estas especies son frecuentemente resistentes a dicho antifúngico.<sup>(124)</sup>

La profilaxis de la infección candidiásica ha sido muy controvertida. Sin embargo, en los receptores de trasplante alogénico de médula ósea, los ensayos prospectivos controlados han dado buenos resultados. Aunque no se dispone de estudios adecuadamente controlados, también se ha empleado la profilaxis con fluconazol en el trasplante autólogo de médula ósea de alto riesgo y en el trasplante hepático. Los amplios ensayos controlados realizados en pacientes leucémicos con neutropenia no han

podido demostrar el beneficio derivado de la profilaxis con fluconazol. En pacientes leucémicos, el uso de nistatina o ketoconazol por vía oral no se ha asociado con un descenso apreciable de la incidencia de candidiasis sistémica. El fluconazol y el ketoconazol han demostrado ser eficaces en la prevención de las infecciones candidiásicas orales en pacientes oncológicos y en aquellos con SIDA. Existe la posibilidad de que haya subpoblaciones expuestas a un mayor riesgo de padecer candidiasis profunda durante la neutropenia inducida por la quimioterapia citotóxica empleada en el tratamiento de la leucemia, que podrían beneficiarse de dicha prevención. Debe observarse que la profilaxis con fluconazol no protege frente a mohos. <sup>(14)</sup>

No existe un consenso general sobre la profilaxis en los pacientes no neutropénicos sometidos a cirugía. La mayoría de los expertos no la recomienda, aunque varios ensayos realizados con pacientes quirúrgicos en estado crítico han tenido éxito. En un estudio en una UCI quirúrgica de un hospital de Baltimore se comprobó que la incidencia de candidemia era significativamente más baja en el periodo posterior al uso rutinario de profilaxis con fluconazol. <sup>(14,96)</sup>

El uso cada vez más extendido de profilaxis con azoles, tales como fluconazol, reduce la colonización por *Candida* y la probabilidad de aparición de la candidemia pero es al menos parcialmente responsable de la proliferación de aislamientos de *C. albicans* resistentes a antifúngicos, especialmente *C. glabrata* y *C. krusei*. Debemos por tanto sopesar la prevención frente al riesgo de inducción de resistencias a los azoles en las cepas de *Candida* de las que son portadores la mayoría de estos pacientes. <sup>(2,5,14)</sup>

En USA, la profilaxis con fluconazol ha descendido la frecuencia de candidemia por *C. tropicalis*. De hecho la falta de profilaxis con fluconazol en pacientes con enfermedades malignas hematológicas es un predictor de fungemia por *C. tropicalis* en estos pacientes. En cuanto a *C. parapsilosis* al ser un patógeno exógeno que se encuentra principalmente en la piel y que coloniza los catéteres y diversa instrumentación hospitalaria, se va a beneficiar más de técnicas higiénicas incluyendo el reemplazo del catéter que de la profilaxis con azoles.

Debemos considerar que los pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol tienen más altos niveles de infecciones fúngicas resistentes y más bajas tasas iniciales de respuesta a terapia antifúngica empírica. Sin embargo pacientes con alto riesgo de padecer infecciones fúngicas tales como transplantados de médula ósea e infantes pretérmino, la profilaxis antifúngica ha probado ser más efectiva que la terapia preventiva una vez ocurrida la fiebre. En nuestra experiencia, la profilaxis con fluconazol reduce las infecciones por *C. albicans* e incrementa la supervivencia después del trasplante con célula stem hematopoyética, reduce la infección y la colonización. Sin embargo desde el uso rutinario de profilaxis con fluconazol la frecuencia de infecciones resistentes a azoles se han incrementado. <sup>(97)</sup> Debemos por tanto evitar el uso de fluconazol en pacientes de bajo riesgo de

desarrollar candidemia. Pero algunos estudios consideran que sigue habiendo controversia en lo concerniente a la efectividad del fluconazol en enfermos críticos y no apoyan el uso profiláctico de fluconazol en las UCIs. <sup>(12,92)</sup>

### *EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO*

Una vez establecida la infección, la mortalidad global de la candidemia es elevada pudiendo alcanzar el 60-80% de los casos en la mayor parte de las series publicadas hasta la fecha. <sup>(10)</sup> En más de la mitad de los casos de los episodios de candidemia, la muerte ocurre en la primera semana tras el aislamiento de *Candida sp* de la sangre. En pacientes quirúrgicos graves la mortalidad es ligeramente más baja. La mortalidad atribuible a la candidemia nosocomial continúa siendo bastante alta, más elevada que la esperada sólo por su enfermedad de base. Miller y Wenzel demostraron que la candidemia era un factor predictor de mortalidad independiente de la enfermedad de base. En el estudio de Wey et al. confirmaron la severidad de la candidemia en el sentido de hallar una mortalidad del 57% de casos, de los que en un 38% la muerte era directamente atribuible a la infección fúngica. Por tanto en un paciente con enfermedad de base grave, la presencia de candidemia implica un peor pronóstico. Estos hallazgos estuvieron directamente enfrentados con el concepto universalmente aceptado hasta la fecha de candidemia transitoria o benigna. <sup>(30,32,125,126)</sup>

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

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

Es por ello que la prevención de la candidemia debía ser una prioridad para reducir la mortalidad por

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

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

#### MARCO DE REFERENCIA.

Es importante definir la epidemiología local de las candidemias nosocomiales en los diferentes servicios que hospitalizan pacientes en el HECMNSXXI (UCI, servicio de cirugía, medicina interna, hematología, nefrología, etc). Además se deben identificar los factores de riesgo relacionados asociados al desarrollo de candidemias nosocomiales en nuestra unidad y así compararlos con lo publicado en la literatura mundial. Una vez establecido esto se pueden derivar una serie de estudios tanto retrospectivos y prospectivos encaminados a medir eficacia de los diferentes métodos diagnósticos, optimizar la detección temprana de las fungemias; Así como en base a la flora hospitalaria predominante poder dictaminar un tratamiento de elección para pacientes que se presenten con datos altamente sugestivos de desarrollo de candidemia o aquellos que se corrobore la diseminación de la misma.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que estamos en una unidad de tercer nivel que atiende cada día a un número mayor de pacientes con múltiples comorbilidades y que cada día existen técnicas invasivas para manejo de pacientes críticamente enfermos que aumentan la sobrevida pero de esta manera prolongan la estancia intrahospitalaria y predisponen al desarrollo de infecciones nosocomiales, entre ellas, las candidemias.

Es menester definir la epidemiología de las infecciones sanguíneas por *Candida albicans* y *Candida sp*, así como identificar factores de riesgo asociados para definir la gravedad del problema en nuestra unidad hospitalaria. De esta manera se podrían establecer recomendaciones tempranas para el inicio de la terapia antifúngica e incidir en los factores de riesgo asociados para prevenir las infecciones en este contexto.

#### JUSTIFICACION

En nuestro hospital no se conoce la incidencia, factores de riesgo asociados y desenlace en los pacientes con candidemias, por lo cual es importante definirlo en el presente estudio.

#### OBJETIVO.

General: Conocer la incidencia, factores de riesgo asociados y desenlace de los pacientes que cursan con candidemia en el hospital de Especialidades del CMNSXXI, comparando a los pacientes que sobrevivieron a la infección con los finados directamente o asociado a candidemia.

Específicos:

1. Estudio descriptivo clínico-epidemiológico de las candidemias nosocomiales en el hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Análisis de los factores pronóstico asociados a mayor mortalidad.

#### HIPÓTESIS.

##### NULA

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

##### ALTERNA

- La incidencia de candidemias por *Candida albicans* y *Candida spp.* es menor a otras unidades de atención reportadas en la literatura mundial. Debe encontrarse, en caso de ser así, la causa de tan baja frecuencia de estos eventos si tomamos en cuenta que el HECMNSXXI es una

unidad de tercer nivel que funciona como hospital referencia y se encarga de manejar en su mayoría a pacientes con múltiples comorbilidades, que según lo reportado en la literatura; estarían en riesgo para desarrollar candidemias.

- Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemias en nuestro hospital (HECMNSXXI), que difieren a lo reportado por múltiples centros en otras partes del mundo.

#### DISEÑO.

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

Casos: pacientes que desarrollan candidemia nosocomial en una unidad de tercer nivel de referencia.

#### MATERIAL Y MÉTODOS.

##### UNIVERSO DE ESTUDIO.

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

La identificación de los pacientes con candidemia se realizó en la búsqueda de los hemocultivos periféricos y centrales en los registros del laboratorio de microbiología y micología de esta unidad durante el tiempo establecido de diciembre del 2010 a febrero del 2012. No se pudieron obtener datos más antiguos debido a que por cuestiones de espacio, el Laboratorio de Microbiología del HECMNSXXI depura su información constantemente.

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

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

TAMAÑO DE LA MUESTRA. casos incidentales en el período establecido de diciembre del 2010 a febrero del 2012.

## CRITERIOS DE INCLUSION

1. ambos géneros, mayores de 18 años que se encuentren hospitalizados en la UMAE Hospital de Especialidades CMNSXXI en el período establecido con al menos 1 hemocultivo positivo para *Candida albicans* y/o *Candida sp*

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Menores de 18 años.
2. Ausencia de expediente clínico en el archivo clínico
3. Antecedente de hemocultivos positivos para *Candida albicans* o *Candida sp.* en otro hospital.

## DEFINICION DE LAS VARIABLES.

Variables independientes		Variables dependientes	
Variable	Escala	Variable	Escala
Edad	Continúa de razón	ESCALA RIFLE	Continúa de razón
Sexo	Nominal	APACHE	Continúa de razón
Estancia intrahospital.	Continúa de razón	SAPS II	Continúa de razón
Neoplasia hematolog.	nominal	SOFA	Continúa de razón
Neoplasia sólida	nominal	Falla renal aguda	ordinal
Enf. autoinmunes	nominal	Choque	nominal
Trasplante org solido	nominal	Séptico	nominal
Trasplante médula ósea	nominal	Cardiogénico	nominal
Diabetes mellitus	nominal	Hipovolémico	nominal
Cirrosis hepática	nominal	ESCALA RIFLE candidemia	Ordinal
Insuficiencia renal cronica	nominal	APACHE candidemia	Continúa de razón
Hipertensión arterial sist.	Nominal	SAPS II candidemia	Continúa de razón
Insuficiencia cardiaca	nominal	SOFAcandidemia	Continúa de razón
Cardiopatía isquémica	nominal	ESCALA RIFLE egreso	Continúa de razón
Enfermedad arterial periferica	nominal	APACHE cegreso	Continúa de razón
Pancreatitis necrotizante	Nominal	SAPS II egreso	Continúa de razón
Perforación intestinal	Nominal	SOFA egreso	Continúa de razón
EPOC	Nominal		
Uso esteroides, tiempo	Continúa de razón		
Infección por VIH	Nominal		
Uso drogas IV	Nominal		
Terapia biológica	Nominal		
Quimioterapia vs cancer	Nominal		
Neutropenia menos 500	Nominal		
Terapia inmunosupresora	Nominal		
Cirugía reciente < 3meses	Nominal		
Cirugía intraabdominal	Nominal		
Cirugía vascular	Nominal		
Abx especifica usada en días	Continúa de razón		
Uso de Abx específico			
Carbapenemicos	Nominal		
Días de uso de carbapeném.	Continúa de razón		
Cefalosporinas 3 generacion	Nominal		
Días uso Cef 3 gen	Continúa de razón		
PIP/TAZO	Nominal		
Días de uso de PIP/TAZO	Continúa de razón		
Vanco/line	Nominal		
Días uso vanco/line	Continúa de razón		
Metro	Nominal		
Días de uso de metro	Continúa de razón		
Otros	Nominal		
Días de uso de Otros	Continúa de razón		
Uresis en 24 hrs ingreso	Continúa de razón		
Creatinina al ingreso	Continúa de razón		

Temperatura al ingreso	Continua de razón		
Tensión arterial media, ing	Continua de razón		
pH arterial ingreso	Continua de razón		
frecuencia cardiaca ingreso	Continua de razón		
frecuencia respiratoria ing	Continua de razón		
sodio ingreso	Continua de razón		
potasio ingreso	Continua de razón		
hematócrito ingreso	Continua de razón		
leucocitos ingreso	Continua de razón		
ECG ingreso	ordinal		
pO2 ingreso	continua de razón		
tension arterial sistólica	continua de razón		
indice de Kirby	ordinal		
BUN	continua de razón		
Bicarbonato	continua de razón		
Bilirrubinas	continua de razón		
FiO2	continua de razón		
AMV	ordinal		
Plaquetas	continua de razón		
Uso de vasopresores	nominal		
Uresis en 24 hrs egreso	continua de razón		
Creatinina egreso	continua de razón		
Temperatura egreso	continua de razón		
Tensión arterial media egreso	continua de razón		
pH arterial egreso	continua de razón		
frecuencia cardiaca egreso	continua de razón		
frecuencia respiratoria egres	continua de razón		
sodio egreso	continua de razón		
potasio egreso	continua de razón		
hematócrito egreso	continua de razón		
leucocitos egreso	continua de razón		
ECG egreso	ordinal		
pO2 egreso	continua de razón		
tension arterial sistólica egres	continua de razón		
indice de Kirby egreso	ordinal		
BUN egreso	continua de razón		
Bicarbonato egreso	continua de razón		
Bilirrubinas egreso	continua de razón		
FiO2 egreso	continua de razón		
Plaquetas agreso	continua de razón		
Defunción	nominal		
Gérmenes identificados	nominal		
Infecciones asociadas a cateter	nominal		
Intubación mecánica			
prolongada	nominal		
Uso de nutricion parenteral	nominal		
Traqueostomía	nominal		
Profilaxis antifunguca	nominal		
Dias de estancia en UCI	continua de razón		
Dias de inicio de dieta enteral			
al ingreso a UCI	continua de razón		
Neumonía nosocomial	nominal		
Catetertizacion venosa central	nominal		
Tratamiento utilizado			
candidemia	nominal		
Candidemia polimicrobiana	nominal		

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo para las variables edad, tiempo de estancia intrahospitalaria total y en la UCI, tiempo de uso de esteroides, tiempo de uso de antimicrobianos, días de uso de AMV, días de uso de CVC, días de uso de NPT, días del inicio de AMV a la instalación de traqueostomía, días del ingreso a UCI a la indicación de dieta enteral, así como los diferentes parámetros de laboratorio, las constantes vitales así como escalas pronósticas de severidad de enfermedad, de conciencia, índices de oxigenación, etc consistentes en media, desviación estándar o típica y valores mínimo y máximo.

Para el resto de variables estudiadas, que fueron nominales como son género, diagnóstico, aquellas de respuesta "presente o ausente", como son: Neoplasia hematológica, Neoplasia sólida, Enf. autoinmunes; Trasplante org solido, Trasplante médula ósea, Diabetes mellitus, Cirrosis hepática, Insuficiencia renal crónica, Hipertensión arterial sist; Insuficiencia cardiaca, Cardiopatía isquémica, Enfermedad arterial periférica, Pancreatitis necrotizante, Perforación intestinal , EPOC, Uso esteroides, Infección por VIH; Uso drogas IV, Terapia biológica, Quimioterapia vs cáncer, Neutropenia menos 500, Terapia inmunosupresora, Cirugía reciente < 3meses, Cirugía intraabdominal, Cirugía vascular; uso de antimicrobianos de amplio espectro en sus distintos grupos de división ya especificados previamente, Defunción, Gérmenes identificados, Infecciones asociadas a catéter, Intubación mecánica prolongada, Uso de nutrición parenteral, Traqueostomía; Profilaxis antifúngica, Neumonía nosocomial, Cateterización venosa central, Tratamiento utilizado candidemia, Candidemia polimicrobiana así como estado de choque con sus diferentes tipos se les realizó un análisis de frecuencias, donde se consigna el valor observado y la proporción que guarda cada una de sus categorías.

Con el objeto de detectar si existe algún grado de asociación entre las variables cualitativas mencionadas, se obtuvieron tablas de contingencia para realizar la conocida prueba de independencia de Ji-cuadrada de Pearson. En el caso de tablas 2x2 (dos hileras y dos columnas) se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Para contrastar si existe diferencia en las medias de las variables continuas de razón entre los pacientes vivos y fallecidos se utilizó la clásica prueba de t de Student con desigual número de observaciones y varianzas homogéneas.

Con fines pronósticos, se generaron variables a partir de las escalas pronósticas de Severidad de Enfermedad de acuerdo a las diferentes probabilidades asociadas a sus valores y con estas nuevas variables nominales se elaboraron tablas de contingencia 2x2.

Se consideró que la diferencia era significativa cuando  $p < 0,05$ . Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete computacional estadístico IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Ver. 20, 2011

#### DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS.

1. Se procedió a buscar en los registros en carpeta disponibles en el laboratorio de Bacteriología del Hospital de Especialidades CMNSXXI los números de afiliación y nombres correspondientes a los casos incidentales en el período de diciembre del 2010 a febrero del 2012. Esto debido a que fechas más antiguas no son archivadas en este laboratorio argumentando falta de espacio físico, referido de manera verbal.
2. Una vez obteniendo los casos incidentales se procedió a realizar búsqueda de expedientes tanto de finados como no finados para obtener las variables ya especificadas previamente.
3. Los expedientes no localizados no se utilizaron para el análisis pero si el caso incidente para la descripción de los parámetros epidemiológicos.
4. se llevó a cabo el análisis al recolectar la información total de los casos incidentes.

#### CONSIDERACIONES ETICAS

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

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

## RESULTADOS.

### RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Durante el período de diciembre del 2010 a febrero del 2012 se registraron 52 casos de candidemia en los pacientes hospitalizados que correspondieron a 39 pacientes en total, de los cuales 19 casos eran del sexo masculino y 20 casos al femenino. La incidencia fue de **2.3 casos por cada 1000 ingresos/año**. la edad de los enfermos fluctuó de los 18 a los 85 años con una media  $53.97 \pm 18.61$ .

Tabla 1. Para el análisis descriptivo se tomaron en cuenta 35 pacientes debido a que 3 pacientes no contaban con expediente disponible en el archivo hospitalario y 1 paciente ya contaba con candidemia al momento del ingreso al hospital por lo que fue eliminado del estudio. En cuanto al servicio tratante la mayor parte de los pacientes correspondían principalmente a los servicios de neurocirugía (34.3%), gastrocirugía (20%), medicina interna (11.4%) y neurología (11.4%), lo que nos hace inferir que más del 50% de los pacientes hospitalizados se encontraban a cargo de servicios quirúrgicos. En cuanto a los diagnósticos de ingreso los principales fueron los siguientes: EVC hemorrágico (20%), sepsis abdominal (11.43%) y Síndrome de Guillain-Barré (8.9%).

**TABLA 1. Distribución por sexo, edad y estancia hospitalaria.**

N: 35	MEDIA	MEDIANA
Sexo: Masculino 45.7% (16) Femenino 54.3% (19)		
Edad	53.97	56
Estancia UCI en días	18	12
Días de Estancia Intrahospitalaria Total en días	48.11	40

En cuanto a la estancia intrahospitalaria de los pacientes podemos decir que menos del 15% de pacientes demostraron una estancia intrahospitalaria menor de 14 días. El rango de estancia intrahospitalaria fluctúa entre los 8 y 240 días para una media de 48.11 días y una mediana de 40 días.

Tabla 1. Hasta el 68.6% (24 pacientes) requirieron estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con una estancia intrahospitalaria en UCI fluctuando entre 2 a 90 días para una media de 18 días y una mediana de 12 días.

El 62.9% (22 casos) de los pacientes demostraba el antecedente de contar con cirugía reciente en un lapso menos de 3 meses, de éstos el 31.40% (11 casos) correspondía a procedimientos recientes neuroquirúrgicos, seguido del 20% (7 casos) de cirugía intra-abdominal. Es importante mencionar que no se presentaron casos de candidemia en pacientes posquirúrgicos de cirugía vascular mayor. Tabla

2.

**TABLA 2. Pacientes con antecedente de cirugía reciente y tipos de procedimientos quirúrgicos.**

	PORCENTAJE	CASOS
Cirugía reciente (menor a 3 meses)	62.90%	22
Procedimiento intraabdominal	20%	7
Procedimiento Neuroquirúrgico	31.40%	11
Procedimiento de Cabeza y Cuello	5.70%	2
Procedimiento cardiotorácico	2.90%	1

La mortalidad global fue del 38.46 % (15 casos) de los cuales hasta el 80% (12 casos) se podría atribuir como causa directa de defunción la candidemia. Las principales causas de defunción fueron choque séptico (17.1% de los casos/6 casos) y edema cerebral severo (8.6% de los casos/3 casos).

En cuanto a las especies aisladas de *Candida* las más frecuentes fueron las *Candida spp.* con un total de 28 casos Vs 13 casos de *Candida albicans*. Entre las *Candida spp.* la distribución de las especies identificadas fueron como sigue: *Candida tropicalis* en 6 casos (21.42%), *Candida glabrata* en 5 casos (17.85%), *Candida parapsilosis* en 1 caso (3.57%), *Candida famata* en 1 caso (3.57%) y los otros 15 restantes no se pudo aislar especie y fueron reportadas como *Candida spp.* Tabla 3. La razón por la cual acorde al número de especies hay 41 casos en relación a 39 pacientes como población total se explica por la presencia de 2 casos de candidemia polimicrobiana en un paciente con pseudooclusión intestinal crónica (*Candida tropicalis* + *Candida glabrata*) y otro paciente con meningiomatosis con edema cerebral severo (*Candida tropicalis* + *Candida glabrata*).

**TABLA 3. Distribución de las especies de *Candida***

ESPECIES DE CANDIDA	N: 41 eventos
<b><i>Candida albicans</i></b>	<b>13</b>
<b><i>Candida spp.</i></b>	<b>28</b>
<i>Candida tropicalis</i>	6
<i>Candida glabrata</i>	5
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Candida famata</i>	1
<i>Candida spp. sin identificación.</i>	15

El uso de antibioticoterapia de amplio espectro se realizó en el 97.1% de los casos (34 casos). Los carbapenémicos fueron el grupo de antibióticos que más se prescribieron en estos pacientes (88.6%-31 casos), seguido de el grupo de Vancomicina/Linezolid con 71.40% (25 casos). El número de días

promedio de uso de antimicrobianos de amplio espectro varió entre 1 a 2 semanas. Acorde a grupos de antimicrobianos mostrados en la Tabla 4, se muestran las medias y medianas del total de días de uso de antibióticos durante la estancia intrahospitalaria de los diferentes pacientes. También podemos mencionar que sólo en el 17.1% (6 casos) se utilizó en algún momento de la estancia hospitalaria la profilaxis antifúngica. Tabla 4.

**TABLA 4. Uso de antimicrobianos de amplio espectro**

	% TOTAL	N		MEDIA	MEDIANA
Antibioticoterapia de amplio espectro	97.10%	34 casos			
Carbapenémicos	88.60%	31 casos	Número de Días de Uso de Carbapenémicos	16.09	14
Cefalosporinas de 3era generación	70.60%	24 casos	Número de Días de Uso de Cefalosporinas 3 gen	12.28	8
PIP/TAZO	31.40%	11 casos	Número de Días de Uso de PIP/TAZO	12.27	12
Vancomicina/Linezolid	71.40%	25 casos	Número de Días de Uso de Vanco/Line	12.08	8
Metronidazol	31.40%	11 casos	Número de Días de Uso de Metronidazol	9.27	8
Otros antibióticos	80%	28 casos	Número de Días de Uso de Otros Antibióticos	16.96	15
Profilaxis antifúngica	17.10%	6 casos			

En cuanto a las septicemias agregadas, hubo 15 pacientes que desarrollaron infecciones hematológicas agregadas dentro del espectro de 12 microorganismos, cuya distribución y frecuencia se muestra en la Tabla 5. para un número total de 25 eventos de infecciones agregadas.

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

GÉRMENES ASOCIADOS COMO CAUSA DE SEPTICEMIA	N:15	Frecuencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>		2
<i>Staphylococcus aureus</i>		2
<i>Serratia marcescens</i>		2
<i>Enterococcus faecalis</i>		2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		3
<i>Escherichia coli</i>		2
<i>Enterobacter cloacae</i>		4
<i>Citobacter freundii</i>		1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>		1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		2
<i>Staphylococcus hominis</i>		1

Las características generales de la población incluida en este estudio se muestra en la tabla 6 y 7. Aquí se muestran los parámetros bioquímicos así como constantes vitales al ingreso y egreso hospitalario.

**TABLA 6. Características generales de la población al ingreso hospitalario.**

N: 35/ LABORATORIOS AL INGRESO	MEDIA	MEDIANA
Creatinina en mg/dL	2	1.04
Temperatura en °C	36.4	36.4
Tensión arterial Sistólica en mmHg	123.2	120
Tensión Arterial Media en mmHg	118.17	93.3
Frecuencia Cardiaca	80	80
Frecuencia Respiratoria	19	20
pH arterial	7.36	7.38
Na en meq/L	141.38	141
K en meq/L	4.2	4
Hematócrito en %	35.41	34.4
Leucocitos totales x 10 <sup>3</sup> cel/ mm <sup>3</sup>	11.86	11.3
Neutrófilos x 10 <sup>3</sup> cel/mm <sup>3</sup>	8.69	8.46
plaquetas x 10 <sup>3</sup> cel/mm <sup>3</sup>	210.46	216
Escala Coma de Glasgow al ingreso	11	14
presión arterial de O <sub>2</sub> en mmHg	101.6	63
Fracción Inspirada de O <sub>2</sub> en %	41.37	40
Indice de Kirby	209.8	206
Bicarbonato en meq/L	17.65	17.5
Bilirrubinas en mg/dL	1.26	0.78

**TABLA 7. Características generales de la población estudiada al egreso hospitalario.**

<b>N: 35/ LABORATORIOS AL EGRESO</b>	<b>MEDIA</b>	<b>MEDIANA</b>
Creatinina en mg/dL	1.42	0.66
Temperatura en °C	36.3	36.5
Tensión arterial Sistólica en mmHg	113.3	120
Tensión Arterial Media en mmHg	104.3	90
Frecuencia Cardiaca	81	80
Frecuencia Respiratoria	19	20
pH arterial	7.35	7.37
Na en meq/L	141.74	142
K en meq/L	4.14	4.2
Hematócrito en %	35.41	34.4
Leucocitos totales x 10 <sup>3</sup> cel/ mm <sup>3</sup>	9.73	8.38
Neutrófilos x 10 <sup>3</sup> cel/mm <sup>3</sup>	6.84	6.27
plaquetas x 10 <sup>3</sup> cel/mm <sup>3</sup>	259	222
Escala Coma de Glasgow al ingreso	11	13
presión arterial de O <sub>2</sub> en mmHg	101.6	63
Fracción Inspirada de O <sub>2</sub> en %	42	40
Indice de Kirby	219	168
Bicarbonato en meq/L	18.8	19.8
Bilirrubinas en mg/dL	1.52	0.67

**TABLA 8. Comportamiento clínico hospitalario de la población estudiada.**

<b>LESION RENAL AGUDA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>N</b>			
Falla Renal Aguda	71.42%	25			
AKIN					
AKIN I	36.00%	9			
AKIN II	24.00%	6			
AKIN III	44.00%	11			
Neumonía Nosomocial					
Temprana	17.10%	6			
Tardía	71.40%	25			
			<b>DIAS TOTALES</b>	<b>MEDIA</b>	<b>MEDIANA</b>
Cateterización Venosa Central	91.40%	31	Número de Días Totales con CVC	52.72	44
Infecciones asociadas a Cateter Venoso Central	43.80%	14	Número de días con NPT	29.7	33
Uso de Nutrición Parenteral	28.60%	10	Número de Días de AMV	36.76	15
Uso de AMV	82.90%	29	Número de días del inicio de AMV a la traqueostomía	12.29	10.5
Uso de traqueostomía	45.20%	14	Inicio de dieta enteral al #día en UCI	2.4	1
Estado de Choque	57.10%	20			
Tipo de Estado de Choque					
Séptico	85%	17			
Hipovolémico	2.90%	1			
Otro	5.70%	2			
Uso de Vasopresores	60%	21			

Durante la estancia intrahospitalaria se registraron múltiples variables que describieron el comportamiento clínico de la población estudiada en el lapso de estudio. Podemos mencionar que el 71.24% (25) de los pacientes desarrolló insuficiencia renal aguda durante la estancia intrahospitalaria, de los cuales hasta el 44% correspondió a un estadio de lesión renal aguda AKIN III. A lo largo de la estancia hospitalaria se estadificó a la lesión renal aguda en base a la clasificación de RIFLE y los resultados se muestran en la Tabla 9. Podemos mencionar que tanto al ingreso, a la fecha probable de candidemia y al egreso hospitalario, la mayor parte de eventos de lesión renal aguda correspondieron a la escala F de RIFLE, 36% (9) al ingreso, 45.5% (10) a la fecha probable de candidemia y 42.9%(9) a la fecha del egreso seguido en frecuencia en todo momento de la estancia hospitalaria por eventos en clase R de RIFLE.

**TABLA 9. Lesión Renal Aguda durante la estancia hospitalaria**

COMPORTAMIENTO DE LA LESION RENAL AGUDA			
Escala de RIFLE			
Al ingreso/ n=(25)		PORCENTAJE	CASOS
	R	32.00%	8
	I	20.00%	5
	F	36.00%	9
	L	0.00%	0
	E	12.00%	3
A la fecha probable de candidemia/n=(22)			
	R	22.70%	5
	I	13.60%	3
	F	45.50%	10
	L	4.50%	1
	E	13.60%	3
Al Egreso hospitalario o defunción/n=(21)			
	R	28.60%	6
	I	4.80%	1
	F	42.90%	9
	L	9.50%	2
	E	14.30%	3

Hasta el 71.4 % de los pacientes (25 casos) desarrollaron neumonía nosocomial tardía, y temprana en el 17.1%(6 casos). Los pacientes que requirieron cateterización venosa central fueron 31 pacientes (91.40%), de los cuales 14 pacientes (43.8%) desarrollaron infección relacionada a uso de catéter venoso central. En promedio los pacientes mantuvieron la cateterización venosa central durante 52.72 días con una mediana de distribución de 44 días. El total de pacientes que requirió nutrición parenteral (NPT) fueron 10 (28.6%), manteniendo dicha nutrición en promedio durante 29.7 días con una mediana de distribución de 33 días. Hasta 29 pacientes (82.9%) requirieron en algún momento apoyo mecánico

ventilatorio (AMV) y la mayor parte de estos pacientes mantuvieron fueron catalogados como pacientes con ventilación mecánica prolongada, con un promedio de días de uso de AMV de 36.76 días y una mediana de distribución de 15 días; de estos hasta 14 pacientes (45.2%) requirieron uso de traqueostomía. El número de días promedio en los que se indicaba el procedimiento de traqueostomía posterior al inicio de AMV fueron 12.29 días con una media de distribución de 10.5 días. En aquellos pacientes que ingresaron a la UCI se inició la alimentación enteral a los 2.4 días en promedio con una media de distribución al primer día. El 60% (21) requirió uso de vasopresores de los cuales 20 (57.10%) la indicación principal fue estado de choque, el otro paciente requirió uso de vasopresores para mantener presión de perfusión cerebral. De los pacientes que desarrollaron choque, 17 pacientes (85%) correspondieron a choque séptico. Tabla 8.

También se registraron las escalas pronósticas de severidad de enfermedad al ingreso, a la fecha probable de candidemia y al egreso hospitalario. Evidentemente aunque no están validadas dichas escalas pronósticas más allá de las 48-72 hrs de estancia intrahospitalaria y aunque no todos los pacientes ingresaron a la UCI en los primeros días de estancia hospitalaria, se realizaron dichas cuantificaciones para poder asociarlas al desenlace por defunción o egreso por mejoría. En la tabla 10 se muestra la distribución de la cuantificación de las escalas pronósticas al ingreso hospitalario, a la fecha de candidemia y al egreso hospitalario.

**Tabla 10. Escalas Pronósticas de Severidad de Enfermedad Durante la Estancia Hospitalaria**

ESCALAS PRONÓSTICAS AL INGRESO			
Escala de SOFA	6.31	6	<33% mortalidad
Escala de APACHE II	16.94	16	11% mortalidad
Escala SAPS II	34.89	33	14% mortalidad

ESCALAS PRONÓSTICAS <i>Acorde a la Fecha de Candidemia</i>			
Escala de SOFA	8	8	<33% mortalidad
Escala de APACHE II	17	16	11% mortalidad
Escala SAPS II	37	36	18.1% mortalidad

ESCALAS PRONÓSTICAS AL EGRESO <i>Por defunción o mejoría</i>			
Escala de SOFA	8.46	8	<33% mortalidad
Escala de APACHE II	17.51	15	11% mortalidad
Escala SAPS II	38.79	40	26.6% mortalidad

Para el análisis de asociación, mediante el uso de tablas de contingencia se trato de asociar la presencia de defunción con cada una de las variables identificadas como factores de riesgo en los antecedentes patológicos que en la literatura han sido descritos como predisponentes al desarrollo de

candidemias nosocomiales como son la presencia de neoplasia hematológica o sólida, trasplante de órganos sólidos, enfermedades autoinmunes, trasplante de células madre hematopoyéticas; diabetes mellitus, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica; hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardiaca congestiva (clase III-IV NYHA), cardiopatía isquémica crónica, enfermedad arterial no coronaria, pancreatitis necrotizante; perforación intestinal, bronquitis crónica o EPOC, uso de corticoesteroides así como el tiempo de su uso; infección por VIH, uso de terapia inmunosupresora, uso de terapia virológica, uso de quimioterapia contra cáncer, neutropenia grave; cirugía reciente, estado de choque, presencia de neumonía nosocomial, uso de AMV, uso de NPT; días del AMV a la instalación de traqueostomía, días del ingreso al inicio de alimentación enteral, infecciones asociadas a cateterización central, uso de profilaxis antifúngica así como la presencia de falla renal aguda, estado de choque y uso de vasopresores. También se intentó asociar la edad, la candidemia como posible causa de defunción ( cuando con más de un esquema antimicrobiano de amplio espectro dirigido por aislamiento o empírico acorde a foco infeccioso identificado por más de 3 días el paciente continúa con datos de respuesta sistémica inflamatoria o choque refractario); uso de antibioticoterapia de amplio espectro ( separados por grupos antimicrobianos descritos previamente), presencia de especies de *Candida* en otros sitios anatómicos, tipo de hemocultivo de donde se aisló la especie de *Candida* y tratamiento antifúngico utilizado al aislamiento de la especie de *Candida*.

Las únicas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa para la defunción al desarrollo de candidemia nosocomial fueron las siguientes: **La presencia de neoplasia sólida** ( $p= 0.026$ ) / Tabla 11, **la presencia de enfermedad renal crónica** ( $p= 0.040$ ) / Tabla 12 , **el uso de vasopresores** ( $p= 0.039$ ) / Tabla 13 **y el estado de choque** ( $p= 0.003$ ) / Tabla 14. **Hubo una tendencia hacia la significancia estadística en la presencia de cardiopatía isquémica crónica** ( $p= 0.093$ ) / Tabla 15. En el resto de las variables se concluyó independencia con el estatus de defunción. Los datos se muestran a continuación:

**TABLA. 11 Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción comparada con la presencia de neoplasia sólida.**

Tabla de Contingencia (a)

Recuento

		Neoplasia Sólida		Total
		si	no	
Defunción	Defunción	4	11	15
	No Defunción	0	20	20
Total		4	31	35

### Pruebas de chi-cuadrado (b)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,022 <sup>a</sup>	1	,014		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,675	1	,055		
Razón de verosimilitudes	7,479	1	,006		
Estadístico exacto de Fisher				0,026	0,026
Asociación lineal por lineal	5,849	1	,016		
N de casos válidos	35				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,71.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**TABLA 12. Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción comparada con la presencia de Enfermedad Renal Crónica**

Tabla de contingencia (a)

Recuento		Enfermedad Renal Crónica		Total
		si	no	
Defunción	Defunción	5	10	15
	No Defunción	1	19	20
Total		6	29	35

### Pruebas de chi-cuadrado (b)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,844 <sup>a</sup>	1	,028		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,055	1	,080		
Razón de verosimilitudes	5,034	1	,025		
Estadístico exacto de Fisher				0,064	0,040
Asociación lineal por lineal	4,706	1	,030		
N de casos válidos	35				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,57.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**TABLA 13. Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción comparada con el Uso de Vasopresores.**

**Tabla de contingencia (a)**

Recuento		Uso de Vasopresores		Total
		si	no	
Defunción	Defunción	12	3	15
	No Defunción	9	11	20
Total		21	14	35

**Pruebas de chi-cuadrado (b)**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,375 <sup>a</sup>	1	,036		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,038	1	,081		
Razón de verosimilitudes	4,573	1	,032		
Estadístico exacto de Fisher				0,046	0,039
Asociación lineal por lineal	4,250	1	,039		
N de casos válidos	35				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**TABLA 14. Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción comparada con el Estado de Choque.**

**Tabla de contingencia (a)**

Recuento		Estado de Choque		Total
		si	no	
Defunción	Defunción	13	2	15
	No Defunción	7	13	20
Total		20	15	35

**Pruebas de chi-cuadrado (b)**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,343 <sup>a</sup>	1	,002		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	7,352	1	,007		
Razón de verosimilitudes	10,125	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				0,005	0,003
Asociación lineal por lineal	9,076	1	,003		
N de casos válidos	35				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,43.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**TABLA 15. Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción comparada con la presencia de Cardiopatía Isquémica Crónica.**

**Tabla de contingencia (a)**

Recuento		Cardiopatía Isquémica Crónica		Total
		si	no	
Defunción	Defunción	4	11	15
	No	1	19	20
	Defunción			
Total		5	30	35

**Pruebas de chi-cuadrado (b)**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,286 <sup>a</sup>	1	,070		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,755	1	,185		
Razón de verosimilitudes	3,370	1	,066		
Estadístico exacto de Fisher				0,141	0,093
Asociación lineal por lineal	3,192	1	,074		
N de casos válidos	35				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,14.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Se realizó un análisis de varianza ANOVA de un solo factor, en este caso la defunción para ver si éste modifica el resto de las variables como el uso de antimicrobianos de amplio espectro (separados por grupos ya previamente descritos), uso de AMV, días de EIH total, estancia en UCI, uso de traqueostomía, inicio de dieta enteral, y número de días con cateterización venosa central sin encontrar

diferencia estadísticamente significativa para asociar el número de días que transcurre entre cada variable con la defunción de los casos estudiados.

En cuanto al desarrollo de Lesión Renal Aguda se realizó un análisis de conjunto de datos mediante tablas de contingencia para poder asociar la defunción con el estadio de lesión renal aguda por medio de la escala de RIFLE al ingreso y al egreso hospitalario por defunción o mejoría. Se encontró que la variación en la progresión de lesión renal aguda del ingreso al egreso hospitalario se asocia de manera estadísticamente significativa a deceso de los pacientes estudiados con una  $p$  estadísticamente significativa de 0.007 ( $p < 0,05$ ). Tabla 16.

**TABLA 16. Tabla de contingencia (b) y prueba de chi-cuadrado (c) para la variable Defunción comparada con el conjunto de datos que explican (a) la variación en la escala de RIFLE de lesión renal aguda del ingreso al egreso hospitalario por defunción o mejoría.**

**Resumen del procesamiento de los casos (a)**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Escala RIFLE al Ingreso *						
Escala RIFLE al Egreso *	19	54,3%	16	45,7%	35	100,0%
Defunción						

**Tabla de contingencia Escala RIFLE al Ingreso \* Escala RIFLE al Egreso \* Defunción**

Recuento

Defunción			Escala RIFLE al Egreso					Total
			Risk	Injury	Failure	Loss	End Stage Kidney Disease	
Defunción	Escala RIFLE al Ingreso	Risk	0		3		0	3
		Injury	1		1		0	2
		Failure	1		5		0	6
		End Stage Kidney Disease	0		0		2	2
		Total	2		9		2	13
No Defunción	Escala RIFLE al Ingreso	Risk	1	1		0	0	2
		Injury	1	0		1	0	2
		Failure	1	0		0	0	1
		End Stage Kidney Disease	0	0		0	1	1
		Total	3	1		1	1	6
Total	Escala RIFLE al Ingreso	Risk	1	1	3	0	0	5
		Injury	2	0	1	1	0	4
		Failure	2	0	5	0	0	7
		End Stage Kidney Disease	0	0	0	0	3	3
		Total	5	1	9	1	3	19

Pruebas de chi-cuadrado (c)

Defunción		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Defunción	Chi-cuadrado de Pearson	15,407 <sup>b</sup>	6	0,017
	Razón de verosimilitudes	13,414	6	0,037
	Asociación lineal por lineal	3,611	1	0,057
	N de casos válidos	13		
No Defunción	Chi-cuadrado de Pearson	10,000 <sup>c</sup>	9	0,350
	Razón de verosimilitudes	9,364	9	0,404
	Asociación lineal por lineal	1,998	1	0,157
	N de casos válidos	6		
Total	Chi-cuadrado de Pearson	27,149 <sup>a</sup>	12	0,007
	Razón de verosimilitudes	23,456	12	0,024
	Asociación lineal por lineal	6,207	1	0,013
	N de casos válidos	19		

a. 20 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,16.

b. 12 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,31.

c. 16 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,17.

Utilizando un método de análisis de varianza univariado para buscar la asociación entre la duración en días del uso de antimicrobianos de amplio espectro con la defunción, sólo se encontró asociación entre el uso de Carbapenémicos y la No Defunción de los pacientes con una significancia estadística significativa ( $p < 0,05$ ). Tabla 17. En el resto de los antimicrobianos se encontró independencia de las variables con la No Defunción de los pacientes.

**TABLA 17. Análisis de Varianza univariado entre el número de días de uso de carbapenémicos asociado a la Defunción de los pacientes estudiados.**

Factores inter-sujetos			
		Etiqueta del valor	N
Carbapenémicos	1	si	31
	2	no	4
Defunción	1	Defunción	15
	2	No Defunción	20

### Estadísticos descriptivos

Variable dependiente: Número de Días de Uso de Carbapenémicos

Carbapenémicos	Defunción	Media	Desviación típica	N
si	Defunción	14,83	12,641	12
	No Defunción	20,26	12,635	19
	Total	18,16	12,712	31
no	Defunción	,00	,000	3
	No Defunción	,00	.	1
	Total	,00	,000	4
Total	Defunción	11,87	12,778	15
	No Defunción	19,25	13,106	20
Total		16,09	13,303	35

### Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Número de Días de Uso de Carbapenémicos

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	1385,392 <sup>a</sup>	3	461,797	3,091	0,041
Intersección	838,335	1	838,335	5,611	0,024
CAR	838,335	1	838,335	5,611	0,024
DEF	20,066	1	20,066	,134	0,716
CAR * DEF	20,066	1	20,066	,134	0,716
Error	4631,351	31	149,398		
Total	15073,000	35			
Total corregida	6016,743	34			

a. R cuadrado = ,230 (R cuadrado corregida = ,156)

Finalmente para poder asociar las Escalas Pronósticas de Severidad de Enfermedad (SOFA, APACHE, SAPS II) con la defunción al ingreso, a la fecha probable de candidemia y al egreso por defunción o mejoría se utilizaron tablas de contingencia con prueba de Chi- Cuadrado para dependencia de las variables. En este rubro podemos mencionar que ninguna escala pronóstica mostró asociación directa entre la severidad de enfermedad y la muerte al ingreso hospitalario. A la fecha de probable candidemia si se mostró asociación aunque sólo para la Escala SAPS II de severidad de Enfermedad y la defunción de los casos con una ( $p < 0,05$ ) estadísticamente significativa. Tabla18.

Al egreso hospitalario por defunción o mejoría, las tres escalas pronósticas de severidad de enfermedad mostraron asociación entre el desenlace del paciente y el score de severidad, correspondiendo a la Escala de APACHE ( $p=0.019$ ), para la Escala de SOFA ( $p=0.002$ ) y para la

Escala SAPS II ( $p=0.001$ ), todas estadísticamente significativas para un valor de ( $p < 0,05$ ). Tabla 19, 20 y 21 respectivamente,

**TABLA 18. Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción asociada al Score de Severidad de Enfermedad SAPS II a la Fecha de Candidemia de los pacientes estudiados.**

Tabla de contingencia (a)

Recuento		SAPS II a la Fecha Probable de Candidemia		Total
		1	2	
Defunción	Defunción	9	6	15
	No Defunción	18	2	20
Total		27	8	35

Pruebas de chi-cuadrado (b)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,375 <sup>a</sup>	1	,036	0,051	0,046
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,839	1	,092		
Razón de verosimilitudes	4,434	1	,035		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	4,250	1	,039		
N de casos válidos	35				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,43.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**TABLA 19. Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción comparada con el Score de Severidad de Enfermedad APACHE II al egreso hospitalario por defunción o mejoría de los pacientes estudiados.**

Tabla de contingencia (a)

Recuento		APACHE al Egreso		Total
		1	2	
Defunción	Defunción	8	7	15
	No Defunción	18	2	20
Total		26	9	35

**Pruebas de chi-cuadrado (b)**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,033 <sup>a</sup>	1	,014		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4,266	1	,039		
Razón de verosimilitudes	6,172	1	,013		
Estadístico exacto de Fisher				0,022	0,019
Asociación lineal por lineal	5,860	1	,015		
N de casos válidos	35				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,86.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**TABLA 20. Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción comparada con el Score de Severidad de Enfermedad SOFA al egreso hospitalario por defunción o mejoría de los pacientes estudiados.**

**Tabla de contingencia (a)**

Recuento

		SOFA al Egreso		Total
		1	2	
Defunción	Defunción	7	8	15
	No Defunción	19	1	20
Total		26	9	35

**Pruebas de chi-cuadrado (b)**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,483 <sup>a</sup>	1	,001		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	8,105	1	,004		
Razón de verosimilitudes	11,235	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				0,002	0,002
Asociación lineal por lineal	10,183	1	,001		
N de casos válidos	35				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,86.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**TABLA 21. Tabla de contingencia (a) y prueba de chi-cuadrado (b) para la variable Defunción comparada con el Score de Severidad de Enfermedad SAPS II al egreso hospitalario por defunción o mejoría de los pacientes estudiados.**

**Tabla de contingencia (a)**

Recuento		SAPS II al Egreso		Total
		1	2	
Defunción	Defunción	5	10	15
	No Defunción	18	2	20
Total		23	12	35

**Pruebas de chi-cuadrado (b)**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,216 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	9,831	1	,002		
Razón de verosimilitudes	12,905	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				0,001	0,001
Asociación lineal por lineal	11,867	1	,001		
N de casos válidos	35				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,14.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

## DISCUSION.

Hemos encontrado a las candidemias nosocomiales como infecciones de alta gravedad y mortalidad (38.46%), con aumento en la incidencia en los últimos años, que afecta a pacientes con enfermedad de base grave y que tiene como factores de riesgo fundamentales: la presencia de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, cirugía previa y uso previo de antibióticos. Nuestros resultados globales son superponibles a otras series<sup>4,26,75</sup> Aunque en nuestro estudio encontramos asociación estrecha con la presencia de enfermedad renal crónica, uso de vasopresores, choque séptico y cardiopatía isquémica crónica.

La incidencia observada en nuestro estudio, 2.3/1000 ingresos/año, es similar que la reflejada en la literatura<sup>4</sup> de 1.9/1000 ingresos/año. De los 39 pacientes estudiados con candidemia nosocomial, la mayor parte, 54.3% eran mujeres, con una edad media de 54 años y habían ingresado más de la mitad de los mismos en servicios quirúrgicos. Casi todos presentaban una o varias enfermedades de base, siendo las principales: EVC hemorrágico, síndrome de Guillain –Barré y sepsis abdominal.

En relación con los factores predisponentes no encontramos diferencias entre nuestros resultados y los de la literatura. Uno de los factores de riesgo más significativo de otros trabajos<sup>1,7,36,121</sup> fue el uso previo de múltiples antimicrobianos. En nuestro estudio el uso de carbapenémicos es un factor frecuentemente asociado a la No Defunción al desarrollo de fungemias y es proporcional al tiempo de uso de los mismos. Así mismo no encontramos asociación entre antecedentes de ingreso en UCI, cirugía previa y diversas manipulaciones (catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, sondas, ventilación mecánica, transfusiones, etc.), quizás por el tamaño de la muestra.

En lo referente a la situación de gravedad clínica inicial, focos y complicaciones desarrolladas por los pacientes con candidemia nosocomial tampoco encontramos diferencias con lo descrito previamente en la literatura<sup>4</sup>. Aunque se encontró que los pacientes que fueron empeorando el estadio de lesión renal aguda durante el transcurso de la EIH tenían más posibilidades de morir que aquellos que remitían la LRA o no la presentaron. También se encontró asociación en el empeoramiento de la severidad de la Enfermedad de Base medido mediante las distintas escalas pronósticas SOFA, SAPS II y APACHE II al momento de realizar la candidemia y al egresar ya sea por defunción o mejoría.

En nuestro estudio se observa aumento de *C. no albicans* (68.29%) que es ahora el grupo de levaduras más frecuentemente aislado, superando claramente a *C. albicans* (31.71%) al igual que ocurre en otras series<sup>2,18</sup>. También es de destacar el aumento en las distintas series, al igual que en la nuestra, de la frecuencia de aislamientos de *C. parapsilosis*, en relación con el antecedente de nutrición parenteral y en otros estudios también con la población pediátrica, grupo que no se incluyó en nuestro estudio<sup>8,19,65</sup>.

El pequeño número de policandidemias (2 casos/5%) es semejante al encontrado en otra serie más larga y con mayor número de casos (5,2%)<sup>29</sup>. Estos casos se observan fundamentalmente en pacientes oncohematológicos que llevan durante periodos prolongados de tiempo catéter venoso central o dispositivo para la administración de quimioterapia, pero en nuestra unidad ocurrieron en un pacientes con pseudo-oclusión intestinal crónica y otro con meningiomatosis.

El foco urinario, seguido de la cateterización venosa central fue el sitio de origen de la candidemia más frecuentemente observado en nuestro estudio, estos hallazgos son similares a otros trabajos como el de Almirante et al<sup>65</sup>.

Las complicaciones más frecuentes derivadas de la candidemia en nuestro trabajo eran: insuficiencia renal, y choque séptico. Siendo estos resultados semejantes a otras series<sup>14,21</sup>.

La mortalidad de las distintas series de pacientes con candidemia nosocomial oscila entre 40-75%<sup>1,2,5</sup>; en nuestra experiencia ha permanecido en niveles similares en el periodo de estudio lo que pone de manifiesto la alta gravedad de estas infecciones<sup>152,16</sup>. Esta mortalidad puede verse incrementada en los próximos años por el aumento de las resistencias, aunque en nuestro estudio este aumento de las

resistencias no ha influido significativamente en la mortalidad, lo que está probablemente relacionado con la baja incidencia de estas.

En cuanto a la muerte directamente atribuible a la candidemia o éxitus relacionado, nuestros resultados (80%) son mayores a los reportados de otras series <sup>31,33</sup>, donde se ha observado que oscila del 33 al 48%. Este amplio rango puede deberse a los diferentes criterios para distinguir la muerte directamente atribuible a la candidemia de la que no lo es. En nuestro estudio al igual que en otros <sup>31</sup> consideramos emuerte relacionada, a la defunción durante la fase aguda de la infección o hasta una semana después de recibir tratamiento antifúngico. En estudios prospectivos <sup>32</sup> la mortalidad atribuible a la candidemia se estima alrededor del 5%, bastante más baja que la hasta ahora observada en estudios retrospectivos <sup>33</sup>. No obstante lo que si parece claro es que la presencia de *Candida* spp. en el hemocultivo de un enfermo grave es un factor independiente de mal pronóstico en su evolución <sup>34</sup>. Es por ello que es muy importante conocer la situación de gravedad previa de estos enfermos.

Ante estos resultados, la aparición de fiebre elevada en un paciente hospitalizado con enfermedad de base grave, presencia de catéteres, sondas, cirugía previa, que ha recibido dos o más ciclos de antibacterianos de amplio espectro y transfusiones previas nos debe alertar de la existencia de probable candidemia.

La mortalidad del 38.46% en nuestra serie de pacientes con candidemia nosocomial, la encontramos asociada significativamente, con: el desarrollo de choque séptico, progresión de la lesión renal aguda sobretudo si se encuentra superimpuesta a enfermedad renal crónica, y el aumento en los scores de severidad al momento del diagnóstico de la candidemia y durante los días posteriores que muy probablemente por ausencia de identificación temprana progresa inexorablemente a la muerte.

Estos resultados son semejantes a otros estudios de la literatura <sup>127,75,4</sup>, pudiendo observar en un grupo de estudio que de 22 pacientes que recibieron tratamiento tardío, solo 4 (18%) evolucionaron hacia la curación, y ninguno de los 12 que no recibieron tratamiento antifúngico. Otros factores que se asociaron significativamente a mayor mortalidad aunque no de manera independiente fueron: el tratamiento inadecuado <sup>152</sup>, la edad superior a 65 años, los antecedentes de transplante de órgano sólido, la clínica y aparición de las típicas complicaciones derivadas de la infección. <sup>1,5</sup>

De todos los factores pronóstico, en nuestra experiencia, la gravedad clínica inicial crítica constituye el factor de mayor impacto en el pronóstico de los enfermos con candidemia, siendo por tanto de gran relevancia la valoración clínica inicial de estos pacientes y la necesidad de hacer especialmente en ellos un tratamiento empírico precoz que permita mejorar su pronóstico y evolución. Este resultado es semejante a lo encontrado en otras publicaciones <sup>26,9,33</sup>.

## CONCLUSIONES

- 1) Las candidemias nosocomiales constituyen infecciones de alta gravedad, con una creciente incidencia y elevada mortalidad cercana al 50%, que asientan en pacientes con enfermedad de base grave, donde la presencia de catéter venoso central, nutrición parenteral, antecedente de cirugía y uso previo de antibióticos de amplio espectro representan sus principales factores de riesgo. En nuestro estudio se asoció la presencia de enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica crónica, choque séptico y uso de vasopresores.
- 2) En nuestro estudio comparativo hemos encontrado un aumento de la incidencia de la candidemia nosocomial, una mayor gravedad clínica inicial, incremento de *C. no albicans* sobre *C. albicans*.
- 3) La situación de gravedad crítica al momento de la candidemia y durante los días posteriores así como la progresión de la Lesión Renal Aguda durante la estancia hospitalaria son los principales factores que determinan mortalidad en la serie estudiada.
- 4) debido al tamaño poblacional y a la ausencia fidedigna de registros de aislamiento microbiológico en nuestro hospital no pudimos recabar más información de manera retrospectiva. Este estudio abrirá pauta para la importancia en la identificación temprana, sospecha clínica y normar el tratamiento de elección en este grupo poblacional que como pudimos observar difiere a las poblaciones estudiadas en otras partes del mundo.

## REFERENCIAS

1. Gómez J, Baños V, Simarro E, Canteras M. Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998. *Enf. infecc. Microbiol. Clin.* 2001; 19: 304-307.
2. Snyderman D. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections *Chest* 2003; 123: 500S-503S.
3. Marchetti O. Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular trends, 1991-2000. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:311-20
4. Pfaller MA. Epidemiology of invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2007, p. 133-163
5. Garbino J. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 2002; 81: 425-433.
6. Ben-Abraham R. Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. *Journal of infection* 2004; 49: 317-323.

7. Swinne D. A one year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiol. Infect.* 2004; 132: 1175-1180.
8. García San Miguel L. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: Emergence of *Candida parapsilosis*. *Infection control and hospital epidemiology*; Jun 2005; 26, 6; ProQuest Medical Library. Pag 548
9. Alonso-Valle H. Candidemia in a tertiary Care Hospital: Epidemiology and factors Influencing Mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:254-257
10. Tomasa A.Nolla-Salas. Infección nosocomial. Concepto, prevención y tratamiento. Infecciones producidas por hongos. SEIMUC 1994. pag. 195-204
11. Tortorano AM. Epidemiology of Candidaemia in Europe: Results of 28- Month European Confederation of Medical Micology (ECMM) Hospital-Based Surveillance Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23: 317-322
12. Bustamante C. Treatment of *Candida* infection: a view from the trenches! *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005; 18:490-495
13. Peman J. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida species* isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:23-30
14. Mandell 6a ed. 2005. Principles and practice of infectious diseases. (Elsevier Churchill Livigstone) Vol. 2
15. Sobel J.D. Practice guidelines for the treatment of fungal infectious. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30:652
16. Luzzati R. Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:908-913
17. Pontón J, del Palacio A. Avances y limitaciones del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por levaduras. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24:181-186
18. Marco F. Trends and frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2003. 46; 259-264
19. Durán MT. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida spp.* de hemocultivos en un periodo de cinco años (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(9): 488-92
20. Klingspor L. A prospective epidemiological survey of Candidaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 52-54
21. Schelenz S. Candidemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. Blackwell publishing Ltd 2003; *Mycoses* 46, 390- 396
22. Bertagnolio S. Hospital-acquired candidemia in HIV-infected patients. Incidence, risk factors and

- predictors of outcome. Journal of chemotherapy 2004. Vol.16-n.2 (172-178).
23. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva por *Candida spp*. Enf Infecc y Microbiol Clin Vol 21 Num 9 Nov 2003, 498-508
  24. Fraser J. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15: 414-21
  25. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20: 1531-4
  26. Almirante B. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: Results from population-based surveillance Barcelona, Spain, from 2002-2003. Journal of Clinical Microbiology, Apr.2005,p.1829-35
  27. Hajjeh RA.Sofair. Incidence of bloodstream infections due to *Candida species* and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population –based active surveillance program. J. Clin. Microbiol. 2004; 42:1519-27
  28. Safdar A. the predictors of outcome in immunocompetent patients with hematogenous candidiasis. International journal of Infectious diseases 2004; 8: 180-186.
  29. Pulimood S. Polymicrobial candidemia. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2002; 44; 353-357
  30. Wey SB. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1995; 148: 2642-45
  31. Viudes A. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 767-774
  32. Blot SI. Estimating attributable mortality of Candidemia: clinical judgement vs. Matched cohort studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 132-133
  33. Gudlaugsson O. Attributable mortality of nosocomial Candidemia, revisited. Clinical Infectious Diseases 2003; 37: 1172-7
  34. Pittet D. Microbiological factors influencing outcome of nosocomial bloodstream infection: a 6 year validated , population-based model. Clin Infect Dis 1997; 24:1068-78
  35. Krcméry V. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2000; 36: 7-11
  36. Boo T.W. Candidemia in an Irish tertiary referral hospital: epidemiology and prognostic factors. Blackwell publishing Ltd. Mycoses 2005; 48: 251-259
  37. Colombo A.L. Global distribution and outcomes for *Candida species* causing invasive candidiasis: Results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasives candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 470-474.

38. Martin D. *Candida species* distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 329-33
39. Bedini A. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. Clin Microbiol Infect 006; 12:75-80
40. Tortorano A.M. The European confederation of medical mycology survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 *non-albicans Candida* isolates from blood. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003; 52:679-682.
41. Pfaller MA: Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. Journal of Clinical Microbiology, May 2003, p. 2176-2179
42. Perea S. Antifungal resistance in pathogenic fungi. Clinical Infectious Diseases 2002; 35:1073-80
43. Dismukes W. Introduction to antifungal drugs. Clinical Infectious Diseases 2000; 30: 653-7
44. Girmenia C. Breakthrough *Candida krusei* fungemia during fluconazole prophylaxis followed by breakthrough Zygomycosis during caspofungin therapy in a patient with severe aplastic anemia who underwent stem cell transplantation. Journal of Clinical Microbiology Oct. 2005; p. 5395-96
45. Imhof A. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. Clin Infect Dis. 2004; 39: 743-6
46. Kibbler CC. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida species* in England and Wales. J Hosp Infect 2003; 54:18-24
47. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl.1):11-23
48. White MH. The contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections (editorial). Clin Infect Dis 1997; 24: 1129-30
49. Pfaller MA, Diekema DJ. International surveillance of bloodstream infection due to *Candida species*: Frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. J Clin Microbiol 2001; 39:3254-9
50. Pfaller MA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida species*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY Program. The Sentry Participan group. J Clin Microbiol 1998 36: 1886-1889
51. Pfaller MA. Bloodstream infections due to *Candida species*: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997- 1998. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:747-

52. Colombo AL. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 281-286
53. Trick WE National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35:627-30
54. Pappas PG. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-643
55. Kobayashi T. A probable case of aspiration Pneumonia caused by *Candida glabrata* in non-neutropenic patient with candidemia. *Internal Medicine* Vol. 44, No.11(November 2005)
56. Komshian SV. Fungemia caused by *Candida species* and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics and evaluation of factors influencing outcome. *1989 Rev Infect Dis* 11: 379-390
57. Hitchcock CA. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1962-1965
58. Nguyen MT. Orally administered amphotericin B in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients caused by azole-resistant *Candida albicans*. *AIDS* 10:1745-1747. 1996
59. Samra Z. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in a tertiary medical center in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 592-595
60. Levy I. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1086-1088
61. Weems JJ. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1029-1032
62. Levin AS. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of the healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:243-249
63. Matsumoto FE Yeasts isolated from blood and catheter in children from a public Hospital of Sao Paulo, Brazil. *Mycopathologia* 2001; 154: 63-69
64. Lupetti A. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 63-69
65. Almirante B. Epidemiology, risk factors and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections : Case Control population-based surveillance study of patients in Barcelona , Spain, from 2002 to 2003. *Journal of Clinical Microbiology*, May 2006, p.1681-1685
66. Jarque I. Delay of onset of candidemia and emergence of *Candida krusei* fungemia in hematologic patients receiving prophylactic fluconazole. *Haematologica* 2000; 85: 441-443

67. Pan SCh. Septic *Candida krusei* thrombophlebitis of inferior vena cava with persistent fungemia successfully treated by new antifungal agents. Medical Mycology December 2005, 43, 731-734
- 67\* (bis). Lin MY. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49:4555-4560
68. Klasterky J. Opportunistic infections in patients with cancer. Annals of Oncology 15 (Supplement 4): iv329-iv335, 2004
69. Singh N. Changing spectrum of invasive Candidiasis and its therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001; 7(suppl):1-7
70. Tekeli A. Initial *Candida dubliniensis* isolate in *Candida spp.* Positive haemocultures in Turkey between 2001 and 2004. Journal Compilation 2006; Mycoses 49, 60-64
71. Sullivan D. *Candida dubliniensis sp.* Nov= phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidiasis in HIV- infected individuals. Microbiology 1995; 141: 1507-21
72. Rex J.H. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2000; 30:662-78
73. Shin JH. Molecular epidemiological analysis of bloodstream isolates of *Candida albicans* from university hospital over a five-year period. The journal of microbiology, December 2005; p. 546-554
74. Mermel LA Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. J. Intraven Nurs 2001 May-Jun;24(3):180-205
75. Morrell M. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2005, p.3640- 3645
76. Alonso -Valle H. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis 22: 254-257
77. Ascioğlu S. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:7- 14
78. Anaissie EJ. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. AM J Med 1998;104: 238-45
79. Gadea I, Cuenca-Estrella M. Recomendaciones para el diagnóstico micológico y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. Enferm Infec Microbiol Clin 2004; 22(1):32-9
80. Sendid B. Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen test to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults.
81. Lain A. Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-

- terminal fragment of *Candida albicans* Hwp1. BMC Microbiol 2007; 7:35 (21 apr 2007)
- 81 (bis) Nett J. D.β-1-3 Glucan as a test for central venous catheter biofilm infections. J Infect Dis 2007; 195:1705-1712
82. Pickering JW. Evaluation of a (1-3)-β-D-Glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. Journal of Clinical Microbiology, Dec. 2005, p. 5957- 5962
83. Moreira-Oliveira MS. Diagnosis of candidemia by polymerase chain reaction and blood culture: prospective study in a high-risk population and identification of variables associated with development of candidemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2005) 24:721-726
84. Viviani MA. Four-year persistence of a single *Candida albicans* genotype causing bloodstream infections in a surgical ward proven by multilocus sequence typing. Journal of Clinical Microbiology, Jan.2006, p.218-221
85. Martino P. Making the diagnosis of fungal infection: when to start treatment. International Journal of Antimicrobial Agents. 16(3): 323-329, 2000 Nov.
86. Ostrosky-Zeichner L. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:651-655
87. Anidulafungina. Drugs of today 2008; Vol.44. Prous Science
88. Reboli AC. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. New England Journal of Medicine. Jun 2007, Vol 356 n. 24, pag.2472-82
89. Deck DH. Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 4(1), 137-149 (2006)
90. Pachón J. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. Enf Infecc y Microbiol Clin Vol 24 n. 4 Abr 2006;pag 254-263
91. Pfaller MA. Correlación entre las CMI y la respuesta para especies de *Candida* estudiadas frente a voriconazol: Análisis y propuesta de puntos de corte interpretativos. Journal of Clinical Microbiology Mar 2006 p. 819-826
92. Kam LW, Lin JD. Management of systemic candidal infections in the intensive care unit. AM J Health Syst Pharm 2002 Jan 1;59(1):33-41
93. Winston DJ. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. American Journal of Medicine. 108(4):282-289, 2000 Mar.
94. Aguado J.M. infección fúngica. Temas a debate en enfermedades infecciosas. MSD 2003.
95. Keating GM. Caspofungin. 15:Drugs 2001;61(8):1121-9; discussion 1130-1
96. Magill SS. Triazole cross-resistance among *Candida spp.*: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. Journal of Clinical Microbiology, Feb

2006,p. 529-535

97. Corey L. Persistent fever in patients with neutropenia. *N Engl Med*, Vol.346, No.4. January 24, 2002
98. Ostrosky-Zeichner L. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37:415-25
99. Walsh TJ. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. Vol 42 (9) (pp 2391-98), 1998
100. Kim R. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin pharmacother* 2007, 8: 1479-92
101. Dowell JA. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degree of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:461-70
102. Dowell JA. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007, 47: 305-14
103. Aperis G. Developments in the treatment of candidiasis: more choices and new challenges. *Expert opin investig drugs* 2006; 15:1319-36
104. Rex J.H. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for *Infectious Diseases* 2003; 36:1221-8
105. Philip A. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole and amphotericin B against *Aspergillus spp.* and *fusarium spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3572-4
106. Milpied N. Fever in neutropenic patient. *Revue du praticien*. Vol 51(6) (pp 633-637), 2001
107. Donowitz GR. Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology*. 113-39, 2001
108. Martino P. Making the diagnosis of fungal infection: when to start treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 16(3):323-329, 2000 Nov.
109. Safdar A. Prolonged candidemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 sep. 15;35(6):778-9
110. Antrum J. Meeting the challenge of systemic fungal infections in cancer: nursing implications. *European Journal of Haematology*. Supplementum. 57:7- 11, 1996
111. Gucalp R. Management of the febrile neutropenic patient with cancer. *Oncology (Huntington)*. 5(7): 137-44, 147; discussion 148, 1991 jul.
112. De Pauw BE. Controversies in management of candidiasis in neutropenic patients treated for malignant diseases: New versus old or better versus worse. *International Journal of Infectious Diseases* . Vol 1 (Suppl.1) p.S32-S36, 1997
113. Prentice HG. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *British Journal of Haematology*. 98 (3):711-8, 1997 sep.

114. Frothingham R. Lipid formulations of amphotericin B for empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002 Oct 1;35(7):896-7; Discussion 897-8
115. García-Carbonero R. Antibiotics and growth factors in the management of fever and neutropenia in cancer patients. *Current Opinion in Hematology* 2002; 9:215-221.
116. Hughes WT. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51
117. Flynn TN. Cost effectiveness of amphotericin B plus G-CSF compared with amphotericin B monotherapy. Treatment of presumed deep-seated fungal infection in neutropenic patients in the UK. *Pharmacoeconomics*. 16(5 part 2): 543-550, 1999 nov.
118. Safdar A. Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia. *Wiley InterScience* nov. 2004.
119. Myoken Y. Breakthrough fungemia caused by azole-resistant *Candida albicans* in neutropenic patients with leukemia. *Correspondence CID* 2003; 36 (1 June) p.1946-7
120. Oude Lashof. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:43-48
121. Asmundsdottir LR. Improving survival of patients with Candidaemia: Analysis of prognostic factors from a long term, nationwide study in Iceland. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005; 37: 111-120
122. Ostrosky-Zeichner L. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47:3149-3154
123. Pfaller MA. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concerns for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4419-4431
124. Hughes W. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73
125. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1531-1534
126. Wenzel RP. Bloodstream infections due to *Candida species* in the intensive care unit: Identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S389-93
127. San Miguel LG. Candidemia in pediatric patients with congenital heart disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006; 2006 Jul.;55(3): 203-7 Epub 2006 Mar 20.
128. Charles PE. Multifocal *Candida species* colonization as a trigger for early antifungal therapy. *Crit Care Med*. 2006 Mar; 34(3):913-4
129. Lean C. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006 Mar; 34(3): 730-7

130. McCallum DM. Need for early antifungal treatment confirmed in experimental disseminated *Candida albicans* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; Dec; 48(12): 4911-4
131. Nolla-Salas J. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy Study group of fungal infection in the ICU. *Intensive Care Med.* 1997 Jan;23 (1):23-30
132. Iwama A. Improved survival from fungaemia in patients with haematological malignances: analysis of risk factors for death and usefulness of early antifungal therapy. *Eur J Haematol.* 1993 sep; 51(3): 156-60
133. Sala J. Sepsis caused by *Candida parapsilosis*. Joint and lung involment in 2 patients with acute leukaemia. *Med Clin (Barc).* 1990 an 204258-60
134. Martino P. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989 Nov 15;64(10):2030-4

ANEXO A Hoja de Recolección de Datos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

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

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

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

HEMOCULTIVOS:

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

ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA DIAS TOT:

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

DIAGNOSTICOS DE INGRESO:

DIAGNOSTICOS DE EGRESO:

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

RIFLE: Risk (riesgo): Incremento en la creatinina sérica de 1.5 veces o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor de 25% con un gasto urinario menor a 5 mL/kg/h por 6 horas. Injury (lesión): Incremento de la creatinina sérica de 2 veces en valor basal o una disminución en el índice de filtración glomerular mayor de 50% con un gasto urinario menor de 5 mL/kg/h por 12 horas. Failure (falla): Incremento de 3 veces el valor basal de la creatinina sérica o una disminución de más de 75% en el índice de filtración glomerular o una creatinina sérica mayor a 4 mg/dL con un gasto urinario menor de 3 mL/kg/h sostenido por 24 h o anuria por 12 h. La definición de LRA crónica agudizada cae en esta clasificación. Loss (pérdida) se considera falla renal aguda persistente por más de 4 semanas. End stage kidney disease (enfermedad renal terminal) es la falla renal sostenida por más de 3 meses.
APACHE: Edad, temperatura, TAM, pH arterial, FC, FR, Na, K, cr, , hto, leucos, Glasgow, A-a O2 si fio2 mayor de 50 (presión atmosférica, paO2, paCO2, fio2, edad), si fio2 menor de 50 paO2, ant insuficiencia org cron o inmunocompromiso: cirugía urgente, electiva, no es qx
SAPS II: Tipo de admision: cirugía programada, no programada, medica. enfermedades crónicas: ninguna, enfermedades hematológicas, carcinoma metastasico o AIDS. ECG: , edad, TAS, FC, T, Kirby PaO2/FiO2, uresis en 24 hrs, urea, BUN, leucos, potasio, sodio, bicarbonato, bilirrubinas
SOFA: Fio2, PaO2, AMV, plaqs, bili, ECG, TAM, vasopresor, cret, uresis en ml
PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD SUBYACENTE:
ANTIBIOTICOTERAPIA USADA:
DIAS INICIO AB A CANDIDEMIA:
CARBAPENEMICOS:
CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN:
PIP/TAZO:
VANCO/LINE:
METRO:
OTROS:
FALLA RENAL AGUDA: SI NO AKIN:
NEUMONÍA NOSOCOMIAL: TEMPRANA TARDIA NO
CATERIZACIÓN VENOSA CENTRAL :
FECHA DE COLOCACIÓN CVC:
INFECCIONES ASOCIADAS A CATÉTER:
DIAS COL CVC A CANDIDEMIA:
NUTRICIÓN PARETERAL:
FECHA INICIO DE NPT:
INTERVENCIÓN QUIRURGICA (TIPO):
USO DE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA:
USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA:
DIAS AMV
TRAQUEOSTOMIA: AL DIA AMV: NO
INSTAURACIÓN DE DIETA ENTERAL: AL DIA EN UCI:
ESTADO DE CHOQUE : SI NO
SÉPTICO: SI NO
HIPOVOLÉMICO: SI NO
CARDIOGENICO: SI NO
OTRO:
SONDA URINARIA: DIAS CANDIDA EN ORINA
DIAS SU A CANDIDEMIA

