



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Epidemiología, características clínicas y desenlace de las infecciones  
del torrente sanguíneo por *Candida spp* en 5 años de vigilancia en dos  
centros de referencia en México D.F.

**TESIS DE POSTGRADO**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA

**PRESENTA**  
DRA. MARÍA FERNANDA GONZÁLEZ LARA

**DIRECTOR DE TESIS**  
DR. JOSE SIFUENTES OSORNIO

**ASESORES DE TESIS**  
DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ  
DR. ALFREDO PONCE DE LEÓN



MÉXICO, D.F.

JULIO DE 2014



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.



**INCIMINSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. ALONSO GUÍAS HERRERO**  
Subdirector de Servicios Médicos  
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**  
Director de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO**  
Jefe del Laboratorio de Microbiología Clínica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ**  
Médico Adscrito de Infectología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

## **Índice:**

<b>I.</b>	<b>Agradecimientos.</b>	<b>Pág. 4</b>
<b>II.</b>	<b>Marco teórico y antecedentes.</b>	<b>Pág. 5-10</b>
<b>III.</b>	<b>Planteamiento del problema y justificación.</b>	<b>Pág. 11-12</b>
<b>IV.</b>	<b>Metodología.</b>	<b>Pág 12-17</b>
<b>V.</b>	<b>Resultados.</b>	<b>Pág 18-23</b>
<b>VI.</b>	<b>Anexos.</b>	<b>Pág 24-32</b>
<b>VII.</b>	<b>Discusión.</b>	<b>Pág 33-38</b>
<b>VIII.</b>	<b>Conclusiones.</b>	<b>Pág 38.</b>
<b>IX.</b>	<b>Referencias.</b>	<b>Pág 39-44</b>

## **I. Agradecimientos**

A mis padres y hermano que han sido el motor y soporte vital, por el apoyo en todo momento.

A mi rana incondicional.

A los maestros que me han inspirado a seguir por el camino arduo.

Al director y asesores de tesis que han permitido concretar el esfuerzo.

## II. Marco teórico y Antecedentes:

La incidencia de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) ha incrementado en las últimas décadas. Entre 1979-2000, el número de casos anuales de sepsis por hongos en la población general, se incrementó en 200%. Ello se ha atribuido al aumento en el número de pacientes susceptibles a las infecciones fúngicas, al uso extendido de antibióticos de amplio espectro, al desarrollo de nuevas quimioterapias, al mayor número de pacientes trasplantados y de inmunosuprimidos, así como al envejecimiento poblacional.<sup>1-4</sup>

*Candida* spp es el agente causal más frecuente de las micosis invasivas. En Estados Unidos de América (EUA) ocupa el 4º lugar de infección del torrente sanguíneo (ITS), representando hasta el 10% del total.<sup>2,3,7,8,12-17</sup> En Europa, se ubica entre el 4º y 7º y en América latina representa el 4-6% del total de las ITS.<sup>14-17</sup> La incidencia de candidemia se ha reportado de 0.17-0.76 casos por 1,000 ingresos en Europa, 0.28-0.96 casos por 1,000 ingresos en EUA y 1.66-5.3 en Latinoamérica.<sup>8,13,14, 18</sup>

Existen múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemia, como son: cirugía gastrointestinal, los extremos de la edad, el uso de antibióticos de amplio espectro, el empleo de catéteres intravasculares, nutrición parenteral, terapia sustitutiva renal en la UTI, uso de material protésico, pérdida de la integridad de piel y mucosas, colonización por *Candida* spp e inmunosupresión.<sup>1,2,12,13</sup> Los casos de candidemia reportados en las series mas grandes se agrupan de la siguiente manera: pacientes ingresados en UCI (52%), pacientes quirúrgicos (46%), pacientes oncológicos (27%) pacientes hematológicos (19%).<sup>7-10</sup>

Entre el 95 y 97% de las candidemias es causado por 5 agentes: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*; sólo *C. albicans* es responsable del 50-70% de las ITS. El 3-5%

restante es ocasionado por 12 especies adicionales, entre las que destacan *C. lusitanae*, *C. guilliermondii* y *C. rugosa*.<sup>2,12,13,15</sup>

En las últimas 2 décadas, se han destacado dos aspectos epidemiológicos importantes. En primer lugar, sustentado en gran medida en el estudio ARTEMIS<sup>20</sup> que comprende el mayor registro de aislados clínicos de *Candida* spp en un periodo de 10 años, se ha descrito una tendencia hacia la disminución en la tasa de aislamiento de *C. albicans* (del 70 al 65%), así como un incremento en la tasa de aislamiento de candida no albicans (*C. glabrata* de 10.2 a 11.7%; *C. tropicalis* de 5.4 a 8%; *C. parapsilosis* de 4.8 a 5.6%).<sup>13, 15, 16, 20</sup> Por otro lado, existen diferencias epidemiológicas por regiones geográficas, ya que *C. glabrata* ocupa el 2º lugar después de *C. albicans* en EUA, mientras que en Latinoamérica ocupa el 4º lugar,<sup>20</sup> en tanto que *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* son los más comunes después de *C. albicans*<sup>13,14, 15, 18</sup>.

Este fenómeno es particularmente importante en los pacientes con cáncer, en quienes las especies no albicans provocan el 40-70% de las candidemias.<sup>4,6</sup> La aparición de neutropenia y las neoplasias hematológicas han sido descritas como factores de riesgo para desarrollar fungemia por *C. krusei*, *C. glabrata*, y *C. tropicalis*, ya que hasta el 50% de los pacientes recibe antifúngicos de manera profiláctica.<sup>11,15, 21</sup>

En general, las fungemias por *Candida* no *albicans* se relacionan con el uso previo de fluconazol, la presencia de catéteres venosos centrales y el empleo de múltiples antibióticos.<sup>2,14-16</sup> *C. tropicalis* se relaciona con pacientes neutropénicos, inmunocomprometidos y neoplasias, en particular hematológicas.<sup>1</sup> *C. parapsilosis* se relaciona con la presencia de catéteres intravasculares y nutrición parenteral, ya que forma biopelículas con facilidad, así como con transmisión nosocomial.<sup>2,3,8,14- 16</sup>

Según el consenso internacional del grupo de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas (IFICG) el hallazgo de candidemia en presencia de signos y síntomas atribuibles, se considera diagnóstico de candidiasis diseminada. Las manifestaciones clínicas suelen presentarse con 3 patrones distintos<sup>7,8,13,21,22</sup>: a) fiebre de inicio súbito, taquicardia, hipotensión, escalofríos, o hipotermia; b) fiebre insidiosa; y c) manifestaciones de invasión a órganos profundos (hasta en el 9%).

En un reporte de 2019 candidemias<sup>7</sup>, los casos con infección profunda se distribuyeron de la siguiente manera: abdomen 53%, pulmones 9.5%, piel y tejido subcutáneo 7.8%, ojos 10-45%, corazón 3.9%, árbol traqueobronquial 3.9%, esqueleto 1.7% y sistema nervoso central 1.1%

El paciente neutropénico presenta una manifestación particular de la enfermedad, la candidiasis crónica diseminada o candidiasis hepatoesplénica, la cual se manifiesta al recuperar la cuenta de neutrófilos y cursa con fiebre que no cede con antibióticos, dolor abdominal y hepatoesplenomegalia con hiperfosfatasa e imágenes sugestivas de abscesos.<sup>4</sup>

Dado que no existen manifestaciones clínicas específicas, el curso insidioso, aunado a técnicas diagnósticas poco eficientes (la sensibilidad del hemocultivo es de 50%), el diagnóstico suele retrasarse.<sup>1,3,23</sup> Por ello, se ha propuesto la detección de componentes de la pared fúngica (1,3 beta-D-glucano) como herramientas para diagnóstico oportuno. En particular, la detección de beta-D-glucano cuenta con sensibilidad hasta de 97%, especificidad de 87-100% y valor predictivo negativo de 75-97% para diagnóstico de candidiasis invasiva, sin embargo su empleo no se ha generalizado.<sup>23</sup>

Debido a lo anterior, se ha desarrollado el Candida Score, que es un sistema de puntaje basado en la presencia de factores de riesgo clínicos (uso de NPT, cirugía como condición de ingreso a UTI, la aparición de sepsis grave) y microbiológicos (colonización multifocal por *Candida spp*) que predice



la presencia de infección diseminada por *Candida* y permite iniciar tratamiento antifúngico temprano (preemptive). Un puntaje mayor a 3 en el Candida Score discrimina pacientes colonizados por *Candida* spp. de aquellos con infección diseminada, en pacientes no neutropénicos en UTI.<sup>24,25</sup>

En los pacientes neutropénicos, las guías de tratamiento de neutropenia febril recomiendan el inicio de tratamiento antifúngico empírico en pacientes con fiebre persistente o recurrente a los 4-7 días de recibir antimicrobianos en quienes se espere una duración de la neutropenia mayor a 7 días.<sup>26</sup>

Estudios de susceptibilidad a antifúngicos, (utilizando la técnica de microdilución) en México y Latinoamérica, reportan resistencia a fluconazol en el 0.6-6%. Por especies, *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* muestran resistencia a fluconazol en menos del 6%, mientras que *C. glabrata* y *C. krusei* son resistentes en el 9-31 % y 40-100%, respectivamente.<sup>1,8,9,13,14,29</sup> El estudio ARTEMIS reportó en México, 14% de resistencia a fluconazol en *C. glabrata* (por la técnica de difusión) y de 1.6% en *C. albicans*, lo que contrasta con otras regiones donde se observan resistencias de hasta 23% y 27%, respectivamente.<sup>20,27</sup>

El tratamiento de la candidiasis invasiva suele ser inadecuado debido al retraso en el tiempo de administración de los antifúngicos, la presencia de organismos resistentes, o la dosificación subóptima y duración insuficiente del tratamiento, lo que impacta directamente en el pronóstico de los pacientes.<sup>1</sup>

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para el tratamiento de la candidemia en el paciente no neutropénico establecen como primera opción de tratamiento (recomendación A-I) el uso de fluconazol o una equinocandina. Se prefiere una equinocandina en pacientes críticos, que han estado expuestos a azoles o que presentan alto

riesgo de infección por *C. glabrata* (ancianos, pacientes con cáncer o diabetes); se prefiere fluconazol en aquellos con enfermedad crítica menos grave sin exposición previa a azoles, sin factores de riesgo para *C. glabrata*. (fluconazol 800 mg al día como dosis de carga y, posteriormente, 400 mg al día, o bien anidulafungina 200 mg al día como dosis de carga y, posteriormente, 100 mg al día). Esta información proviene de estudios aleatorios bien diseñados.

En el caso de pacientes neutropénicos, se recomienda el uso de equinocandinas: caspofungina 70 mg en carga y, posteriormente, 50 mg al día (recomendación A-II); anidulafungina 200 mg en carga y, posteriormente, 100 mg al día (recomendación A-III) o anfotericina B liposomal. En pacientes no críticos sin exposición reciente a azoles, el uso fluconazol 800 mg en dosis de carga y, posteriormente, 400 mg al día es una alternativa aceptable (B-III). En caso de aislamiento de *C. glabrata*, se prefiere el uso de equinocandinas (B-III), y en el caso de *C. parapsilosis* se prefiere el uso de fluconazol (B-III).

No existen estudios controlados aleatorios acerca del tratamiento de candidemia en pacientes neutropénicos. Los datos provienen de análisis de subgrupos o análisis retrospectivos<sup>28,29, 31</sup> Los pacientes neutropénicos tratados con equinocandinas presentan tasas de respuesta de 50-69% versus 40-61% en pacientes que recibieron distintas presentaciones de anfotericina B, y hasta 64% en aquellos que recibieron fluconazol.<sup>12</sup>

La duración del tratamiento debe extenderse 2 semanas después del 1er hemocultivo negativo, siempre y cuando se haya resuelto la neutropenia y los síntomas asociados a la candidemia (A-III). En caso de fungemia persistente o complicaciones metastásicas se debe extender el tratamiento. Además, debe enfatizarse la importancia de retirar los accesos intravasculares. (B-III)<sup>12</sup>

La candidiasis invasiva se ha relacionado con una mortalidad atribuible de 15-71%<sup>7, 12</sup> que no ha disminuido en los últimos años, a pesar de la introducción de nuevos antifúngicos.<sup>2,13,14</sup>

*C. parapsilosis* se relaciona con menor mortalidad (51%) mientras que *C. krusei* y *C. glabrata* se asocian con mortalidad hasta de 100%.<sup>8,17</sup> Los pacientes con candidemia tienen una mortalidad 2 veces mayor que aquellos con ITS por otra causa. Los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad son: Edad, APACHE II >18, empleo de sonda en la vía urinaria, uso de esteroides, presencia de línea arterial y el retraso en la administración de un tratamiento adecuado o por tiempo insuficiente.<sup>2,3</sup> De igual manera los pacientes neutropénicos y aquellos con neoplasias hematológicas presentan mayor mortalidad.<sup>32</sup> En los pacientes con neoplasias hematológicas los factores asociados con mayor mortalidad son: Edad avanzada, estadios avanzados de la enfermedad, el tipo de quimioterapia, la ausencia de profilaxis antifúngica, neutropenia persistente y el estado de choque.<sup>11,12,32</sup>

Un episodio de candidiasis invasiva prolonga la estancia hospitalaria hasta 30 días e incrementa el costo de la atención hasta por 40,000 USD, por ello se ha estimado un costo atribuible de 1 billón de dólares por año sólo en los EUA.<sup>1,2,12</sup>

En el marco de los programas de prevención de infecciones nosocomiales, las medidas generales como higiene de manos, el cuidado de catéteres intravasculares y el uso apropiado de antimicrobianos tienen un papel primordial para reducir la incidencia de las candidemias; por otro lado establecer estrategias de tratamiento antifúngico temprano, ¿profiláctico? y presuntivo permitirán reducir la mortalidad de las candidemias y con ello los costos derivados de su atención.<sup>1,2</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La incidencia de las IFI ha incrementado considerablemente en las últimas 2 décadas. Sin embargo, existe escasa información acerca de la epidemiología de ellas en Latinoamérica, y sobretodo en México. La candidiasis invasiva es la micosis invasiva más frecuente y representa hasta el 6% de las ITS en Latinoamérica, sin embargo existe escasa información en México. En los últimos años se ha descrito un aumento en la incidencia de candidemia por especies no albicans y se han identificado factores de riesgo específicos para cada especie.

A pesar de la introducción de nuevos antifúngicos, la mortalidad por IFI no ha disminuido. Lo anterior, se debe en parte a que se trata de una entidad subestimada que se diagnostica tarde en el curso de la enfermedad, debido a una baja sospecha clínica, manifestaciones clínicas inespecíficas y porque los métodos diagnósticos son poco sensibles. Es por todo esto que surge la necesidad de caracterizar adecuadamente a la población que las padece. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) es un centro de tercer nivel, de referencia para pacientes con enfermedades hematooncológicas, autoinmunes, trasplante de órgano sólido y de médula ósea, pacientes con VIH, así como diversos padecimientos quirúrgicos. El Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), es un centro de tercer nivel para pacientes con cáncer en dónde se realizan diversos procedimientos quirúrgicos, de tal manera que ambas instituciones son escenarios ideales para el estudio de las IFI, dado que en ambos sitios se encuentran pacientes con diversos factores de riesgo para desarrollar candidiasis invasiva.

Es importante conocer en nuestra población, la distribución de las especies de candida más frecuentes, por un lado para identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de cada una y determinar si alguno de ellos fuese modificable. Por otro lado, conocer la frecuencia de las diversas especies de *Candida* nos permitirá seleccionar el tratamiento empírico ideal y

determinar el pronóstico. Dado que es una entidad asociada con una mortalidad elevada (hasta 75%), todos los esfuerzos para identificarla de manera temprana e instalar un tratamiento adecuado, deben realizarse. Una vez caracterizada la enfermedad y la población susceptible, se podrán realizar intervenciones que modifiquen su curso y contribuyan a su prevención.

#### **IV. METODOLOGIA**

##### **HIPÓTESIS**

La presencia de factores de riesgo como uso de antifúngicos, diagnóstico de cáncer, neoplasias hematológicas, presencia de catéteres centrales y uso de NPT, se encontrarán relacionados al desarrollo de ITS por *Candida albicans*, las cuáles tendrán una mayor mortalidad.

##### **OBJETIVOS**

1. **Objetivo primario:** Describir la epidemiología de los casos de ITS por *Candida* en 2 hospitales del D.F.
  - a. Comparar las características clínicas de los pacientes con ITS por *Candida albicans* vs No *albicans*.
  - b. Comparar los desenlaces de los pacientes con ITS por *Candida albicans* vs. No *albicans*.
2. **Objetivos secundarios:**
  - a. Conocer la frecuencia de candidemias (tasas por ingreso)
  - b. Describir la tendencia de la cantidad de ITS por *C. no albicans* a lo largo del tiempo.
  - c. Conocer el tratamiento establecido.
1. **Diseño del estudio:** Estudio observacional, prospectivo, transversal.
2. **Población en estudio:** Pacientes con diagnóstico de candidemia en 2 centros hospitalarios de 3er nivel, del Distrito Federal (INCMNSZ e INCAN), en el periodo de julio 2008 a junio de 2013.

### 3. Criterios de selección.

- a. **Criterios de Inclusión:** Todo paciente hospitalizado con candidemia. Un caso de candidemia se define como el primer aislamiento de cualquier especie de *Candida* en un hemocultivo dentro de los últimos 30 días.
- b. **Criterios de Exclusión.** Quienes no cumplan con los criterios de Inclusión
- c. **Criterios de Eliminación:** Ninguno

### 4. Definición de variables.

**Variable dependiente principal:** Candidemia. Se define como el aislamiento de *Candida* spp en, al menos, una muestra de hemocultivo tomada mediante punción o a través de un catéter central, en un paciente hospitalizado.

#### **Variables independientes:**

- Edad. Cuantitativa.
- Sexo. Cualitativa dicotómica. Masculino o femenino.
- Comorbilidades. Cualitativa dicotómica.
  - Cáncer: sólido o hematológico.
  - Diabetes mellitus tipo 2.
  - Cardiopatía: Hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, valvulopatía.
  - Neumopatía: Asma, EPOC, fibrosis pulmonar.
  - Nefropatía: Enfermedad renal crónica.
  - Hepatopatía: Cirrosis hepática.

- Enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, escleroderma, dermatomiositis, polimiositis.
- Estancia en UTI: Cualitativa dicotómica. Estancia en unidad de cuidados intensivos los 14 días previo a la candidemia.
- Acceso venoso central: Cualitativa dicotómica. Presencia de Catéter Arrow doble lumen o catéter Mahurkar en los 14 días previos a la candidemia.
- Días de catéter venoso central. Cuantitativa.
- Infección asociada a catéter: Crecimiento de >15 UFC en la punta del catéter central, mediante un cultivo semi-cuantitativo en presencia de un hemocultivo positivo.
- Terapia sustitutiva renal. Cualitativa dicotómica. Hemodiálisis o diálisis peritoneal en los 14 días previos a la candidemia.
- Neutropenia. Cualitativa dicotómica. Cifra menor a 1500 neutrófilos totales en los 14 días previos a la candidemia.
- Cirugía previa. Cualitativa dicotómica. Intervención quirúrgica en el mes previo a la candidemia.
- Sepsis abdominal. Cualitativa dicotómica. Presencia de respuesta inflamatoria sistémica asociada a foco intraabdominal en el mes previo a la candidemia.
- Nutrición parenteral total. Cualitativa dicotómica. Administración de alimentación parenteral a través de un acceso venoso central en los 14 días previos a la candidemia.
- Uso de antibióticos. Cualitativa dicotómica u ordinal. Uso de cualquier antibiótico en los 14 días previo a la candidemia.
- Uso de esteroides. Cualitativa dicotómica. Uso de cualquier corticoesteroide en los 14 días previos a la candidemia.

- Antifúngico previo. Cualitativa dicotómica. Uso de cualquier antifúngico 14 días antes de la candidemia.
- Uso de fluconazol previo. Cualitativa dicotómica. Uso de fluconazol en los 14 días previo a la candidemia.
- Fiebre: Cualitativa dicotómica. Temperatura > 38.3°C en las 48 horas antes y después de la candidemia.
- Hipotensión: Presión arterial sistólica < 90 mmHg en las 48 horas antes y después de la candidemia.
- Hipotermia: Temperatura menor a 36°C en las 48 horas antes y después de la candidemia.
- Choque séptico: Necesidad de administrar vasopresor para mantener presión sistólica > 90 mmHg o presión arterial media > 65 mmHg en las 48 horas antes y después de la candidemia.
- Invasión a órganos profundos: De acuerdo al Consenso Internacional de 2002<sup>22</sup>, se consideró infección profunda comprobada al hallazgo histopatológico o citopatológico de levaduras, hifas o pseudohifas, en muestra de tejido tomado mediante biopsia por punción o aspiración, así como un cultivo positivo para *Candida* spp obtenido de un fluido estéril acompañado de alteraciones clínicas o radiológicas compatibles con infección (excluyendo orina, senos paranasales y mucosas). Se consideró afección cutánea a la presencia de lesiones cutáneas nodulares o papulares sin otra explicación. Se consideró afección ocular a un diagnóstico realizado por un Oftalmólogo interconsultante compatible con coriorretinitis o endoftalmitis. Se consideró afección cardíaca a la presencia de imágenes sugestivas de endocarditis mediante ecocardiograma transtorácico realizado en los días posteriores al diagnóstico de la candidemia. Se consideró candidiasis hepatoesplénica a la presencia de imágenes sugestivas de abscesos, pequeños, periféricos, en diana, en hígado y bazo, mediante Tomografía axial computada, resonancia magnética o ultrasonido; acompañado de elevación de fosfatasa



alcalina, aún en ausencia de evidencia microbiológica. Se consideró involucro peritoneal al aislamiento de *Candida spp* en una muestra de fluido obtenido mediante laparotomía o punción de líquido peritoneal en conjunto con hallazgos como perforación de órgano, dehiscencia de la anastomosis, pancreatitis aguda severa o la presencia de catéter de diálisis peritoneal.

- Desenlace a 30 días: cualitativa dicotómica. Vivo o muerto.

## **5. Recopilación de la información**

Entre el 1 de julio 2008 y el 30 de junio de 2013 se identificó de manera prospectiva a los pacientes con candidemia a través del laboratorio de microbiología en cada sitio participante. El investigador de cada sitio visitó el laboratorio de microbiología semanalmente para asegurarse de que todos los casos de candidemia fueran reportados. Al ser identificado un caso de candidemia, un investigador local llenó un formulario estandarizado de reporte de caso, para recabar información epidemiológica y clínica de manera prospectiva, en tiempo real, sin interferir con las decisiones del equipo médico tratante. Posteriormente se anexaron los datos a una base que ha recopilado los casos de candidemia mediante el mismo procedimiento hasta completar la vigilancia de 5 años.

## **6. Análisis Estadístico**

Se efectuará análisis descriptivo de la información usando media  $\pm$  desviación estándar o mediana y percentilas (de acuerdo a la distribución de la variable) para las variables continuas y número y porcentajes para las variables cualitativas. Además, durante todo el periodo de vigilancia, se recopilarán los datos sobre el número de infecciones del torrente sanguíneo causadas por diferentes microorganismos (incluyendo bacterias y hongos) de todos los centros, con el objeto de estimar la carga relativa de candidemia como agente etiológico de las ITS.

Se ingresarán los datos usando el programa STATA versión 11.2 (StataCorp LP, Texas, USA). Se analizarán los datos categóricos usando las pruebas Chi-cuadrado o exacta de Fisher, según sea apropiado. Las variables numéricas se compararon mediante la prueba de U de Mann Whitney. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ . Se calculó OR e intervalos de confianza 95% para identificar las variables asociadas con la presencia de ITS por *Candida no albicans* y se realizó regresión logística con las variables que presentaron un valor de  $p < 0.2$  o que presentaran significancia biológica. Además se calcularon OR e Intervalos de confianza de 95% para identificar las variables asociadas con la mortalidad. Posteriormente se realizó regresión logística con las variables que presentaron valores de  $p < 0.2$  o tuvieran significancia biológica.

#### **7. Procedimientos de laboratorio**

Ambos hospitales procesarán los hemocultivos *in situ* y reportarán los resultados a los médicos para el cuidado de los pacientes. Para determinar la distribución de especies de *Candida* así como la presencia de resistencia antifúngica, todas las muestras microbiológicas positivas serán enviadas al Laboratorio de Microbiología del INCMSZ. Se identificarán todas las cepas de levaduras a nivel de especie en base a la morfología microscópica en agar Sabouraud, y agar harina de maíz Tween 80, pruebas bioquímicas usando el sistema ID 32C y/o API 20 C AUX (BioMérieux AS, Marcy l'Étoile, Francia) y/o sistemas automatizados, especificándolo en cada caso. Las pruebas de sensibilidad se llevarán a cabo usando el método de dilución en microcaldo CLSI.

## V. RESULTADOS

En el periodo de estudio, se registraron 60,797 ingresos en ambos centros (26,021 en el INCMNSZ y 34,776 en el INCan). Se tomaron 66,704 hemocultivos, de los cuales resultaron positivos 8534 (12.7%). Se encontraron 178 episodios de ITS por *Candida* spp. (2% de las ITS). Se encontró una incidencia acumulada de 2.9 casos por 1000 ingresos. (4.03 en el INCMNSZ y 2.1 por 1000 ingresos en el INCan). El 58.9% de los episodios de candidemia ocurrieron en el INCMNSZ. Las características demográficas de los casos de ambas instituciones se describen en la **Tabla 1**.

### 1. Epidemiología y características demográficas.

La mediana de la edad de los pacientes fue de 49 años (RIC 25-75%: 23-66). EL 58% eran mujeres (n= 105). La mediana de días de estancia hospitalaria al momento de la candidemia fue de 15 días (RIC 25-75%: 3-26) y el puntaje medio de APACHE II de 19±7.8. El 55% de los pacientes (n= 98) tenían diagnóstico de cáncer, de los cuáles 59 (60.2%) tenían neoplasias hematológicas y 39 (39.8%) tumores sólidos. Las comorbilidades más frecuentes fueron: cardiopatía (n= 48, 26%), diabetes mellitus tipo 2 (n=30, 16.7%) y enfermedad renal crónica (n= 24, 14.1%). En los 3 meses previos, 72 (40.4%) fueron sometidos a cirugía, de los cuáles 41 (57%) fueron abdominales. Previo a la candidemia, 42 (22.9%) pacientes estuvieron en la unidad de cuidados intensivos (UTI), 147 (82%) contaban con CVC, con una mediana de 15 días-catéter (RIC 25-75% 8-27), 63% tenía diagnóstico de sepsis abdominal (n=64), 59 (33%) se encontraban con ventilación mecánica invasiva, 51 (30%) recibieron nutrición parenteral total, 48 (29%) presentaban neutropenia, 48 (29.3%) recibieron esteroides y 57 (32%) quimioterapia o algún otro inmunosupresor. El 85% recibió antibióticos de amplio espectro.

Treinta y siete pacientes (21%) recibieron antifúngicos previo a la candidemia, de los cuáles 21 (56.7%) eran azoles, 12 (32.4%) anfotericina B y 4 (10.8%) equinocandinas. La indicación del antifúngico previo fue empírica en 20 casos (54%) y otra infección fúngica en 14 (38%) casos. De los pacientes con sepsis abdominal, 15 (23%) recibieron antifúngicos previamente, y 10 de los 48 (21%) pacientes con neutropenia.

## **2.- Manifestaciones clínicas**

Los pacientes con candidemia presentaron sepsis grave en 80 casos (44.9%), 45 de los cuáles (56.3%) desarrollaron choque séptico. Se encontró infección profunda con involucro a órganos en 31 casos (17.4%), los sitios más frecuentes fueron hígado (3.3%), bazo (3.3%), peritoneo (3.3%) y piel (3.3%). Se observó que todos los pacientes con infección esplénica tenían neoplasias hematológicas y neutropenia al momento de la candidemia (56%). El resto se describe en **la tabla**

**2.**

## **3.- Diagnóstico y características clínicas.**

El diagnóstico de candidemia se hizo en 1.8 días  $\pm$ 1.6 en promedio (0-8), a partir de la toma del hemocultivo. Se consideró fungemia relacionada a catéter en 26 (14.6%) de los casos. En los 14 días previos, 59 (28.9%) pacientes presentaron bacteremia de manera concomitante (Los aislados más frecuentes fueron *Escherichia coli* 8 casos, *Staphylococcus aureus* 8 casos, *Pseudomonas* spp. 6 casos, *Enterococcus* spp. 6 casos, mixta 6 casos, estafilococo coagulasa negativo 4 casos, *Acinetobacter baumannii* 3 casos, *Klebsiella pneumoniae* MDR 3 casos)

*C. albicans* (41%) fue la especie predominante. Sin embargo, el 58% de los aislados clínicos fueron *Candida* no albicans (n= 105). Por orden de importancia, se encontró *C. tropicalis* (22.4%), *C. glabrata* (20.2%), *C. parapsilosis* (6.2%), *C. guilliermondi* (3.3%) y otras especies (3.9%). La

distribución de las especies en los dos institutos se describe en la tabla 3. *C. parapsilosis* ocurrió con una frecuencia mayor, de manera significativa, en el INCMNSZ. (P= 0.026, IC95% 1.02-333).

**(Tabla 3) (Figura 1,2)**

En el periodo de 2008-2009 se encontraron 40 episodios de ITS por *Candida*, de los cuáles 21 (52.5%) fueron *Candida* no albicans, en comparación con el periodo 2012-2013, cuando se encontraron 35 episodios, de los cuáles 23 (65.7%) fueron *Candida* no albicans. **(figuras 2, 3A y 4A)**

En el INCMNSZ, en el periodo 2010-11 se encontraron 24 episodios de ITS por *Candida*, de los cuáles 15 (62.5%) fueron por *C.* no albicans ( 6 (40%) de ellos fueron *C. glabrata* y 6(40%) fueron *C. tropicalis*), en comparación con el periodo 2012-2013 en donde se encontraron 16 episodios de ITS por *Candida*, de los cuáles 7 (43.7%) fueron por *C. glabrata*. En el INCan, en el periodo 2009-2010 se encontraron 19 episodios de ITS por *Candida*, de los cuáles 7 (37%) fueron por *Candida* no albicans, (3(27%) fueron por *C. glabrata*) ; en comparación con el periodo 2012-2013 cuando se encontraron 16 episodios de ITS por *Candida*, de los cuáles 11 fueron por *Candida* no albicans, ( 4 (36%) fueron por *C. tropicalis*).

Los siguientes factores se asociaron con una tendencia al desarrollo de ITS por *Candida* no albicans **(tabla 4)**: Diagnóstico de neoplasia hematológica, neutropenia y uso de antifúngico previo. En el modelo de regresión logística, la neutropenia mantuvo significancia estadística al controlar por otros factores. **(Tabla 5)**

El factor asociado a la presencia de *C. glabrata* fue una mayor edad (p= 0.027). El uso de NPT y la presencia de CVC mostraron una tendencia para el desarrollo de ITS por *C. glabrata*, a diferencia de la presencia de cáncer y neutropenia, que se asociaron de manera negativa. **(Tabla 6,7)**

Los factores de riesgo para desarrollar *C. tropicalis* fueron la presencia de neutropenia y neoplasia hematológica. (**Tabla 8**). Los factores asociados a una mayor tendencia para presentar *C. parapsilosis* fueron el uso de antifúngico previo y el antecedente de sepsis abdominal. (**Tabla 9**).

#### 4.- Tratamiento

Se administró tratamiento antifúngico en 153 (86%) pacientes, el cual se inició en promedio  $1.5 \pm 1.6$  días (0-8) después de la toma del hemocultivo. Veinticuatro (13.4%) pacientes no recibieron tratamiento, los cuales fallecieron entre 1-3 días después del aislamiento. (No hay información con respecto a un solo paciente) Los antifúngicos utilizados como tratamiento inicial fueron: anfotericina deoxicolato en 76 casos (50%), equinocandinas en 46 casos (30%) y fluconazol en 23 casos (15%). (**Tabla 10, figura 5**). Anfotericina B deoxicolato (**Tabla 11**), se utilizó en el 52% de los neutropénicos, el 38% de los pacientes con sepsis abdominal y el 55% de los pacientes en UTI. Los pacientes con sepsis abdominal recibieron tratamiento inicial con equinocandinas en el 36%.

El tratamiento inicial sufrió modificación en 54 casos (35.3%). Las razones por las cuáles se modificó fueron: desescalamiento en 22 casos (41%), falta de respuesta en 10 casos (18.8%) y toxicidad al fármaco en 6 casos (11.3%). Los agentes utilizados para el tratamiento definitivo fueron los siguientes: Anfotericina B en 55 (35%) casos, equinocandinas 44 (29%) casos, fluconazol 42 (25%) casos, voriconazol 4 (2.6%) casos e itraconazol 1 caso. Solamente en un paciente se administró tratamiento combinado. De los 63 pacientes que tenían sepsis grave e iniciaron tratamiento antifúngico, 60 (95%) recibieron anfotericina deoxicolato o equinocandinas como tratamiento inicial.

La mediana de duración del tratamiento fueron 9.4 días  $\pm$  11.3 (0-73). Noventa pacientes recibieron el tratamiento por menos de 14 días (de los cuáles 47 estaban vivos a los 30 días) Falta información con respecto a la duración del tratamiento en 33 pacientes. Seis pacientes (3.3%) requirieron cirugía como parte del tratamiento.

Los pacientes con *C. albicans* recibieron tratamiento definitivo con fluconazol en el 40% de los casos, seguido de anfotericina deoxicolato (28%); mientras que los pacientes con *C. no albicans*, recibieron tratamiento definitivo con anfotericina deoxicolato en el 42%, seguido de equinocandinas en el 38% de los casos. Cuatro pacientes con *C. glabrata* recibieron tratamiento definitivo con fluconazol. El tratamiento de acuerdo al aislamiento se describe en la **tabla 12 y 13**.

#### **5.-Desenlace.**

30 días después del aislamiento de la candidemia, 83 pacientes (46.6%) fallecieron. No se encontró diferencia en la mortalidad entre pacientes con fungemia por *C. albicans* vs. *C. no albicans*. Por especies, los pacientes con *C. albicans* presentaron una mortalidad de 47%, *C. glabrata* de 41%, *C. parapsilosis* de 60%, *C. parapsilosis* de 27%, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. **(Tabla 14)** En el análisis univariado, los factores relacionados con una mayor mortalidad fueron: puntaje de APACHE II, la presencia de ventilación mecánica invasiva, el diagnóstico de neoplasia hematológica, y el antecedente de diálisis en las 72 h previas. En el modelo de regresión logística el puntaje de APACHE II, el diagnóstico de neoplasia hematológica y la presencia de ventilación mecánica invasiva, mantuvieron su asociación estadísticamente significativa con la mortalidad, al controlar por otros factores. El tratamiento definitivo con equinocandinas se asoció con un desenlace favorable, después de controlar por otros factores. **(Tabla 15)** Ni el tratamiento empírico, el uso de antifúngicos previo, la presencia de candidemia

persistente, el retiro del acceso venoso central en 72 horas o el tiempo de inicio del tratamiento, tuvieron impacto en la mortalidad. No se encontraron diferencias en la mortalidad entre las diferentes especies.

## VI. ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas

	Total n= 178 (%)	INCMSZ, n= 105 (%)	INCan, n= 73 (%)	P
<b>Sexo</b>				0.771
Hombre	73 (41)	44 (41.9)	29 (39.7)	
Mujer	105 (58.9)	61 (58)	44 (60.3)	
<b>Edad Md (RIC 25-75%)</b>	48 (35-63)	49 (29-66)	49 (35-55)	0.1*
<b>Traslado</b>	19 (10.6)	17 (16.2)	2	<b>0.004</b>
<b>Estancia hospitalaria (días) Md (RIC 25-75%)</b>	14(3-26)	15 (3-28)	13(3-22)	0.283
<b>Estancia en UTI</b>	41 (22.9)	31 (29.2)	11 (15)	0.081
<b>Neoplasia</b>	98 (55)	28 (26.6)	70 (95)?	<b>0.000</b>
Hematológica	59 (33)	17 (16.1)	39 (53.4)	<b>0.000</b>
Sólida	39 (21.9)	11 (10.4)	31 (42.3)	<b>0.000</b>
<b>Enf. Crónico-degenerativas</b>	69 (38.7)	56 (53.3)	13 (17.8)	<b>0.000</b>
Cardiopatía	48(26.8)	37(36)	11 (15.57)	<b>0.004</b>
Neumopatía	26 (14.5)	21 (21.2)	5 (7)	<b>0.013</b>
Cirrosis	16 (8.9)	12 (12)	0	<b>0.003</b>
DM2	30 (16.7)	20	10	0.336
ERC	24 (14.1)	18 (18)	6 (8.5)	0.082
Autoinmune	22 (12.2)	22 (22.4)	1 (1.4)	<b>0.000</b>
<b>APACHE II Media (DS)</b>	19 (7.8)	19.6 (7.8)	17.9 (7.8)	0.21
<b>Sepsis abdominal</b>	64 (36)	47 (46)	17 (23.6)	<b>0.002</b>
<b>Antecedente Qx Abdominal</b>	72 (40.4)	54 (51.4)	18 (24.6)	<b>0.000</b>
	50 (27.5)	41 (39)	9 (12.3)	
<b>Neutropenia</b>	48 (29)	12 (12.5)	36 (52.1)	<b>0.000</b>
<b>CVC</b>	147 (82)	92 (93.8)	54 (78.6)	<b>0.003</b>
<b>Días CVC Md (RIC 25-75%)</b>	15 (8-27)	14 (8-26)	16 (9-47)	0.19*
<b>Tiempo de retiro de CVC &lt;72 h n/N (%)</b>	78/146 (53.4)	60/92 (65.2)	18/54 (33)	<b>0.002</b>



VMI	59 (33.1)	48 (46.6)	13 (18.5)	<b>0.000</b>
NPT	51 (30.5)	31(31.6)	20 (28.7)	0.639
QT previa	52 (29.2)	14 (14.3)	38 (54.2)	<b>0.000</b>
Antibióticos	152 (85)	91 (86.6)	61 (83.5)	<b>0.564</b>
Antibióticos	<b>154 (86.5)</b>			
1-2	45 (25.2)	26	19	
3-4	89 (50)	53	36	
5-6	16 (8.9)	11	5	
>6	4 (2.2)	3	1	
Esteroides	48 (29.3)	37 (38.5)	11 (16.6)	<b>0.003</b>
Inmunosupresores	5 (2.7)	2 (2.1)	3 (4.3)	0.417
Antifúngico previo	37 (21.3)	25 (24.2)	12 (32.4)	0.262
Azol previo	21 (11.8)	15 (14.2)	6 (8.2)	0.217

\*U-Mann Whitney.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de 178 pacientes con candidemia.

Característica	Frecuencia (%)
Fiebre	156 (91.2)
Hipotensión	73 (56.8)
Hipotermia	16 (9.4)
Sepsis	126 (74.5)
Sepsis grave	80 (47.4)
Choque séptico	45 (28.5)
Invasión a órganos profundos	29 (17.4)
Hepatoesplénica	6 (3.7)
Peritoneo	6 (3.7)
Piel	6 (3.7)
Ojos	4 (2.5)
Corazón	3 (1.8)
Pulmón	3 (1.8)
Hueso	2 (1.2)

Tabla 3. Distribución por especie.

Especie	INNCSZ (%) (n=105)	INCan(%) (n=73)	Total	OR (IC95%)
<b>C. albicans</b>	42 (40)	31 (42)	73 (41)	
<b>No albicans</b>	63 (60)	42 (57)	105 (59)	1.1 (0.57-1.12)
<b>C. tropicalis</b>	22 (21)	<b>18 (25)</b>	<b>40 (22)</b>	0.56 (0.37-1.76)
<b>C. glabrata</b>	<b>25 (24)</b>	11 (15)	36 (20)	0.153 (0.7-4.27)
<b>C. parapsilosis</b>	10 (9.5)	1 (1.3)	11 (6.2)	<b>0.03( 1.02-333)</b>
<b>C. guilliermondii</b>	3 (2.8)	3 (4.1)	6 (3.3)	
<b>C. krusei</b>	2 (1.9)	3 (4.1)	5 (2.8)	
<b>Otras</b>	1 (0.9)	6 (8.2)	7 (3.9)	

<b>C. pelliculosa</b>	0	2 (2.7)	2 (1.1)	
<b>C. lusitaniae</b>	1 (0.9)	1 (1.3)	2 (1.1)	
<b>C. famata</b>	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
<b>C. norvegensis</b>	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
<b>Spp</b>	0	1 (1.3)	1 (0.6)	

Tabla 4. Características clínicas.

	<b>C. albicans (%) (N:73)</b>	<b>C. no albicans (%) (N: 105)</b>	<b>P</b>	<b>OR (IC95%)</b>
<b>Edad</b> Md (RIC 25-75%)	49 (36-63)	47 (31-62)	0.304*	
<b>Institución</b> INNSZ (n:105) INCAN (n:73)	64 (61) 42 (57.5)	41 (39) 31 (42.5)	0.108	1.1 (0.57-2.12)
<b>UTI (n:40)</b>	20 (50)	20 (50)	0.36	0.60 (0.27-1.3)
<b>Neoplasia (n: 98)</b>	44 (45)	54 (55)	0.203	0.67 (0.34-1.29)
<b>Hematológico (n:56)</b>	21 (36)	35 (63)	0.519	1.23 (0.61-2.5)
<b>Sólido (n:42)</b>	23 (55)	19 (45)	<b>0.038</b>	0.48 (0.22-1.02)
<b>Neutropenia (n:48)</b>	15(31)	18 (69)	0.06	1.9 (0.91-4.28)
<b>CVC (n:146)</b>	60 (41)	86 (59)	0.571	1.3 (0.46-3.6)
<b>NPT (n:51)</b>	21 (41)	29 (57)	0.73	1.1 (0.54-2.3)
<b>Antifúngico previo (n:37)</b>	11 (30)	26 (70)	<b>0.098</b>	1.9 (0.83-4.6)
<b>Azol previo (n:21)</b>	7 (33)	14 (66)	0.446	1.4 0.51-4.48)

\*Kruskar Wallis

Tabla 5. Infecciones del torrente sanguíneo por Candida no albicans. Regresión logística.

<b>Característica</b>	<b>Univariado (OR)</b>	<b>P</b>	<b>Multivariado</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>		0.3		0.9
<b>Sexo</b>		0.54		0.6
<b>Cáncer</b>		0.2		0.18
<b>Neutropenia</b>	1.9 (0.91-4.28)	0.06	2.7 (1.15-6.3)	0.02
<b>Antifúngico previo</b>	1.9 (0.83-4.6)	0.098		0.12

Tabla 6. Características de los pacientes con candidemia.

<b>Característica</b>	<b>C. albicans (n= 73)(%)</b>	<b>C. glabrata (n: 36) (%)</b>	<b>C. tropicalis (n: 40) (%)</b>	<b>C. parapsilosis (n: 11)(%)</b>

Edad (Md)	49.5	54.4*	43.1	46.3
Antifúngico previo	11 (15)	6 (16.6)	<b>11 (27.5)</b>	<b>4 (36)</b>
Azol previo	7 (9.5)	3 (8.3)	<b>5 (12.5)</b>	<b>2 (18.1)</b>
Cáncer	<b>44 (60)</b>	<b>14 (38.8)</b>	36 (26)	0
Hematológico	21 (28.7)	6 (16.6)	<b>20 (50)</b>	0
Sólido	<b>23 (31.5)</b>	8 (22.2)	7 (17.5)	0
Neutropenia	8 (10.9)	3 (10)	<b>21(53.8)</b>	1 (12.5)
CVC	60 (82.1)	<b>31 (93.9)</b>	32 (85)	8 (72)
NPT	21 (28.7)	13 (36.1)	44 (34.)	4 (36)
UTI	<b>20 (28.5)</b>	7 (19.4)	10 (25)	2 (18)
Sepsis abdominal	25 (34.2)	<b>14 (38.8)</b>	12 (30)	<b>6 (54)</b>
Mortalidad	35 (47.9)	15 (41.6)	<b>24 (60)</b>	3 (27)

\* Se realizó prueba de Kruskal Wallis para comparar las edades de los pacientes con las distintas especies de *Candida*. Aquellos con *C. glabrata* presentaron mayor edad. P= 0.027

Tabla 7. Factores relacionados con *Candida glabrata*

Característica	C. glabrata (N: 36)	Otras (N: 143)	P	OR (IC 95%)
Neutropenia	3 (10%)	45 (33.3%)	<b>0.01</b>	<b>0.22 (0.04-0.78)</b>
Neoplasia	14 (38.8%)	84 (58.7%)	<b>0.026</b>	<b>0.43 (0.18-0.97)</b>
Hematológicos	6 (16.6%)	50 (79.7%)	<b>0.32</b>	<b>0.36 (0.11-0.98)</b>
CVC	31 (93.9)	116 (85.8%)	0.20	2.5 (0.56-23)
NPT	13 (36.1%)	38 (26.5%)	<b>0.09</b>	1.9 (0.8-4.8)
Azol previo	3 (8.3%)	18 (12.6%)	0.47	0.62 (0.11-2.3)

Tabla 8. Factores relacionados con *Candida tropicalis*

Característica	C. tropicalis (%) (N: 40)	Otras (%) (N: 139)	P*	IC 95%
Neutropenia	21 (53.8)	27 (21.4)	<b>0.0001</b>	<b>4.2 (1.86-9.8)</b>
Neoplasia	27 (67.5)	71 (51.8)	0.079	1.9 (0.82-4.42)
Hematológicos	20 (50)	36 (26)	<b>0.0041</b>	<b>2.8 (1.27-6.23)</b>
CVC	32 (86.5)	114 (87.7)	0.845	0.89 (0.28-3.3)
NPT	7 (18.4)	44 (34.1)	0.065	0.43 (0.15-1.12)
Azol previo	5 (12.5)	16 (11.6)	0.87	1.08 (0.29-3.4)

Tabla 9. Factores relacionados con *Candida parapsilosis*.

Característica	C. parapsilosis (%) (n:11)	Otras (%) (n :167)	P	OR (IC 95%)
Neutropenia	1 (12.5)	47 (29.9)	0.289	0.33 (0.007-2.7)

Neoplasia	0	98 (59)	<b>0.0001</b>	<b>(0-0.24)</b>
Hematológicos	0	59 (35.)	<b>0.020</b>	<b>(0-0.7)</b>
CVC	8 (72)	141 (87)	0.892	1.15 (0.14-53)
NPT	4 (36.3)	46 (27.5)	0.094	3 (0.61-15.9)
Azol previo	2 (18.1)	19 (11)	0.498	1.7 (0.16-9.2)

Tabla 10. Tratamiento antifúngico.

Antifúngico	Inicial (%) (n:153*)	Definitivo (%) (n:153)
Anfotericina	76 (50)	53 (35)
Equinocandinas	<b>46 (30)</b>	<b>45 (29)</b>
Caspofungina	25 (16)	20 (13)
Anidulafungina	21 (14)	25 (16)
Fluconazol	23 (15)	42 (25)
Voriconazol	1 (0.7)	4 (2.6)
Itraconazol	0	1 (0.7)

\*24 pacientes no recibieron tratamiento, no hay información con respecto a 1.

Tabla 11. Tratamiento antifúngico por grupos de pacientes.

Tratamiento	Neutropenia (N=48)		Sepsis abdominal (n=63)		UTI (n= 40)	
	Inicial	Definitivo	Inicial	Definitivo	Inicial	Definitivo
Anfotericina B	<b>25 (52%)</b>	<b>19 (39.5%)</b>	25 (39.6%)	15 (23.8%)	<b>22 (55%)</b>	<b>19 (47.5%)</b>
Equinocandinas	8 (16.6%)	10 (20.8%)	<b>23 (36.5%)</b>	<b>24 (38%)</b>	7 (17.5%)	9 (22.5%)
Fluconazol	5 (10.4%)	6 (12.5%)	8 (12.6%)	15 (23.8%)	1	2
Itraconazol	0	1	0	1	0	0
Voriconazol	0	2	0	1	0	0
Sin Tx	10	10	7	7	7	7

Tabla 12. Tratamiento inicial por especie.

Tratamiento Inicial	Albicans (N= 71)	Tropicalis (N=40)	Glabrata (N= 31)	Parapsilosis (N= 8)	No albicans (N=78)
Anfotericina B	34	20	12	3	41
Equinocandinas	17	9	11	2	29
Fluconazol	16	1	3	3	7
Voriconazol	0	1	0	0	1
Sin tratamiento					

Tabla 13. Tratamiento definitivo por especie.

Tratamiento definitivo	Albicans (N= 72)	Tropicalis (N=40)	Glabrata (N= 31)	Parapsilosis (N= 8)	No albicans (N=78)
Anfotericina B	20 (28%)	16 (40%)	9 (29%)	3 (37.5%)	33 (42.3%)
Equinocandinas	15 (21%)	9 (22.5%)	13 (42%)	3 (37.5%)	30 (28.5%)
Fluconazol	30 (42%)	4 (10%)	4 (13%)	1 (12.5%)	11 (14.2%)
Voriconazol	1	2	0	0	3 (3.8%)
Itraconazol	0	0	0	1	1
Sin tratamiento	5	9	5	0	14

Tabla 14. Factores relacionados con mortalidad en 178 episodios de ITS por Candida spp.

Características	Muertos (%) (n:83)	Vivos (%) (n: 95)	p	OR (IC95%)
INNMSZ (n:105)	49 (47)	34 (32)	0.942	
INCAN (n: 73)	56 (53)	38 (53)		
<b>Sexo</b>				
Hombres (n: 73)	34 (46.5)	39 (53)	0.14	
Mujeres (n: 104)	60 (57)	44 (42)		
<b>Edad</b>				
Md (RIC25-75%)	49 (35-65)	49 (32-57)	0.46*	
<b>APACHE</b>				
Md (RIC 25-75%)	18(19-29)	18 (10-17)	<b>0.0001*</b>	
<b>VMI</b> (n:61)	40 (65)	21 (34)	<b>0.0004</b>	3.1 (1.57-6.4)
<b>Cáncer</b> (n: 98)	45 (55)	53 (54)	0.712	
<b>Hematológico</b> (n: 56)	35 (62)	21 (37.5)	<b>0.005</b>	2.5 (1.2-5.1)
<b>Neutropenia (n:48)</b>	31 (65)	17 (35)	<b>0.006</b>	<b>2.6 (1.23-5.6)</b>
<b>Sepsis abdominal</b> (n:64)	26 (41)	38 (59)	0.232	
<b>Diálisis 72 h</b> (n:23)	16 (70)	7 (30)	<b>0.025</b>	<b>2.8 (1.02-8.6)</b>
<b>C. albicans</b> (n:73)	35 (48)	38 (52)	0.814	
<b>No albicans</b> (n:105)	48 (46)	56 (54)		
<b>C. glabrata</b> (n:35)	15 (43)	20 (57)	0.593	
<b>C. parapsilosis</b> (n:11)	3 (27)	8 (72)	0.178	0.4 (0.06-1.7)
<b>C. tropicalis</b> (n:40)	24 (60)	16 (40)	0.059	1.9(0.91-4.3)
<b>Infección profunda</b> (n:29)	17 (59)	12 (41)	0.216	
<b>Retiro CVC en &lt;72 h</b> (n: 147)	28 (19)	50 (34)	<b>0.07</b>	
<b>Candidemia persistente*1</b> (n: 31)	15 (48)	16 (52)	0.854	
<b>Tratamiento empírico</b> (n: 20)	9 (45)	11 (55)	0.857	
<b>Antifúngico previo</b> (n:37)	18 (49)	19 (51)	0.864	
<b>Tratamiento definitivo</b>				
Fluconazol	11	34	<b>0.000</b>	0.26 (0.1-0.6)
Equinocandinas	16	29	0.078	0.53 (0.24-1.1)

Con formato: Fuente: Sin Negrita

Con formato: Fuente: Sin Negrita

Con formato: Fuente: Sin Negrita

Con formato: Fuente: Sin Negrita

Con formato: Fuente: Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: Sin Negrita, Sin Cursiva

Anfotericina B.	31	22	0.043	1.9 (0.9-3.9)
-----------------	----	----	-------	---------------

\*Prueba U Man-Whitney. \*<sup>1</sup> Definido como cultivo positivo después del inicio del tratamiento antifúngico.

Tabla 15. Factores asociados a mortalidad. Modelo de regresión logística.

Característica	Univariado (OR)	P	Multivariado	p
Edad		0.46	-	0.087
Sexo		0.14	-	0.09
Hematológico	2.5 (1.2-5.1)	0.005	4.2(1.1-16.6)	0.035
APACHE II		0.001	1.3 (1.2-1.5)	0.000
VMI	3.1 (1.57-6.4)	0.0004	3.6 (1.03-13.2)	0.005
Diálisis	2.8 (1.02-8.6)	0.025	-	0.08
No albicans		0.8		0.57
Tratamiento con equinocandina		0.078	0.13 (0.03-0.48)	0.002

Figura 1. Distribución por especie.

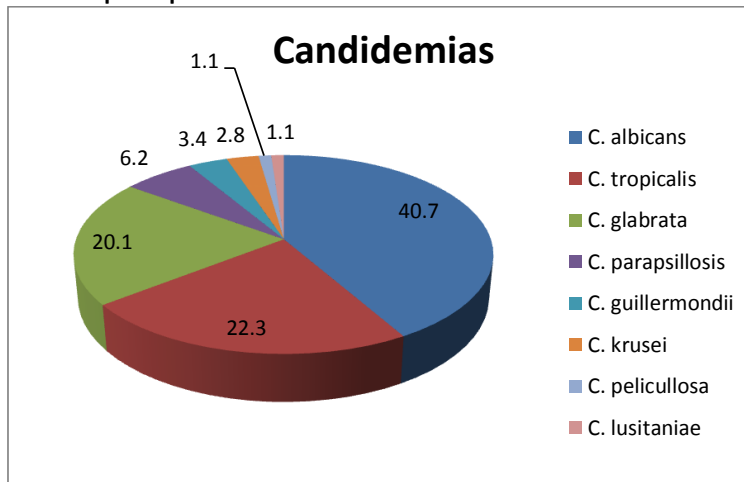


Figura 2. Distribución por grupo (A) y especie (B).

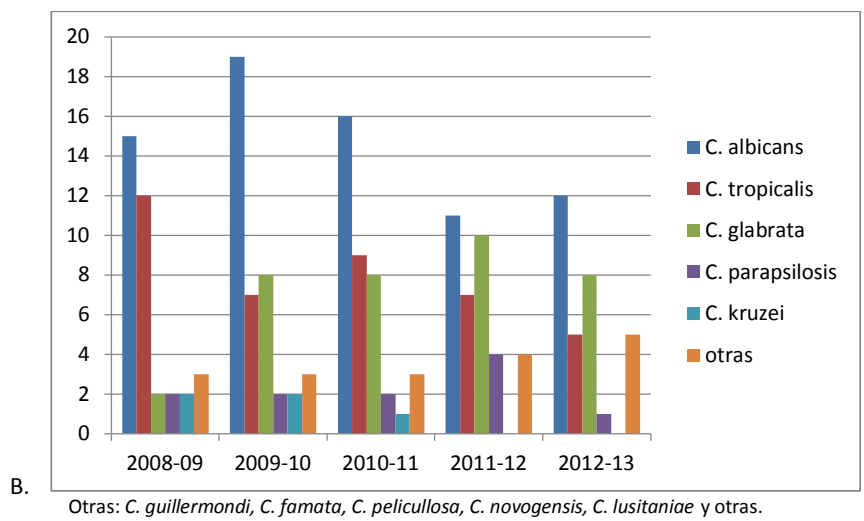
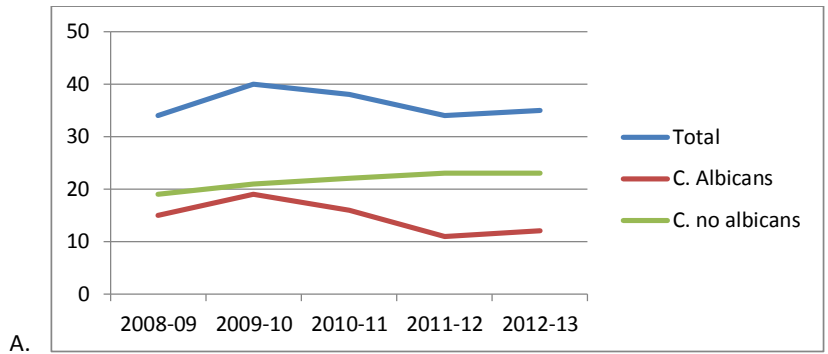
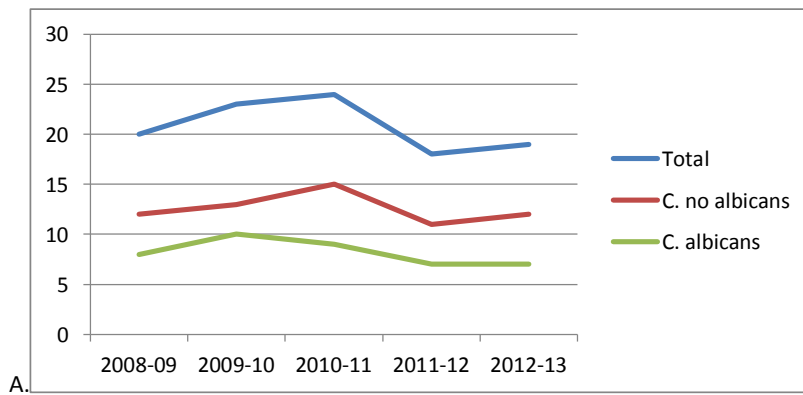
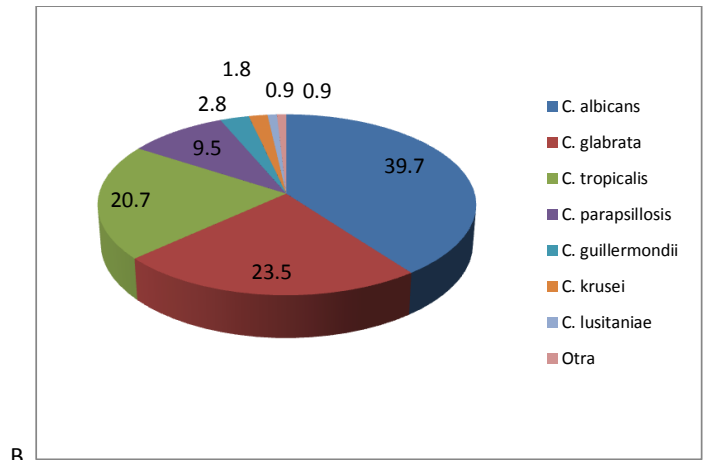
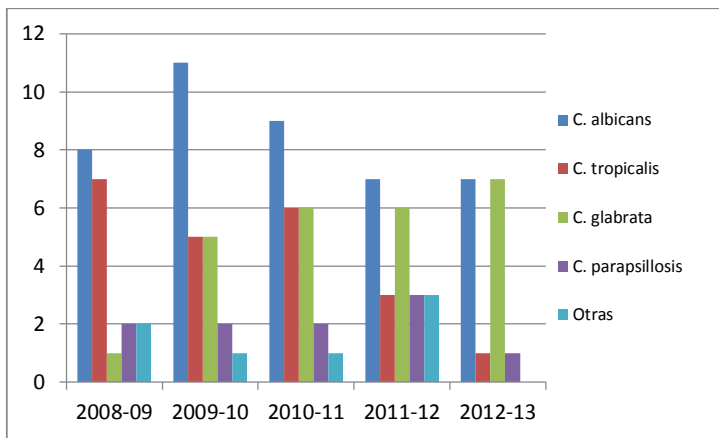


Figura 3. Distribución por grupo (A) y especie (B,C) en el INNCSZ.



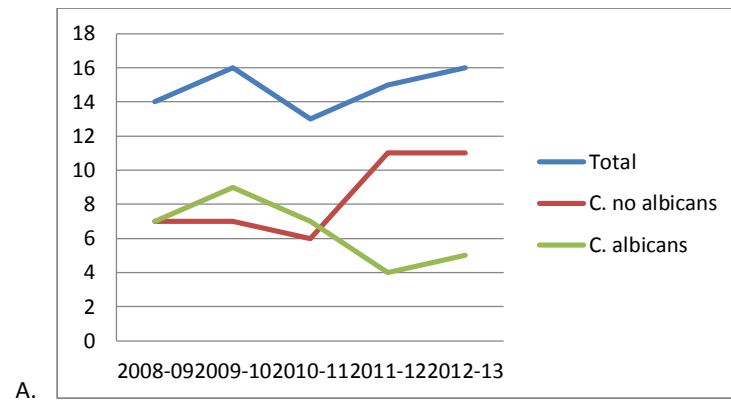


B.



C.

Figura 4. Distribución por grupo (A) y especie (B,C) en el INCan.



A.



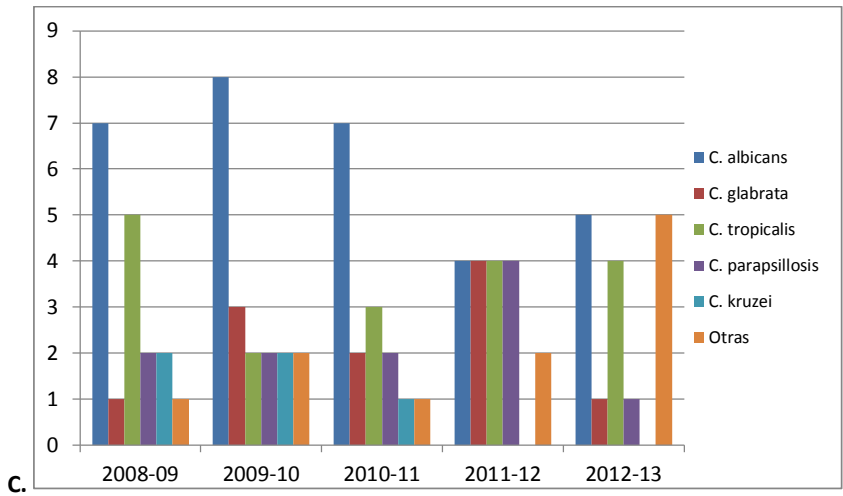
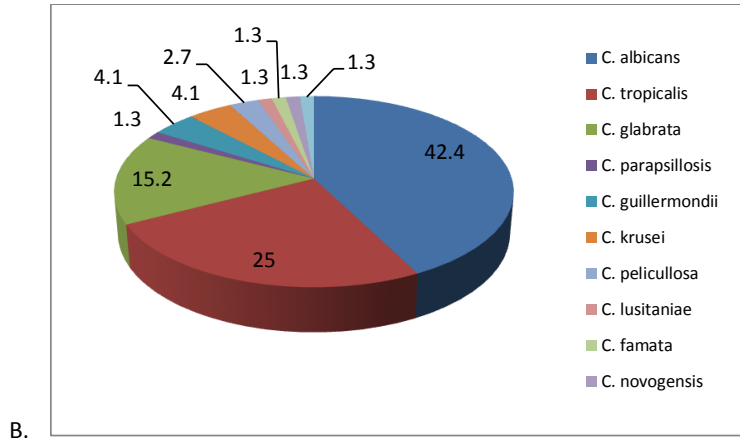
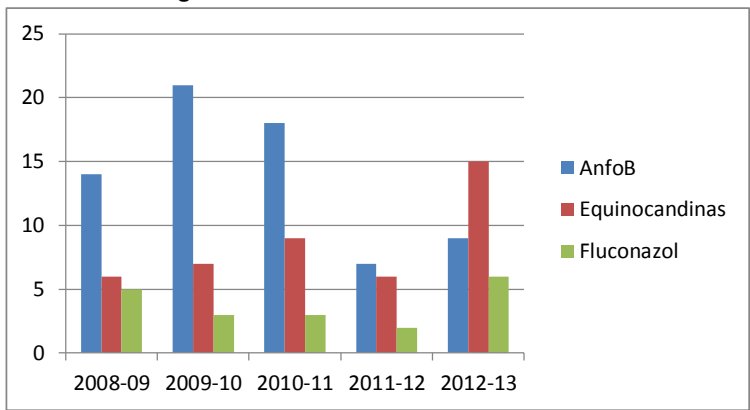


Figura 5. Tratamiento antifúngico inicial



## VII. DISCUSION

En este estudio encontramos que las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp* representaron el 2% de todas las ITS en 5 años de vigilancia. La incidencia acumulada de 2.9 casos por 1,000 ingresos supera la cifra publicada en Norteamérica (0.28-0.96 casos por 1,000 ingresos) y Europa (0.17-0.76 casos por 1,000 ingresos) y se encuentra en el límite superior de lo reportado en Latinoamérica (1.66-3.9 casos por 1000 ingresos).<sup>8,9,13,14,18</sup> Además, es congruente con lo reportado previamente en ambas Instituciones.<sup>33</sup>

La población estudiada, por haberse obtenido en dos centros de referencia para enfermedades crónico-degenerativas, patología quirúrgica complicada y neoplasias hematooncológicas, presenta las siguientes características que la hacen más susceptible al desarrollo de infecciones fúngicas invasivas: Edad mayor a la reportada en otros estudios, debido a que no se incluyeron pacientes pediátricos; y una mayor frecuencia de cáncer, neoplasias hematológicas y neutropenia, en comparación con otras series latinoamericanas.<sup>7-10</sup>

*C. albicans* fue la especie más frecuente, sin embargo, las ITS por *C. no albicans* fueron mayoría (58% vs. 42%), lo que resulta similar a lo reportado.<sup>13,15,16,20</sup> Además, a lo largo del periodo del estudio se observó un aumento en la proporción de aislados de *C. no albicans*: en el periodo 2008-09 representaron el 52.5%, mientras que en el periodo 2012-2013 representaron el 65.7%. El hallazgo anterior apoya lo publicado por Pfaller en el estudio ARTEMIS<sup>20</sup> y otros<sup>13,14,15,18</sup>, quienes describen un cambio epidemiológico caracterizado por el aumento en la proporción de aislados no *albicans* en las últimas décadas. **(figuras 2, 3A, 4A)**

Las especies de *Candida* se distribuyen de manera desigual de acuerdo a la región geográfica, incluso entre los países latinoamericanos.<sup>2,9</sup> En un estudio multicéntrico y multinacional, realizado

por Nucci y la Red Latinoamericana de Micosis Invasivas<sup>9</sup> en 21 centros de 3er nivel de atención en 7 países latinoamericanos, reportaron que *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* son las especies dominantes, mientras que *C. glabrata* y *C. krusei* son infrecuentes. La alta incidencia de *C. glabrata* se ha descrito principalmente en Norteamérica por Pfaller en el estudio multinacional ARTEMIS<sup>20</sup>. En este estudio se encontró que *C. tropicalis* y *C. glabrata*, eran las especies más frecuentes después de *C. albicans*, así como una baja proporción de *C. krusei*. Por lo anterior, la distribución de especies de *Candida* en ambos Institutos, se asemeja a los hallazgos en países latinoamericanos, tanto como norteamericanos.

*C. tropicalis* fue la 2ª especie más frecuente. Habitualmente afectar pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia,<sup>1</sup> lo que explica la alta incidencia en este estudio dónde el 55% de los pacientes tiene diagnóstico de cáncer y el 29% presenta neutropenia. Por otro lado, en pacientes hemato-oncológicos se ha descrito que la ausencia de una adecuada profilaxis con fluconazol se relaciona con la ocurrencia de fungemias por este agente. En este estudio, la mitad de los pacientes con *C. tropicalis*, tenía neoplasias hematológicas y sólo el 12.7% recibió azoles previamente. *C. glabrata* fue la siguiente especie más frecuente y afectó a la población con mayor edad. Sólo el 8.3% de estos pacientes recibieron azoles previamente, lo que sugiere, de acuerdo con lo reportado en la literatura,<sup>1-2,9</sup> que existen otros factores de riesgo con un papel predominante como son la edad avanzada, las neoplasias y la gravedad de la enfermedad de base; todos ellos presentes en nuestra población. *C. parapsilosis* es un microorganismo colonizante de la piel que suele formar biopelículas en catéteres y dispositivos protésicos y suele afectar a la población pediátrica y neonatal.<sup>1</sup> La baja frecuencia de aislamientos de *C. parapsilosis* en este estudio, se explica por haber incluido únicamente población adulta, a diferencia del estudio de Nucci<sup>9</sup> dónde el 44% era población pediátrica; y por haberse realizado en dos centros

que cuentan con políticas estrictas para el cuidado de las líneas intravasculares y colocación de catéteres centrales.

*C. guilliermondii* y *C. krusei* se encontraron en el 3.3% y 2.8% de los casos, respectivamente; mientras que otras especies que incluyen *C. pelliculosa*, *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. norvegensis*, representaron el 3.9%. Llama la atención el surgimiento de este grupo hacia el final del periodo del estudio, particularmente en el INCan (**Tabla 3, Figura 4C**). La aparición de este grupo de microorganismos, que en general son resistentes a uno o más antifúngicos,<sup>1</sup> ha sido relacionada a brotes en los hospitales. *C. guilliermondii* se ha reportado en Latinoamérica, con una frecuencia mayor a *C. krusei*,<sup>1</sup> hallazgo que se repite en este estudio.

En esta serie se encontró que el 17% de los pacientes tenía infección diseminada con involucro de órganos, lo que es mayor a lo reportado en otras series (2-9%)<sup>7,8,13</sup>. El hallazgo anterior podría explicarse por la alta prevalencia de neoplasias hematológicas y neutropenia, que como se sabe son el principal factor de riesgo para la candidiasis hepatoesplénica<sup>11</sup>, así como a la práctica habitual realizar revisión oftalmológica y ecocardiograma para buscar diseminación hematogena en ambos Institutos.

El 85% de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico, y aquellos que no lo recibieron fallecieron 1 a 3 días después del aislamiento, lo que probablemente refleje un diagnóstico tardío, lo cual es similar a lo reportado por Nucci<sup>9</sup>. Se encontró una mediana de 2 días para el inicio de tratamiento. Llama la atención que el 31% de los pacientes recibieron un tratamiento incompleto, de acuerdo a lo recomendado,<sup>12</sup> aunque en el 20% de los pacientes tratados no se pudo registrar la duración del tratamiento.

El antifúngico más utilizado en ambos centros para el tratamiento inicial fue anfotericina deoxicolato, seguido de equinocandinas. El 35% de las veces el tratamiento inicial fue modificado,

sobre todo para desescalar. De igual manera, anfotericina deoxicolato fue el antifúngico más utilizado como tratamiento definitivo, pese a ello se reportó una baja frecuencia de toxicidad. El 95% de los pacientes con sepsis grave recibieron tratamiento inicial con anfotericina deoxicolato o equinocandinas, lo que se considera adecuado<sup>12</sup>. Cabe mencionar que las equinocandinas no estuvieron disponibles para su uso en el INCan hasta 2011, lo que explica el mayor uso de anfotericina y su disminución a través del tiempo.

En los pacientes con aislados de *C. albicans*, el tratamiento definitivo más frecuente fue fluconazol, seguido de anfotericina deoxicolato. En los pacientes con *C. no albicans*, el 91% recibió un tratamiento inicial o definitivo adecuado con anfotericina deoxicolato o equinocandinas. Sin embargo, 4 pacientes con aislado de *C. glabrata* recibieron fluconazol como tratamiento definitivo, solamente uno falleció.

Anteriormente se reportó que en la población de ambos Institutos, el 100% de los aislados de ITS por *Candida spp* son sensibles a equinocandinas, por lo que su uso como tratamiento inicial se considera adecuado. Además, se reportó que el 21% de los aislados son potencialmente resistentes a fluconazol<sup>33</sup>, en particular *C. glabrata*, *C. guilliermondii* y *C. krusei*. Aunque la resistencia a fluconazol de *C. glabrata* en esta población es menor al 30% reportado en la literatura<sup>33</sup>, es un aspecto que deberá influir en la selección del tratamiento inicial, debido a la alta incidencia local.

Llama la atención que solamente el 21% de los pacientes contaban con el antecedente de uso empírico de antifúngicos, lo cual es similar a lo reportado en series latinoamericanas<sup>8,9</sup> pero menor al 43% reportado en Norteamérica<sup>7</sup>. Es un hallazgo interesante, ya que a pesar de la baja frecuencia de uso empírico de azoles, existe una gran cantidad de fungemias por especies *no*

*albicans*. La práctica del uso empírico de antifúngicos es un hallazgo que vale la pena explorar de manera prospectiva para definir si en la práctica es insuficiente y susceptible de modificarse.

En este estudio se encontró una mortalidad del 46%, que está dentro del rango reportado<sup>2,13,14</sup> No encontramos diferencia en la mortalidad entre *C. albicans* y *no albicans*, aunque si se encontró una tendencia distinta por especies, siendo la menor en pacientes con aislados de *C. parapsilosis* y la mayor en pacientes con *C. tropicalis*. Los factores asociados a una mayor mortalidad en el modelo de regresión logística fueron el puntaje de APACHE II, el diagnóstico de neoplasia hematológica y la presencia de ventilación mecánica invasiva, lo que habla de la gravedad de los enfermos al momento de la candidemia. El tratamiento definitivo con equinocandinas se asoció con un desenlace favorable, después de controlar por otros factores. Llama la atención que ni el uso empírico de antifúngicos ni el tiempo al inicio de tratamiento no se encontraron asociados, a diferencia de lo reportado<sup>1</sup>. Dos aspectos controversiales, como son la candidemia persistente y el retiro del acceso venoso central en 72 horas tampoco se asociaron a mayor mortalidad, similar a lo descrito en otros sitios<sup>34,35</sup>.

Las limitantes de este estudio surgen del número reducido de eventos identificados a pesar de haber ampliado el periodo de vigilancia. Además, la información descrita no es generalizable al resto de los hospitales mexicanos por tratarse de instituciones de 3er nivel de atención que son centros de referencia para patologías complejas, cuentan con políticas estrictas para el control de infecciones nosocomiales así como con un amplio arsenal de antifúngicos, situaciones que no son la norma en el resto del país. La fortaleza del estudio radica en que al haber ampliado el periodo de vigilancia, nos permite caracterizar de una manera más certera la distribución de las especies de *Candida* que generan infecciones del torrente sanguíneo en nuestro medio y así reconocer que especies como *C. glabrata* que cuenta con un perfil de sensibilidad a antifúngicos distinto y no se

consideraba prevalente en Latinoamérica, en realidad tiene un papel primordial. Por otro lado el hallazgo de la baja cobertura de antifúngicos empíricos y preventivos en población de alto riesgo, nos invita a estudiar más a fondo el fenómeno para poder definir una práctica habitual adecuada que permita iniciar tratamiento de una manera más temprana, en una patología cuyos métodos diagnósticos son poco sensibles y así intentar disminuir la mortalidad.

---

### VIII. CONCLUSIONES

En este estudio se corrobora la alta incidencia acumulada de las ITS por *Candida spp*. Las especies no albicans juegan un papel predominante y con tendencia creciente. *C. tropicalis* fue la especie más frecuente después de *C. albicans*. Sorprendentemente, *C. glabrata* fue la siguiente especie en importancia y afectó a la población con mayor edad. Tan sólo el 21% de los pacientes con aislado no albicans, recibieron azoles previamente, lo que sugiere que otros factores de riesgo conocidos para su desarrollo, como son la edad avanzada, las neoplasias y la gravedad de la enfermedad de base, juegan un papel primordial.<sup>1-2,9</sup>

Los pacientes que padecen fungemias por *Candida spp* tienen una mortalidad del 46% similar a lo reportado, por lo que es importante difundir el tema para generar la sospecha diagnóstica y aumentar la probabilidad de tratar oportunamente.

Se requieren estudios prospectivos que respondan las interrogantes en cuanto al uso empírico de antifúngicos.

## IX. Referencias

- 1.- Pfaller MA, Diekema DJ. **Epidemiology of Invasive Candidiasis: A Persistent Public Health Problem.** *Clin Microbiol Rev.* 2007. 20; 1: 133-163.
- 2.- Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. **Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends.** *CID.* 2006; 43: Suppl 1. S3-14.
- 3.- Eggiman P, Bille J, Marchetti O. **Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU.** *Ann Intensive Care.* 2011. 1;37
- 4.- Sims CR, Ostrosky-Zeichner L. **Invasive Candidiasis in Immunocompromised Hospitalized Patients.** *Archives of Medical Research.* 2005, 36; 660-671.
- 5.- Thirumala R, Ramaswamy M. **Diagnosis and Management of Infectious Complications in Critically Ill Patients with Cancer.** *Crit Care Clin.* 2010. 26:59-91
- 6.- DiNubile M, Hille D. **Invasive candidiasis in cancer patients: observations from a randomized clinical trial.** *Journal of Infection.* 2005. 50:443-9.
- 7.- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. **Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry.** *CID.* 2009; 48:1695-1703.
- 8.- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. **Epidemiology of Candidemia in Brazil : A Nationwide Sentinel Surveillance Of Candidemia in Eleven Medical Centers.** *J Clin Microbiol.* 2006. 44;8:2816-23.



- 9.- Nucci M, Queiroz F, Alvarado T, et al. **Epidemiology of Candidemia in Latin America: A laboratory-Based Survey** . PLoS ONE 8(3): e59373. Doi:10.1371/journal.pone.0059373
- 10.- Yamamura DL, Rotstein C, Et Al. **Candidemia at selected Canadian sites: results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994**. CMAJ. 1999. 160: 493-9.
- 11.- Viscoli C, Girmenia C, Et al. **Candidemia in Cancer patients: A prospective, Multicenter Surveillance Study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment Of Cancer (EORTC)**. CID. 1999; 28: 1071-9.
- 12.- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, et al. **Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America**. CID. 2009; 48:503-35.
- 13.- Colombo AL, Guimaraes T, Silva L, et al. **Prospective Observational Study of Candidemia in Sao Paulo. Incidence, rate and Predictors of Mortality**. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2007; 28;5:570-76.
- 14.- Sifuentes J, Corzo DE, Ponce de Leon AL. **Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America**. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012; 6:23-34.
- 15.- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. **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**. *J Clin Microbiol* . 1998; 36:1886-89.
- 16.- Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. **Factors Associated with Candidemia Caused by Non-*albicans Candida* Species versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit**. CID. 2008; 46: 1206-13.

- 17.- Marra AR, Aranha LF, Campos AC, et al. **Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2563 cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study.** *J Clin Microbiol.* 2011. 49; 5: 1866-71
- 18.- Nucci M, Queiroz-Téllez F, Tobón AM, et al. **Epidemiology of Fungal Infections in Latin America.** *CID.* 2010. 51;5:561-570
- 19.- Karthaus M. Cornely OA. **Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies.** *Ann Hematol.* 2005. 84: 207-216.
- 20.- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. **Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion.** *J Clin Microbiol.* 2010. 48; 4:1366-1377.
- 21.- Krcmry V, Barnes AJ. **Non albicans *Candida* spp. Causing fungaemia : pathogenicity and antifungal resistance.** *J of Hosp Infect.* 2002. 50: 243-60.
- 22.- Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. **Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants : An International Consensus.** *CID.* 2002; 34:7-14.
- 23.- Méan M, Marchetti O, Calandra T. **Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit.** *Critical Care.* 2008. 12; 204
- 24.- Leon C, Ruiz S, Saavedra P, et al. **A bedside scoring system (“*Candida* Score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization.** *Crit Care Med.* 2006. 34;3:730-37.

- 25.- Leon C, Ruiz S, Saavedra P, et al. **Usefulness of the “Candida score” for discriminating Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study.** *Crit Care Med.*2009; 37:1624-33.
- 26.- Freifeld AG, Bow EJ. **Clinical Practice Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.** *CID.* 2011. 52:52 e56-93
- 27.- Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi J, et al. **Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* and other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing.** *J Clin Microbiol.* 2005.43; 12: 5848 -59.
- 28.- Betts R, Glasmacher A, Et Al. **Efficacy of Caspofungin against Invasive Candida or Invasive Aspergillus Infections in Neutropenic Patients.** *Cancer.* 2006; 106:466-73.
- 29.- González GM, Elizondo M, Ayala J. **Trends in Species Distribution and Susceptibility of Bloodstream Isolates of *Candida* Collected in Monterrey, Mexico, to Seven Antifungal Agents: Results of a 3-Year (2004 to 2007) Surveillance Study.** *J Clin Microbiol.* 2008. 46;9:2902-5.
- 30.- Mora-Duarte, Betts R. Et Al. **Comparison Of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.** *N Eng J Med.* 2002; 347: 2020-29.
- 31.- Colombo AL, Perfect J. **Global distribution and outcomes for Candida Species Causing Invasive Candidiasis : Results from the International Randomized Double Blind Study of Caspofungin versus Amphotericin B for the Treatment of Invasive Candidiasis.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 22: 470-74.

32.-Uzun O, Anaissie EJ. **Predictors of outcome in cancer patients with candidemia.** Ann Oncol.

2000. 11 (12) : 1517-21.

33.- Corzo-Leon DE, Alvarado-Matute T, Colombo AL, Cornejo P, Et Al. Surveillance of Candida spp

Bloodstream Infections: Epidemiological Trends and Risk Factors for Death in Two Mexican

Tertiary Care Hospitals. PLoS ONE. 9(5): e97325.

34.- Kontoyiannis DP, Vaziri HA, Hanna M, Boktour J, Et Al. **Risk factors for Candida tropicalis**

**fungemia in patients with cancer.** Clin Infect Dis. 2001. 33:1676-1681.

