

Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana

Programa Profesional de Medicina Humana



“CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CANDIDEMIA EN PACIENTES DEL HNCASE. 2011 -2014.”

Autora:

MILAGROS LIZETH MORENO LOAIZA

Trabajo de Investigación para obtener el Título
Profesional de Médico Cirujano

Arequipa - Perú

2015

DEDICATORIA

*A Dios Todopoderoso por darme vida,
salud y por rodearme de personas tan
maravillosas.*

*A mis queridos padres Miluska Loaiza
Calderón y Edgar Moreno Roque, a mi
hermano Oscar Moreno Loaiza, a mi
abuelita Nélide Calderón Ruiz Caro y a
mi tía Camitu por estar siempre a mi
lado en los momentos difíciles de mi
preparación y darme siempre su apoyo y
consejos.*

*A mi abuelito Abelardo Loaiza quien fue
la piedra fundamental en toda mi
formación y desde el cielo siempre me
guía y cuida en mi camino.*

*A Ryu-chan, por motivarme día a día y
creer siempre en mí.*

*A todos mis amigos, porque cada uno
dejo en mí una experiencia valiosa,
porque junto a ellos aprendí muchas
cosas y siempre estuvieron ahí para
darme palabras de aliento.*

Epígrafe.

“Somos arquitectos de nuestro propio destino.”

Albert Einstein.



ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|----|
| RESUMEN | v |
| ABSTRACT | vi |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO I MATERIAL Y MÉTODOS | 3 |
| CAPÍTULO II RESULTADOS | 8 |
| CAPÍTULO III. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS | 17 |
| CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 21 |
| BIBLIOGRAFÍA | 24 |
| ANEXOS | 30 |
| Anexo 1: Ficha de recolección de datos | 31 |
| Anexo 2 Matriz de sistematización de información | 32 |
| Anexo 3 Proyecto de investigación | 41 |

RESUMEN

Antecedente: La Candidemia es una etiología de sepsis que se está incrementando en los pacientes críticos causando una sustancial morbilidad y mortalidad

Objetivo: Evaluar Características microbiológicas y factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE en los años 2011-2014.

Métodos: Estudio de Casos y Controles. Se utilizó una ficha de recolección de datos en la cual se consignó los datos de las historias clínicas de los pacientes del HNCASE durante el periodo 2011-2014 que cumplieran los criterios de selección. La asociación de variables categóricas se realizó a través de la prueba χ^2 . Se calculó medidas de riesgo (OR + Intervalo de confianza 95%). Para el análisis multivariado se utilizó la prueba de regresión logística binomial. Para evaluar el Candida score se calculó el Valor predictivo positivo, Sensibilidad y especificidad usando como gold estándar al hemocultivo.

Resultados: Participaron 142 pacientes, siendo el promedio de edad del grupo de casos de 43 ± 28 años y el de controles 45 ± 29 . Candida Albicans representó un total del 46.68% de las Candidemias diagnosticadas seguido por Candida parapsilosis con un 22.54% y Candida Glabrata con un 12.68%. Las características clínicas de inmunodeficiencia y uso de corticoides presentaron una $p < 0.05$ y un OR de 2.65 y 3.03 respectivamente. El Uso de dispositivo Invasivo y exposición a antibacterianos de amplio espectro fueron factores asociados presentando un Odds Ratio similar de 4. Colonización multifocal fue la variable mayormente asociado a Candidemia con un OR= de 74. El cándida score en pacientes inmunocompetentes presentó una Especificidad del 75%, una sensibilidad de 69.44%. Su valor predictivo negativo fue 71.05% y su valor predictivo Positivo 73.53%.

Conclusiones: El uso de dispositivo invasivo, la exposición a Antibacterianos de Amplio espectro, la cirugía previa, la colonización multifocal por cándida y los días de estancia hospitalaria están relacionados al desarrollo de Candidemia.

PALABRAS CLAVE: candidemia – Candida score – factores de riesgo –especies de candida.

ABSTRACT

Background: Candidemia is a diagnosis of sepsis that is increasing in critically ill patients causing substantial morbidity and mortality

Objective: To evaluate microbiological characteristics and risk factors associated with candidemia in patients HNCASE in years 2011-2014.

Methods: Case-Control Study. A form of data collection in which data from the clinical records of patients HNCASE was recorded during the 2011-2014 period, that met the selection criteria, were used. The association of categorical variables was performed using the χ^2 test. Measures of risk (OR + 95% confidence interval) was calculated. For the multivariate analysis test binomial logistic regression was used. To evaluate the Candida score positive predictive value, sensitivity and specificity, using the blood culture as gold standard, was calculated.

Results: A total of 142 patients, the average age of the case group of 43 + 28 years and controls 45 + 29. Candida albicans accounted for a total of 46.68% of candidemia diagnosed cases followed by Candida parapsilosis with 22.54% and Candida glabrata with 12.68%. The clinical features of immunodeficiency and use of corticosteroids showed a $p < 0.05$ and an OR of 2.65 and 3.03 respectively. Use of Invasive device and exposure to broad-spectrum antibacterial were factors associated presenting an Odds Ratio of 4. Multifocal colonization was the variable most frequently associated with candidemia with an OR = 74. The score candida in immunocompetent patients presented a specificity of 75 %, a sensitivity of 69.44%. Its negative predictive value was 71.05% and 73.53% positive predictive value.

Conclusions: The use of invasive device, exposure to Broad spectrum antibacterials, previous surgery, multifocal Candida colonization and hospital length stay are related to the development of candidemia.

KEYWORDS: candidemia – Candida score – risk factors –Candida species.

INTRODUCCIÓN

La Candidemia es una complicación en el paciente crítico que, aunque no es muy frecuente, está asociada a un gran riesgo de mortalidad¹. En las últimas décadas, debido a un gran aumento del número de pacientes inmunodeprimidos, de procedimientos invasivos intrahospitalarios y la aparición de nuevos agentes antifúngicos, ha tenido cambios en su epidemiología, pudiendo observarse infecciones no solo por *Candida Albicans*; sino también, por especies distintas². El incremento de Especies de *Candida* no *Albicans* ha traído implicaciones terapéuticas debido a que el patrón de susceptibilidad a fármacos como los azoles es diferente en cada especie.

Actualmente representa un problema grave de salud pública tanto por su gravedad como por el hecho de que se relaciona con un aumento del tiempo de internación hospitalaria y acarrea elevados costos socioeconómicos. Es por eso que identificar a los pacientes que presentan factores de riesgo para desarrollar esta condición clínica y lograr un diagnóstico precoz para instaurar una adecuada terapia antifúngica de acuerdo a las características del paciente son las claves para evitar este tipo de complicaciones³.

El *Candida* Score es un sistema de evaluación sencillo y rápido con el que se puede decidir si instaurar terapia antifúngica en un paciente no neutropénico ya que evalúa los principales factores de riesgo para desarrollar Candidemia⁴. Los hemocultivos, aunque son considerados en Gold estándar en el diagnóstico de estas infecciones pueden tomar días en volverse positivos y aún más tiempo en identificar la especie, por lo que el *Candida* Score se presenta como una buena alternativa para la instauración de un tratamiento precoz. Sin embargo este aún necesita ser más estudiado

debido a que ha demostrado diferentes grados de sensibilidad aplicados en estudios diferentes⁵.

En nuestro país, son muy escasos los estudios sobre la Candidemia⁶ y nulos en cuanto a la aplicación del Candida Score. En nuestra región desde hace algunos años recién se empezó a tipificar especies de Candida y a su vez se observa que hay una limitada solicitud de hemocultivos para hongos, lo que dificulta la formulación de estudios sobre esta.

Por todo lo anterior, nos pareció relevante obtener información sobre infección sistémica emergente en nuestra región, motivo por el cual diseñamos el presente estudio. El conocimiento de los factores asociados, características microbiológicas, epidemiológicas, tratamiento y complicaciones de Candidemia en nuestro medio permitirá mejorar las posteriores actividades terapéuticas en torno a esta.

En esta investigación se describió las Características microbiológicas y factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE en los años 2011-2014.

CAPÍTULO I

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicó la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento que se utilizó consistió en una ficha de recolección de datos y el Candida Score.

Materiales:

- Fichas de recolección de Datos.
- Material de escritorio.
- Computadora portátil con Sistema Operativo Windows 7, Paquete Office 2013 para Windows y Programa SPSS v.21 para Windows.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** El presente estudio se realizó en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** Se tomaron los datos de pacientes del HNCASE durante el periodo comprendido entre el año 2011 al 2014.

2.3. **Unidades de estudio:**

Población: Pacientes del HNCASE, hospitalizados, a quienes se haya realizado Hemocultivo para hongos y haya resultado positivo.

- Definición de Caso: Paciente con hemocultivo positivo para Candida que haya estado hospitalizado durante la toma de la muestra.
- Definición de Control: Paciente con Hemocultivo negativo para Candida pero positivo para Bacterias, que haya estado hospitalizado durante la toma de muestra. De quienes se tomó un número igual que el número total de casos de forma aleatoria simple.

Muestra: Se trabajó con el total de pacientes que cumplieron como Casos y se seleccionó un número igual de controles de manera aleatoria.

El total de la muestra fue de 142 pacientes.

Criterios de selección:

– **Criterios de Inclusión:**

- Paciente con Historia Clínica en el HNCASE.

– **Exclusión:**

- Historias clínicas que no contengan los datos consignados en la ficha de recolección de datos.

- **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio Observacional, retrospectivo, transversal y de casos y controles.

3. **Nivel de investigación:**

La presente investigación es un estudio analítico.

4. **Estrategia de Recolección de datos:**

4.1. **Organización:**

El proyecto fue aprobado por la Universidad Católica de Santa María.

El siguiente estudio se presentó al comité de ética del HNCASE. Los datos consignados de pacientes se tomaron de tal modo que fueron anónimos y solo para uso estadístico, luego de obtenidos los mismos se destruyó la ficha que contiene el número de historia clínica del paciente y resultado de cultivos. Los datos fueron brindados por la institución y estuvieron puestos a disposición de la misma, pudiendo haberse interrumpido este por disposición de la misma o su necesidad de utilizar las historias clínicas

Se tomó como base el libro de cultivos de hongos del servicio de microbiología para tomar en cuenta los cultivos positivos a *Candida*, y el libro de hemocultivos para tomar de forma aleatoria los cultivos positivos a bacterias. Una vez obtenidos los números de Historia clínica a utilizar se procedió a tomar las Historias Clínicas y analizarlas consignando los datos en la ficha de recolección de datos. (ANEXO 1) Una vez recolectados los datos estos se procedió a realizar el análisis estadístico.

Validación de los instrumentos

a) Candida Score

En el 2006 un grupo Español usando la base de datos del Estudio de Prevalencia de Candidiasis (EPCAN), desarrollo un sistema de puntuación (score) que permite identificar a los pacientes críticos no neutropénicos (>500 leucocitos), con sospecha de candidemia, que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico temprano⁴. El Candida score se basa en el valor predictivo de diferentes factores de riesgo previamente demostrados, ajustado para posibles variables de confusión mediante un análisis de regresión logística. La puntuación asignada para cada factor de riesgo es: nutrición parenteral (1), cirugía previa (1), colonización multifocal por *Candida* (1) y

sepsis grave (2). Según los autores del estudio, un Candida score superior a 2,5 puede seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico temprano (sensibilidad del 81% y especificidad del 74%). Posteriormente, en el 2009 en el estudio CAVA, se validó de forma prospectiva este índice y se demostró una correlación lineal entre el valor del Candida score y la incidencia de candidiasis invasiva⁵.

| Tabla I. Puntuación para Candida ("Candida score") | |
|--|--------|
| | Puntos |
| Nutrición parenteral | 1 |
| Cirugía | 1 |
| Colonización multifocal por Candida* | 1 |
| Sepsis grave | 2 |
| * dos o más aislamientos no contiguos de la misma o distinta especie | |

4.2. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 fueron codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2010).

c) Plan de Codificación:

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la

escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Las variables categóricas fueron descritas como frecuencias absolutas y porcentuales, y las variables numéricas como Media + desviación estándar. Para la comparación de variables numéricas se utilizó la prueba T de student. La asociación de variables categóricas se realizó a través de la prueba χ^2 . Se calculó medidas de riesgo (OR + Intervalo de confianza 95%). Para el análisis multivariado se utilizó la prueba de regresión logística binomial. Para evaluar el Candida score se calculó el Valor predictivo positivo, Sensibilidad y especificidad usando como gold estándar al hemocultivo.

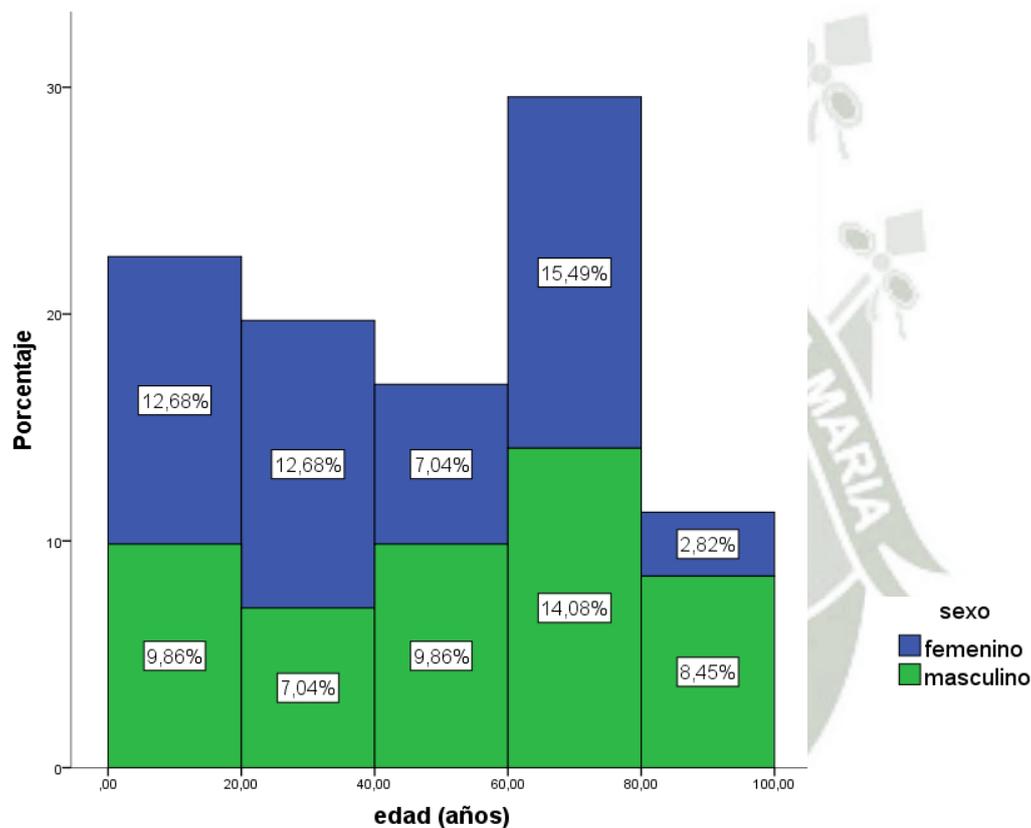
Para el procesamiento de datos se empleó el programa Excel 2013 con su complemento analítico y el paquete estadístico SPSS v.21 para Windows.



Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE. 2011 -2014.

Grafico 1

Distribución de Pacientes del HNCASE con Candidemia según Edad y sexo.



En el **Gráfico 1** se muestra la distribución de pacientes con Candidemia según edad y sexo, siendo un 50.7% de sexo femenino y un 29.3% de sexo masculino. El intervalo de edades con mayor número de pacientes con Candidemia es el de 60 a 80 años, siendo constituido por 15.94% de mujeres y un 14.08% de hombres.

**Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia
en pacientes del HNCASE. 2011 -2014.**

Tabla 1
Servicio de Procedencia de los Hemocultivos

| Servicio | grupo | | | | Total | |
|--------------|---------|--------|------|--------|-------|--------|
| | control | | caso | | | |
| | N | % | N | % | N | % |
| UCI | 22 | 30.98 | 17 | 23.94 | 39 | 27.46 |
| Medicina | 18 | 25.35 | 17 | 23.94 | 35 | 24.64 |
| Neonatología | 13 | 18.31 | 5 | 7.04 | 18 | 12.67 |
| Hematología | 6 | 8.45 | 6 | 8.45 | 12 | 8.45 |
| UCIM | 9 | 12.67 | 2 | 2.81 | 11 | 7.74 |
| Pediatría | 1 | 1.40 | 9 | 12.67 | 10 | 7.03 |
| Cirugía | 1 | 1.49 | 6 | 8.45 | 7 | 4.97 |
| Otros | 1 | 1.40 | 6 | 8.45 | 7 | 4.97 |
| Nefrología | 0 | 0.00 | 3 | 4.22 | 3 | 2.11 |
| Total | 71 | 100.00 | 71 | 100.00 | 142 | 100.00 |

En la **Tabla 1** podemos observar que los servicios con mayor número de pacientes con Candidemia fueron UCI y Medicina con un 23.94% cada uno, seguidos del servicio de Pediatría con un 12.67%. A su vez en el grupo control se pudo apreciar que 30.98% de los hemocultivos provenían de UCI, 25.35% de Medicina y 18.31% de Neonatología.

Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE. 2011 -2014.

Tabla 2
Especies de Candidas aisladas en los hemocultivos

| Especies de Cándida | N | % |
|----------------------------|-----------|---------------|
| Albicans | 33 | 46.48 |
| Parapsilosis | 16 | 22.54 |
| Glabrata | 9 | 12.68 |
| Tropicalis | 8 | 11.27 |
| Guillermondi | 4 | 5.63 |
| Krusei | 1 | 1.41 |
| Total | 71 | 100.00 |

En la **Tabla 2** podemos apreciar que Candida Albicans corresponde al 46.48% de los aislamientos de Candida, seguido de Candida Parapsilosis con un 22.54% y de Candida Glabrata con un 12.68%

**Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia
en pacientes del HNCASE. 2011 -2014.**

Tabla 3

**Relación entre las Características Clínicas de Candidemia en pacientes del
HNCASE.**

| Característica | | Grupo | | | | Total | p | OR (IC 95%) |
|-----------------------------------|-----------|---------|-------|------|--------|-------|--------|--------------------------------|
| | | control | | caso | | | | |
| | | N | % | N | % | | | |
| Sexo | femenino | 38 | 51.35 | 36 | 48.65 | 74 | 100.00 | 0.737 1.12 (0.579-2,16) |
| | masculino | 33 | 48.53 | 35 | 51.47 | 68 | 100.00 | |
| Inmunodeficiencia | no | 57 | 57.00 | 43 | 43.00 | 100 | 100.00 | 0.01 2.65 (1.24-5.63) |
| | si | 14 | 33.33 | 28 | 66.67 | 42 | 100.00 | |
| Colonización previa por hongos | no | 71 | 50.35 | 70 | 49.65 | 141 | 100.00 | 0.316 3.03 (0.12-76.04) |
| | si | 0 | 0.00 | 1 | 100.00 | 1 | 100.00 | |
| Neoplasia | no | 59 | 51.75 | 55 | 48.25 | 114 | 100.00 | 0.399 1.43 (0.621-3.26) |
| | si | 12 | 42.86 | 16 | 57.14 | 28 | 100.00 | |
| Insuficiencia Renal Crónica | no | 63 | 51.22 | 60 | 48.78 | 123 | 100.00 | 0.46 1.44 (0.544-3.83) |
| | si | 8 | 42.11 | 11 | 57.89 | 19 | 100.00 | |
| Diabetes | no | 53 | 48.18 | 57 | 51.82 | 110 | 100.00 | 0.422 0.723 (0.327-1.56) |
| | si | 18 | 56.25 | 14 | 43.75 | 32 | 100.00 | |
| Uso de corticoides | no | 62 | 55.86 | 49 | 44.14 | 111 | 100.00 | 0.008 3.093 (1.307-7.31) |
| | si | 9 | 29.03 | 22 | 70.97 | 31 | 100.00 | |
| Total | | 71 | 50.00 | 71 | 50.00 | 142 | 100.00 | |

La **Tabla 3** nos muestra que hubo diferencias significativas en las características de Inmunodeficiencia y Uso de Corticoides entre ambos grupos ($p < 0.05$) presentando un Odds Ratio de 2.65 y 3.093 respectivamente.

Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE. 2011 -2014.

Tabla 4

Tratamiento y Complicaciones hospitalarias relacionadas a Candidemia en pacientes del HNCASE.

| Característica | | Grupo | | | | | | P | OR (IC 95%) |
|-------------------------------------|----|---------|-------|------|-------|-------|--------|--------|------------------------|
| | | control | | caso | | Total | | | |
| | | N | % | N | % | N | % | | |
| Uso Dispositivo invasivo | no | 27 | 77.14 | 8 | 22.86 | 35 | 100.00 | <0.001 | 4.832 (2.0-11.62) |
| | si | 44 | 41.12 | 63 | 58.88 | 107 | 100.00 | | |
| Exposición a ATB de Amplio Espectro | no | 32 | 72.73 | 12 | 27.27 | 44 | 100.00 | <0.001 | 4.034 (1.85-8.77) |
| | si | 39 | 39.8 | 59 | 60.2 | 98 | 100.00 | | |
| Ventilación mecánica | no | 50 | 52.08 | 46 | 47.92 | 96 | 100.00 | 0.473 | 1.29 (0.639-2.619) |
| | si | 21 | 45.65 | 25 | 54.35 | 46 | 100.00 | | |
| Hemodiálisis | no | 68 | 50 | 68 | 50 | 136 | 100.00 | >0.99 | 1 (0.195-5.131) |
| | si | 3 | 50 | 3 | 50 | 6 | 100.00 | | |
| Nutrición Parenteral Total | no | 59 | 53.15 | 52 | 48.15 | 111 | 100.00 | 0.155 | 1.796 (0.79-4.02) |
| | si | 12 | 38.71 | 19 | 55.88 | 31 | 100.00 | | |
| Sepsis grave | no | 30 | 56.60 | 23 | 48.15 | 53 | 100.00 | 0.224 | 1.52 (0.75-3.09) |
| | si | 41 | 46.07 | 48 | 55.88 | 89 | 100.00 | | |
| Cirugía previa | no | 63 | 57.80 | 46 | 48.15 | 109 | 100.00 | 0.007 | 4.28 (1.77-10.46) |
| | si | 8 | 24.24 | 25 | 55.88 | 33 | 100.00 | | |
| Colonización multifocal por Candida | no | 71 | 60.17 | 47 | 48.15 | 118 | 100.00 | <0.001 | 73.758 (4.376-1243) |
| | si | 0 | 0.00 | 24 | 55.88 | 24 | 100.00 | | |
| Total | | 71 | 50 | 71 | 71 | 50 | 142 | | |

La **Tabla 4** muestra que las Características de Uso de Dispositivo invasivo ($p < 0.001$ OR: 4.832), Exposición a Antibacterianos de Amplio espectro ($p < 0.001$, OR: 4.034) Cirugía previa ($p = 0.007$, OR: 4.28) y Colonización multifocal por Candida ($p < 0.001$, OR: 73.75) están asociadas a Candidemia.

Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE. 2011 -2014.**Tabla 5****Relación entre Edad, Días de Estancia hospitalaria y Candidemia en Pacientes del HNCASE.**

| Característica | Grupo | Número de | | Desviación típica | P |
|-------------------------------|---------|-----------|-------|----------------------|------|
| | | pacientes | Media | | |
| Edad | control | 71 | 43.15 | 28.73 | 0.60 |
| | caso | 71 | 45.67 | | |
| Días de estancia hospitalaria | control | 71 | 18.24 | 9.07 | 0.05 |
| | caso | 71 | 21.76 | | |

En la **Tabla 5** observamos que la Media de Edad del grupo de Casos es de 47.67 años y de la de controles 45.15 años siendo poblaciones similares y presentando una $p=0.6$. A su vez la media de los días de estancia hospitalaria en el grupo de casos fueron 21.76 días y en el grupo control de 18.24 días obteniendo una $p=0.05$.

Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE. 2011 -2014.

Tabla 6

Análisis multivariado de los Factores relacionados a Candidemia en pacientes del HNCASE.

| Variable | IC 95% | | | |
|-------------------------------|---------------|------|-------------|-------------|
| | Significancia | OR | Limite inf. | Limite sup. |
| Inmunodeficiencia | 0.00 | 4.74 | 1.77 | 12.68 |
| Uso de corticoides | 0.04 | 2.92 | 1.05 | 8.10 |
| Uso de Dispositivo Invasivo | 0.02 | 3.52 | 1.23 | 10.08 |
| Uso de ATB de Amplio Espectro | 0.00 | 4.51 | 1.59 | 12.75 |
| Cirugía Previa | 0.12 | 2.11 | 0.83 | 5.40 |
| Días de estancia hospitalaria | 0.94 | 1.00 | 0.96 | 1.05 |

En la **Tabla 6** observamos que a las variables que obtuvieron $p \leq 0.05$ en las pruebas de χ^2 . Se puede observar que en el caso de Cirugía previa y Días de Estancia hospitalaria con el método de regresión binomial se obtuvo una $p > 0.05$.

Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE. 2011 -2014.

Tabla 7

Candida Score en Pacientes Inmunocompetentes del HNCASE.

| Score Candida | Grupo | | | | | |
|---------------|---------|-------|------|-------|-------|--------|
| | control | | caso | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % |
| negativo | 27 | 38.00 | 11 | 15.00 | 38 | 53.00 |
| positivo | 9 | 13.00 | 25 | 35.00 | 34 | 47.00 |
| Total | 36 | 50.00 | 36 | 50.00 | 72 | 100.00 |

Tabla 8

Propiedades Métricas del Candida Score como prueba diagnostica

| | |
|----------------------------------|---------------|
| Especificidad | 75% |
| Sensibilidad | 69.44% |
| Valor predictivo negativo | 71.05% |
| Valor predictivo positivo | 73.53% |

En la **Tabla 7** podemos apreciar que un 69.44% de pacientes con Candidemia presentó un Candida Score Positivo mientras que un 30.6% negativo. En la Tabla 8 se muestra los valores de especificidad (75%), de sensibilidad (69.44%) y valores predictivos negativos y positivos (71.05% y 73.53% respectivamente) del Candida Score.

CAPÍTULO III.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio se realizó para determinar las Características Microbiológicas y Factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE durante los años 2011 -2014. Se realizó esta investigación al considerar el aumento de pacientes críticos durante los últimos años que presentan Candidemia, la gravedad de los casos de Candidemia y su elevada mortalidad; además de la necesidad del uso de un sistema de puntuación simple para poder captar los probables casos e instaurar una terapia anti fúngica temprana.

Participaron 142 pacientes en total **Gráfico 1** se muestra la distribución de pacientes con Candidemia según edad y sexo, en el grupo con Candidemia treinta y cinco pacientes fueron hombres (49.29%) y treinta y seis pacientes mujeres (50.71%). La media de la edad en el sexo femenino fue 40.82 años y en el sexo masculino 50.64 años de edad, y la media total de 45.67 años; sin embargo se puede observar una predominancia en las edades extremas (menores de 20 años y mayores de 60 años) por lo cual la media total estaría influida por estas diferencias de edades, lo cual es muy parecido a lo reportado por Cortés et Al en Brasil quien a su vez abarco poblaciones con edades entre 0 y 87 años⁷.

De los pacientes con Candidemia un 26.75% lo representaron los pacientes de las unidades críticos como son UCI y UCIM (**Tabla 1**), mientras 64.8% de las áreas clínicas y un 8.45% de áreas quirúrgicas. Lo cual dista de lo documentado en Europa en la que la incidencia de Candidemia en UCI es de alrededor de 7 veces observada en pacientes de áreas clínicas^{8,9}. En el Perú también se documentó que 50% de pacientes con Candidemia provenían de UCI⁶ diferencia que puede deberse a que en

nuestra región la unidad de pacientes críticos no se abastece para acoger a todos los pacientes que requerirían de ella, por lo que muchos de estos pacientes pese a cumplir criterios de ingreso a UCI reciben tratamiento en las unidades clínicas.

La proporción de Candidemia debido a *Candida albicans* ha decrecido a nivel mundial mientras que otra especie como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* han aumentado^{10,11,12}. En los años 1991-2000 *Candida albicans* era la especie predominante encontrándose entre un 64% y 68% de los aislamientos. En la **Tabla 2** podemos observar ocupando el mayor puntaje en frecuencia a *Candida Albicans* (46.68%), seguida de *Candida parapsilosis* (24.52%), *Candida glabrata* (12.68%) y *Candida tropicalis* (11.27%) siendo muy parecido a lo encontrado en Europa^{13,14}. Este aumento en la frecuencia de *Candida parapsilosis* ha sido asociado con la nutrición parenteral total y los dispositivos intravasculares comúnmente usados en pacientes críticos¹⁵, mientras que *Candida glabrata* ha sido asociada a pacientes que tenían condición maligna hematológica¹⁶. En nuestro estudio, a diferencia de otros realizados en Latinoamérica^{7,17} se puede observar la predominancia de *Candida glabrata* sobre *Candida tropicalis* debido a que nuestra población fue constituida por todos los pacientes del centro hospitalario, mientras que la mayoría de estos estudios se realizaron solo sobre pacientes en unidades de cuidados intensivos.

En cuanto a las Condiciones asociadas a Candidemia (**Tablas 3 y 4**) fueron significativas el uso de corticoides (OR: 3.093, $p < 0.008$), la inmunodeficiencia, uso de dispositivo invasivo, exposición a Antibacterianos de Amplio Espectro (OR: 2.65, 4.83 y 4.03 respectivamente, $p < 0.001$) esto podría relacionarse con la ruptura de barreras naturales como la piel y la mayor posibilidad de colonización/contaminación de los catéteres en los pacientes internados y la exposición de antimicrobianos de

amplio espectro podría llevar a una disminución de la flora intestinal con el subsecuente crecimiento de levaduras contribuyendo a la Candidemia¹⁵. El uso de corticoides disminuiría la respuesta linfocitaria de los pacientes.

La neoplasia no presentó una relación significativa en nuestro estudio en comparación con lo reportado por C. Zoya Nunes et al¹⁸ quien encontró una prevalencia de neoplasia de 41% en los pacientes con Candidemia. A su vez la diabetes que es una condición con una prevalencia de aproximadamente 20%-30% en numerosos estudios^{19,20,21} no mostro relación significativa. Entre los ítems del Candida Score evaluados solo la presencia de Cirugía previa (OR: 4.28, $p < 0.007$) y la colonización multifocal por Candida (OR: 73.75, $p < 0.001$) fueron significativas, siendo datos que difieren con el estudio EPCAN⁴ quienes encontraron cirugía previa (OR:2,71) ,Colonización multifocal por Candida (OR:3.04) , nutrición parenteral total (OR:2,48) y sepsis severa (OR=7.68) como predictores de Candidemia.

En la **Tabla 5** podemos ver que los días de estancia hospitalaria al presentar un $p=0.05$ no nos permite tener en claro si es realmente un factor asociado a Candidemia, mas con la prueba de regresión binomial (**Tabla 6**) no se halla asociación ($p=0.94$), sin embargo ha sido comúnmente reportado como factor prevalente y asociado^{6,14}. Su asociación podría deberse a que un mayor tiempo de internación previo esta usualmente relacionado a un mayor tiempo de permanencia con dispositivos invasivos además que también estaría vinculado a las medidas de control y prevención de las infecciones nosocomiales.

Las guías clínicas sobre Candidemia Guías ESCMID^{22,23,24} e IDSA²⁵ siguen considerando como prioritarios los hemocultivos; sin embargo no son útiles para la instauración temprana del tratamiento antifúngico. Por lo que, instrumentos de

predicción clínica como el candida Score serían útiles para tomar decisiones en cuanto al inicio de terapia antifúngica. Las propiedades métricas descritas para el Candida Score (**Tabla 8**) respaldan su utilidad para una detección rápida de aquellos pacientes que desarrollaran Candidemia (Especificidad 75%, sensibilidad 69.44%) sin embargo el valor predictivo negativo obtenido en este estudio (71.05%) es menor que los reportados en estudios prospectivos multicentricos ^{4,26} los cuales están generalmente cerca de 100%²⁷ debido a que estos estudios fueron realizados en pacientes solo de Unidades de Cuidados Intensivos, sin embargo nuestra decisión fue abarcar la población con Candidemia de todo el hospital debido a que los pacientes con Candidemia de la UCI representaban tan solo el 23.94% de nuestra población.

Este trabajo tiene importantes limitaciones al ser un estudio retrospectivo ya que los datos tuvieron que ser consignados de las historias clínicas y del registro del laboratorio de microbiología; además, debido a que no se realizan pruebas de sensibilidad no se pudo establecer relación causa-efecto entre los cambios epidemiológicos y el uso de azoles en nuestro medio. Asimismo estos resultados representan la realidad local de pacientes de un sólo hospital y no son necesariamente representativos de otros hospitales o de la situación del resto del país. Por otro lado, a pesar de lo extenso del período que abarca el estudio, el número total de pacientes es relativamente pequeño, pero permite evaluar y cuantificar la tendencia actual en esta importante situación clínica.



CONCLUSIONES

Primera

La especie de Cándida aislada con mayor frecuencia en pacientes con Candidemia del HNCASE en los años 2011-2014 fue *C. Albicans* (46.68%), seguido de *C. parapsilosis* (22.54%) y *C. Glabrata* (12.68%)

Segunda.

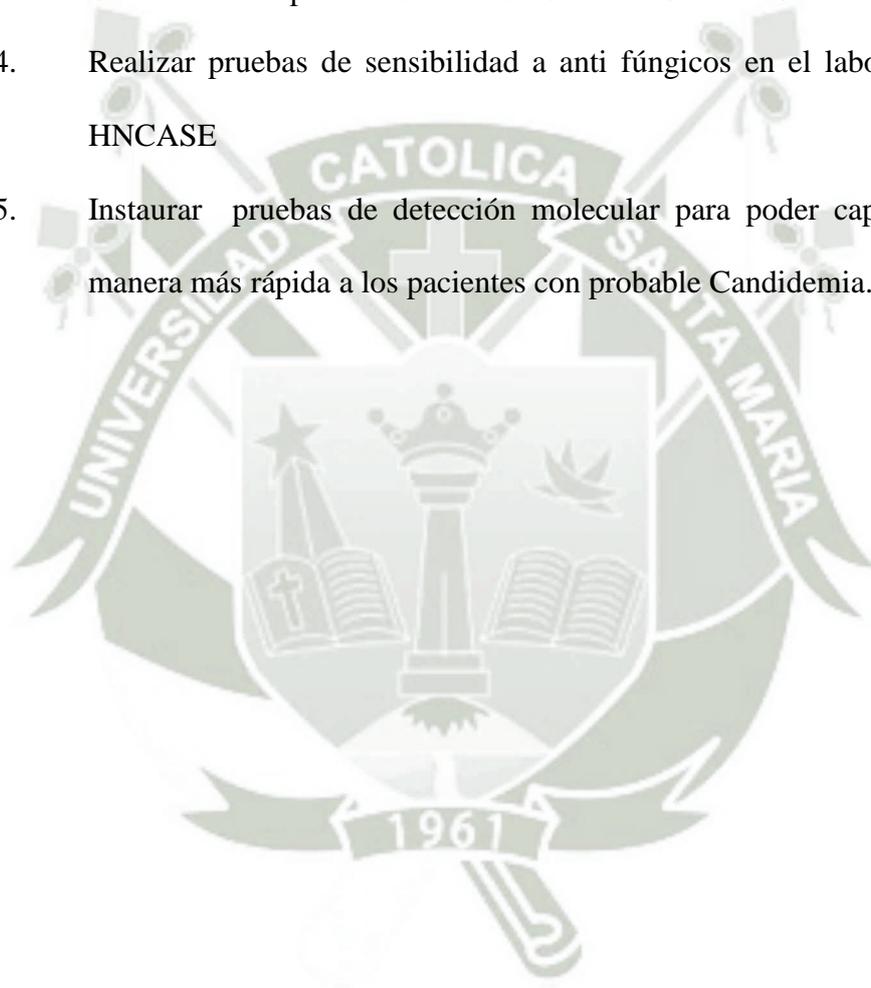
La inmunodeficiencia, el Uso de corticoides, El uso de dispositivos invasivos, la exposición a Antibacterianos de Amplio espectro, la cirugía previa, la colonización multifocal por cándida y los días de estancia hospitalaria son factores de riesgo para Candidemia; siendo el factor con mayor asociación a Candidemia la colonización multifocal por *Candida*.

Tercera

El cándida score en pacientes no neutropénicos presentó una Especificidad del 75%, una sensibilidad de 69.44%. Su valor predictivo negativo fue 71.05% y su valor predictivo Positivo 73.53%.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios identificando poblaciones de riesgo de acuerdo a grupos etarios.
2. Describir el tratamiento y las complicaciones post Candidemia.
3. Evaluar la efectividad del tratamiento empírico temprano contra Candidemia en pacientes críticos usando el Candida Score.
4. Realizar pruebas de sensibilidad a anti fúngicos en el laboratorio del HNCASE
5. Instaurar pruebas de detección molecular para poder captar de una manera más rápida a los pacientes con probable Candidemia.



BIBLIOGRAFIA:

1. Falagas ME¹, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of Candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Jul;25(7):419-25.
2. Matteo Bassetti, Elda Righi, Alessandro Costa, Roberta Fasce, Maria Pia Molinari, Raffaella Rosso, Franco Bobbio Pallavicini and Claudio Viscoli. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:21
3. Anne M. Rentz, Michael T. Halpern, and Raleigh Bowden. The Impact of Candidemia on Length of Hospital Stay, Outcome, and Overall Cost of Illness. *Clin Infect Dis.* (1998) 27 (4): 781-788 doi:10.1086/514955
4. León C¹, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):730-7.
5. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective

6. Portugal Sánchez José, Loarte Saldaña Norka. Castillo-Portilla Manuel. Candidemia patógeno emergente en las Unidades de Cuidados Intensivos HNERM-ESSALUD. Rev. Peruana de Intensivismo v 3, Dic 2011.
7. Cortés Jorge Alberto, Reyes Patricia, Gómez Carlos Hernando, Cuervo Sonia Isabel, Rivas Pilar, Casas Christian A. et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. Braz J Infect Dis
8. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: Secular trends, 1991-2000. Clin Infect Dis 2004; 38:311-20.
9. Tortorano A M, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Tejada M, Farina C, and FIMUA Candidemia Study Group. European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Prospective survey of candidemia: report from one Italian region. J Hosp Infect; 51: 297-304.
10. Al-Jasser A, Elkhizzi NA: Distribution of Candida species among bloodstream isolates. Saudi Med J 2004
11. Godoy Patrício, Tiraboschi Iris Nora, Severo Luiz Carlos, Bustamante Beatriz, Calvo Belinda, Almeida Leila Paula de et al . Species distribution and antifungal susceptibility profile of Candida spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. Mem. Inst. Oswaldo Cruz [serial on the Internet]. 2003 Apr

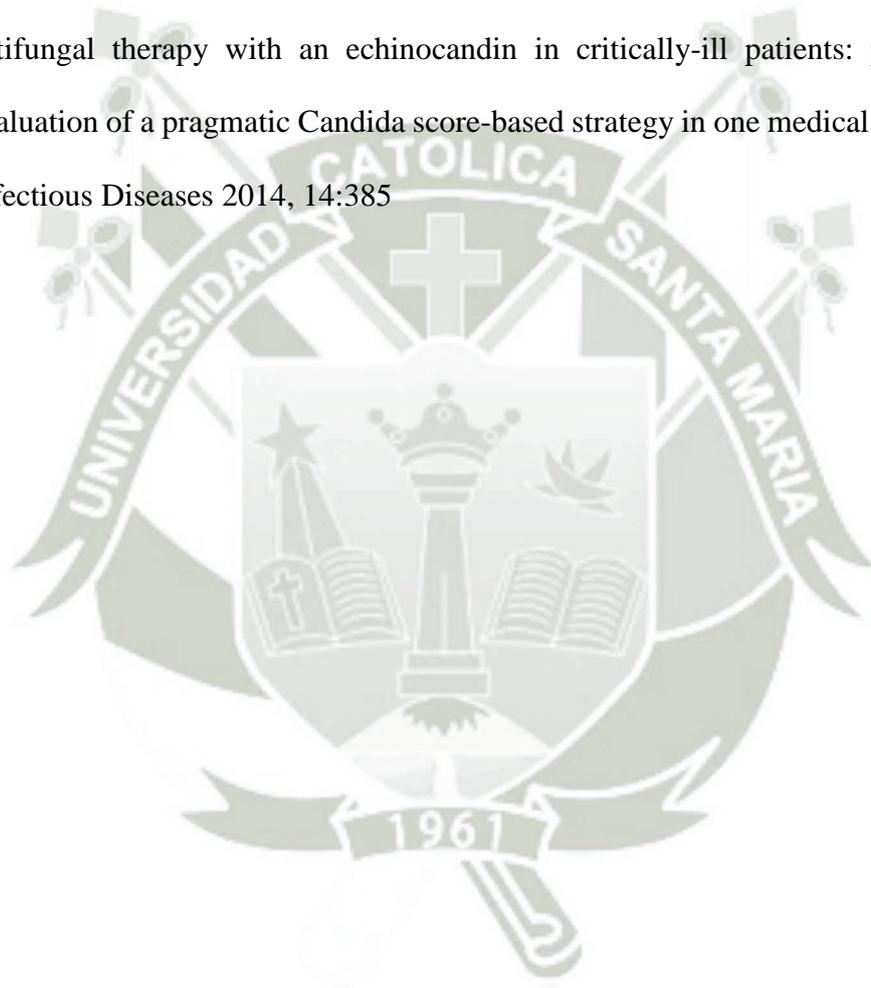
12. Colombo A L, Nucci M, Park B J, Noucr S A, Arthington-Skaggs B, da Matta D A, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006;44:2816-23
13. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702.
14. Mireia Puig-Asensio, Javier Pemán, Rafael Zaragoza, José Garnacho-Montero, Estrella Martín-Mazuelos, Manuel Cuenca-Estrella, Benito Almirante, Prospective Population Study on Candidemia in Spain (CANDIPOP) Project, Hospital Infection Study Group (GEIH), Medical Mycology Study Group (GEMICOMED) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*. 2014 June.
15. Pfaller MA: Epidemiology of candidiasis. *Hosp Infect* 1995, 30(Suppl):329-38.
16. Pfaller M A, Diekema D J, Gibbs D L, Newell V A, Barton R, Bijie H, et al. Geographic variation in the frequency of isolation and fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida glabrata*: an assessment from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 67: 162-71.
17. Gerald P Bodey, Masoud Mardani, Hend A Hanna, Maha Bektour, Jalal Abbas, Essam Girgawy, Ray Y Hachem, Dimitrios P Kontoyiannis, Issam I Raad. The American Journal of Medicine. The epidemiology of *Candida glabrata* and

Candida albicans fungemia in immunocompromised patients with cancer Volume 112, Issue 5, 1 April 2002.

18. Cintia Zoya Nunes, Alexandre R Marra, Michael B Edmond, Elivane da Silva Victor and Carlos Alberto Pires Pereira. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:486
19. PAPPAS, P. G. et al. The NIAID Mycoses Study Group: a prospective observational study of candidemia, epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*, v. 37, p. 634-43. 2003.
20. .França João Cesar Beenke, Ribeiro Clea Elisa Lopes, Queiroz-Telles Flávio de. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*
21. Annie S. Kao, Mary E. Brandt, W. Ruth Pruitt, Laura A. Conn, Bradley A. Perkins, David S. Stephens, Wendy S. Baughman, Arthur L. Reingold, Gretchen A. Rothrock, Michael A. Pfaller, Robert W. Pinner, and Rana A. Hajjeh. The Epidemiology of Candidemia in Two United States Cities: Results of a Population-Based Active Surveillance. *Clin Infect Dis*. (1999).
22. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Cuenca-

- Estrella M; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18 Suppl 7:1-8.
23. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, Jensen HE, Lass-Flörl C, Richardson MD, Akova M, Bassetti M, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Roilides E, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18 Suppl 7:9-18.
24. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr. DK, Calandra TF, Edwards Jr. JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:503-35.

26. Guillaume Leroy, Fabien Lambiotte, Didier Thévenin, Christian Lemaire, Erika Parmentier, Patrick Devos and Olivier Leroy. Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Annals of Intensive Care* 2011, 1:50
27. Rémi Bruyère, Jean-Pierre Quenot, Sébastien Prin, Frédéric Dalle, Clara Vigneron, Serge Aho, Cristobal Leon and Pierre-Emmanuel Charles. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic Candida score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:385





Anexo 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y CANDIDA SCORE

Edad: _____ **Sexo:** Masculino___ Femenino___

Inmunodeficiencia: Si___ No___

Colonización previa por hongos: Si___ No___

Neoplasia: Si___ No___

Insuficiencia Renal Crónica: Si___ No___ **Diabetes Mellitus:** Si___
No___

Uso de Corticoesteroides: Si___ No___

Uso Dispositivo Invasivo: Si___ No___

Días de estancia hospitalaria: _____ días

Exposición a antibacterianos de amplio espectro: Si___ No___

Ventilación Mecánica: Si___ No___

Hemodiálisis: Si___ No___

Especies de Candida: _____

Servicio de Procedencia de Hemocultivo positivo para Candida:

Candida Score:

Nutrición Parenteral Central: Si___ No___

Colonización Multifocal por Candida: Si___ No___

Cirugía Previa: Si___ No___

Sepsis Grave: Si___ No___

Score Candida: Positivo___ Negativo___



| | Servicio | Especie | Edad | Sexo | Inmunodeficiencia | C. previa | Neoplasia | I.R.C | Diabetes | Uso de Corticoides | Uso de Disp. Inv. | Dias de est. Hosp. | Expo. a ATB de amplio espectro | Vent. Mec. | Hemo-dialisis | N.P. C. | Sepsis Grave | Cirugía prev. | Colonización Multifocal | Score Candida |
|----|--------------|--------------|------|------|-------------------|-----------|-----------|-------|----------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|------------|---------------|---------|--------------|---------------|-------------------------|---------------|
| 1 | Nefrología | Albicans | 25 | F | si | no | no | si | si | si | Si | 8 | no | no | si | no | no | si | no | 1 |
| 2 | Medicina | Albicans | 79 | M | no | no | no | no | si | no | Si | 23 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 3 | Neonatología | Albicans | 0.15 | F | si | no | no | no | no | si | Si | 57 | si | si | no | si | si | si | no | 4 |
| 4 | Medicina | Albicans | 77 | M | no | no | no | si | no | no | Si | 19 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 5 | medicina | albicans | 67 | F | si | no | no | no | no | si | No | 50 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 6 | UCI | Albicans | 54 | F | no | no | no | no | no | no | No | 21 | si | si | no | si | si | no | si | 4 |
| 7 | UCIM | Albicans | 82 | M | no | no | no | no | no | no | Si | 33 | si | no | no | no | si | no | si | 3 |
| 8 | UCI | Albicans | 81 | M | no | no | no | no | no | no | Si | 20 | si | si | no | si | si | si | no | 4 |
| 9 | Medicina | parapsilosis | 69 | F | no | no | no | no | no | no | Si | 39 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 10 | UCI | Albicans | 24 | F | no | no | no | no | no | si | Si | 18 | si | si | no | no | si | si | si | 4 |
| 11 | UCI | parapsilosis | 84 | M | si | no | si | no | no | si | Si | 43 | si | no | no | si | si | no | si | 4 |
| 12 | Pediatría | parapsilosis | 1 | M | si | no | si | no | no | si | Si | 13 | si | no | no | no | si | si | si | 4 |
| 13 | Medicina | Albicans | 75 | F | no | no | no | no | si | no | Si | 14 | si | si | no | si | si | no | si | 4 |
| 14 | UCI | Albicans | 72 | M | no | no | no | no | si | no | Si | 33 | si | si | no | si | si | no | si | 4 |
| 15 | Nefrología | Albicans | 47 | M | si | no | no | si | no | no | Si | 31 | si | no | si | si | si | si | no | 4 |
| 16 | Pediatría | Albicans | 0.35 | F | no | no | no | si | no | no | Si | 41 | si | si | no | no | si | si | si | 4 |
| 17 | Neonatología | Albicans | 0.07 | F | no | no | no | no | no | no | Si | 29 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 18 | Pediatría | Albicans | 2 | M | no | no | no | no | no | si | Si | 16 | si | si | no | no | si | no | si | 3 |
| 19 | UCOR | Guillermondi | 92 | M | no | no | no | no | no | si | Si | 18 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-------------|--------------|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 20 | UCI | Albicans | 2 | M | no | no | no | si | no | no | Si | 19 | si | no | no | si | si | si | no | 4 |
| 21 | EMG | Glabrata | 61 | M | no | 5 | si | no | no | si | si | no | no | 3 |
| 22 | Medicina | Tropicalis | 72 | F | no | no | no | no | si | no | Si | 11 | si | no | no | no | si | no | si | 3 |
| 23 | Cardiología | parapsilosis | 38 | M | no | no | no | no | no | no | Si | 14 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 24 | UCOR | Albicans | 59 | M | no | no | si | no | no | no | Si | 13 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 25 | Medicina | Albicans | 32 | F | si | no | si | no | no | no | No | 19 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 26 | cirugía | Albicans | 85 | M | no | no | no | no | no | no | Si | 22 | si | no | no | si | si | si | no | 4 |
| 27 | Medicina | Albicans | 26 | F | no | no | no | no | no | no | Si | 37 | si | no | no | no | si | si | si | 4 |
| 28 | Medicina | Albicans | 73 | M | no | no | no | no | no | no | Si | 19 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 29 | Cirugía | Albicans | 25 | F | no | no | no | no | no | no | Si | 34 | si | no | no | si | no | si | no | 4 |
| 30 | hematología | Albicans | 21 | F | si | no | si | no | no | no | Si | 17 | no | 0 |
| 31 | Medicina | Guillermondi | 41 | F | si | no | no | si | no | si | Si | 9 | no | 0 |
| 32 | hematología | parapsilosis | 9 | F | si | no | si | no | no | no | Si | 14 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 33 | UCI | parapsilosis | 31 | F | si | no | si | no | no | si | Si | 21 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 34 | UCI | parapsilosis | 88 | F | no | no | no | si | si | Si | 13 | si | si | no | si | si | no | si | 4 | |
| 35 | cirugía | Albicans | 41 | M | no | no | no | no | si | Si | 36 | si | si | no | si | si | si | no | 4 | |
| 36 | UCI | Glabrata | 91 | M | no | no | no | si | si | Si | 32 | si | si | no | si | si | no | si | 4 | |
| 37 | Pediatría | Albicans | 7 | F | si | no | si | no | no | no | Si | 6 | no | no | no | no | no | no | 0 | |
| 38 | Hematología | glabrata | 74 | M | si | no | si | no | no | no | Si | 28 | si | no | no | no | no | si | no | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-------------|--------------|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 39 | Pediatría | Guillermondi | 7 | M | si | no | no | no | no | no | si | 31 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 40 | UCI | parapsilosis | 37 | M | no | no | no | no | no | si | Si | 27 | si | no | no | si | si | si | si | 5 |
| 41 | Medicina | Tropicalis | 74 | M | no | no | no | no | no | no | Si | 25 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 42 | Oncología | Guillermondi | 73 | m | no | no | si | no | no | no | No | 1 | no | 0 |
| 43 | EMG | Albicans | 34 | F | si | no | si | si | no | no | Si | 5 | no | no | no | no | no | si | no | 1 |
| 44 | UCI | Albicans | 79 | F | no | no | no | no | no | si | Si | 30 | si | si | no | si | si | no | si | 4 |
| 45 | UCI | glabrata | 65 | F | si | no | no | no | no | si | Si | 14 | si | si | no | no | si | si | no | 3 |
| 46 | cirugía | parapsilosis | 56 | M | no | no | no | no | si | no | Si | 21 | si | no | no | no | si | si | no | 3 |
| 47 | UCI | Tropicalis | 78 | F | no | no | no | no | no | si | Si | 10 | si | si | no | no | si | no | si | 3 |
| 48 | Pediatría | Glabrata | 15 | F | si | no | si | no | no | no | No | 1 | no | 0 |
| 49 | medicina | Glabrata | 33 | M | si | no | no | no | no | no | Si | 8 | no | no | no | no | no | no | si | 1 |
| 50 | medicina | Tropicalis | 59 | M | si | no | si | no | si | no | Si | 19 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 51 | pediatría | Albicans | 6 | F | si | no | si | no | no | no | Si | 8 | no | 0 |
| 52 | UCI | Albicans | 55 | F | no | no | no | no | no | no | Si | 16 | si | si | no | no | si | si | si | 4 |
| 53 | Ginecología | parapsilosis | 67 | F | no | no | no | no | no | no | Si | 13 | no | no | no | no | no | si | no | 1 |
| 54 | Nefrología | glabrata | 25 | F | si | no | no | si | si | si | Si | 15 | si | no | no | no | no | si | no | 1 |
| 55 | hematología | albicans | 21 | M | si | Si | si | no | no | no | No | 8 | no | no | no | no | no | no | si | 1 |
| 56 | cirugía | parapsilosis | 41 | F | no | no | no | no | no | no | Si | 47 | si | no | no | no | si | si | no | 3 |
| 57 | UCI | parapsilosis | 62 | M | Si | No | No | No | No | No | Si | 24 | Si | Si | Si | No | Si | No | No | 2 |

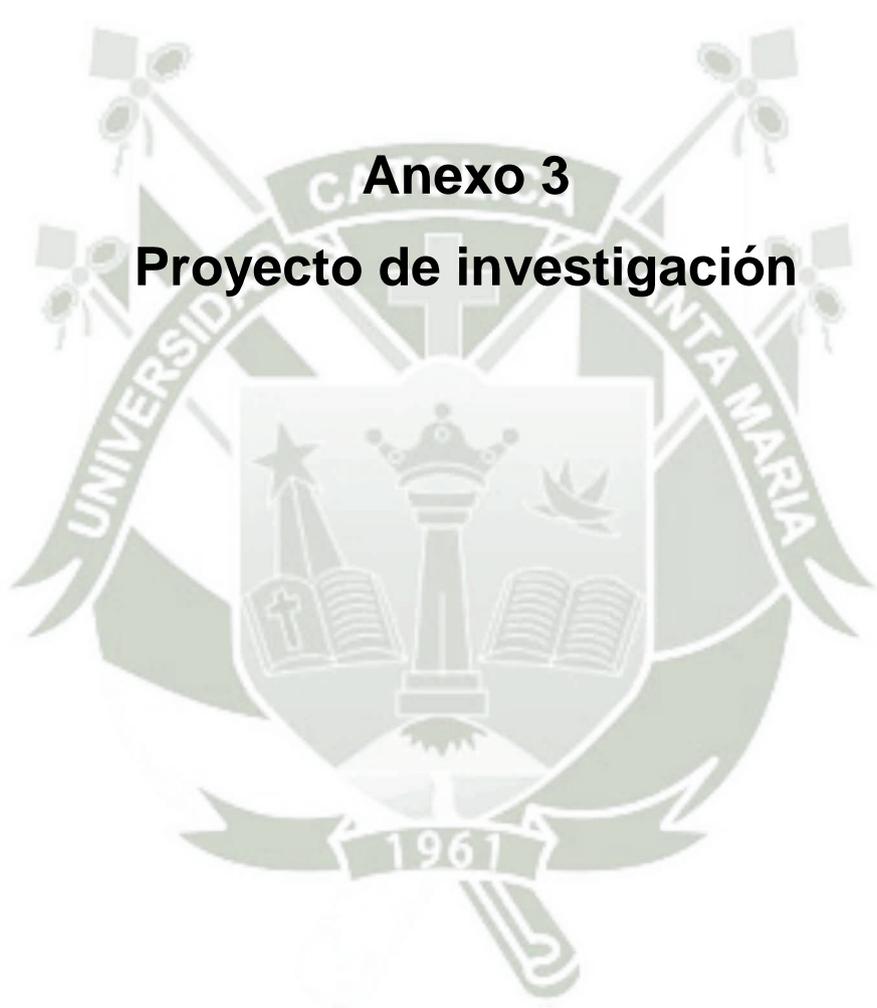
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|--------------|------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 58 | UCI | Tropicalis | 58 | M | no | no | no | no | no | si | Si | 52 | si | si | no | si | si | no | no | 3 |
| 59 | Medicina | parapsilosis | 65 | F | no | no | no | no | no | no | Si | 19 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 60 | Medicina | Tropicalis | 70 | F | no | no | si | no | no | no | Si | 26 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 61 | hematología | glabrata | 27 | m | si | no | si | no | no | no | Si | 12 | no | 0 |
| 62 | UCI | tropicalis | 59 | F | si | no | no | no | no | si | Si | 39 | si | si | no | no | si | no | si | 3 |
| 63 | Neonatología | Albicans | 0.04 | F | Si | No | no | no | no | no | Si | 13 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 64 | neonatología | Albicans | 0.03 | m | no | no | no | no | no | no | Si | 10 | si | no | no | si | si | no | no | 3 |
| 65 | pediatría | Albicans | 0.69 | m | no | no | no | no | si | no | Si | 13 | si | no | no | no | si | si | si | 4 |
| 66 | medicina | Krusei | 54 | M | si | no | no | si | no | si | No | 15 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 67 | pediatría | parapsilosis | 1 | M | no | no | no | no | no | si | Si | 28 | si | no | no | no | no | si | si | 2 |
| 68 | Neonatología | parapsilosis | 0.05 | f | no | no | no | no | no | no | Si | 18 | si | si | no | si | si | no | no | 3 |
| 69 | Medicina | Glabrata | 83 | F | no | no | no | si | si | no | Si | 26 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 70 | cirugía | parapsilosis | 61 | F | no | no | no | no | si | no | Si | 31 | si | no | no | no | si | si | si | 4 |
| 71 | UCIM | Tropicalis | 69 | M | si | no | no | no | si | no | Si | 25 | si | no | no | no | si | si | si | 4 |

| Servicio | Edad | sexo | Inmunodeficiencia | Colo. previa | Neoplasia | IRC | Diabetes | Uso de Corticoides | disp. Inv. | días | Exposición a atb | V.M | hemodiálisis | NPT | sepsis grave | cirugía previa | Coloniz. multifocal | score candida |
|----------|------|------|-------------------|--------------|-----------|-----|----------|--------------------|------------|------|------------------|-----|--------------|-----|--------------|----------------|---------------------|---------------|
|----------|------|------|-------------------|--------------|-----------|-----|----------|--------------------|------------|------|------------------|-----|--------------|-----|--------------|----------------|---------------------|---------------|

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|-------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 1 | neonatología | 0.046 | f | no | no | No | no | no | no | si | 17 | si | no | no | no | si | si | no | 3 |
| 2 | neonatología | 0.063 | m | no | no | No | no | no | no | si | 23 | no | 0 |
| 3 | Emergencia | 27 | f | si | no | No | no | no | no | no | 2 | no | 0 |
| 4 | hematología | 30 | f | si | no | Si | no | no | si | si | 9 | no | 0 |
| 5 | medicina | 73 | m | no | no | No | si | si | no | si | 19 | no | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 6 | medicina | 75 | f | no | no | No | no | no | si | no | 21 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 7 | medicina | 50 | m | no | no | No | no | si | no | si | 28 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 8 | medicina | 42 | f | no | 13 | no | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 9 | UCI | 35 | f | no | no | No | no | no | no | si | 16 | no | no | no | no | si | si | no | 3 |
| 10 | UCI | 77 | m | no | no | No | si | si | no | si | 22 | si | si | no | si | si | no | no | 3 |
| 11 | UCI | 74 | m | no | no | Si | no | no | no | si | 37 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 12 | neonatología | 0.032 | m | no | no | No | no | no | no | si | 12 | no | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 13 | medicina | 39 | f | no | no | No | no | no | si | no | 15 | no | 0 |
| 14 | UCI | 69 | m | si | no | No | no | si | no | no | 16 | no | 0 |
| 15 | neonatología | 0.008 | m | no | 3 | no | 0 |
| 16 | medicina | 75 | f | no | no | No | no | no | no | si | 20 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 17 | medicina | 85 | f | no | no | No | no | si | no | no | 23 | no | 0 |
| 18 | medicina | 77 | f | no | no | No | no | no | no | si | 19 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 19 | neonatología | 0.027 | m | no | 10 | no | 0 |
| 20 | neonatología | 0.032 | f | no | 12 | no | 0 |
| 21 | UCI | 72 | f | no | no | No | no | no | no | si | 21 | no | si | no | si | si | no | no | 3 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|-------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 22 | medicina | 34 | f | no | 14 | no | 0 |
| 23 | hematología | 17 | f | si | no | Si | no | no | si | si | 8 | no | 0 |
| 24 | UCI | 48 | f | no | no | Si | no | no | no | si | 19 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 25 | UCI | 51 | f | no | no | No | no | no | no | si | 9 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 26 | neonatología | 0.041 | m | no | 15 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 27 | medicina | 67 | m | si | no | No | si | si | no | no | 14 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 28 | UCIM | 52 | m | no | no | Si | no | no | no | si | 8 | si | si | no | si | si | si | no | 4 |
| 29 | uci | 49 | m | no | no | No | no | si | no | si | 16 | si | si | no | si | si | no | no | 3 |
| 30 | UCI | 26 | f | si | no | Si | no | no | no | si | 16 | si | si | no | no | no | no | no | 0 |
| 31 | UCIM | 49 | f | no | no | No | si | no | no | si | 33 | si | no | si | no | si | si | no | 3 |
| 32 | UCIM | 92 | f | no | no | No | no | no | no | si | 25 | no | 0 |
| 33 | uci | 66 | f | no | no | No | no | si | no | si | 22 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 34 | neonatología | 0.065 | m | no | no | No | no | no | no | si | 24 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 35 | UCI | 31 | m | no | no | No | no | no | no | si | 28 | si | si | no | si | si | si | no | 4 |
| 36 | ucim | 50 | f | no | no | No | no | si | no | si | 14 | si | no | si | no | si | si | no | 3 |
| 37 | ucim | 39 | m | no | 25 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 38 | neonatología | 0.06 | m | no | no | No | no | no | no | si | 22 | si | no | no | si | no | no | no | 1 |
| 39 | ucim | 38 | f | no | no | No | no | no | no | si | 16 | no | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 40 | neonatología | 0.55 | f | no | no | No | no | no | no | si | 20 | no | no | no | si | no | no | no | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|-------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 41 | UCI | 72 | m | no | no | No | si | no | no | si | 41 | no | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 42 | hematología | 15 | m | si | no | Si | no | no | no | no | 10 | no | 0 |
| 43 | medicina | 83 | m | no | no | No | no | si | no | no | 13 | no | 0 |
| 44 | uci | 81 | f | no | no | No | si | si | no | si | 16 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 45 | medicina | 73 | f | si | no | No | no | si | no | si | 9 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 46 | UCI | 57 | m | no | no | No | no | si | no | si | 17 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 47 | medicina | 80 | f | no | no | No | no | si | si | no | 20 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 48 | Uci | 70 | f | no | no | No | no | no | no | si | 36 | si | si | no | si | si | no | no | 3 |
| 49 | hematología | 21 | m | si | no | Si | no | no | no | no | 5 | no | 0 |
| 50 | medicina | 85 | m | si | no | No | no | si | no | no | 28 | si | no | no | no | no | no | no | 0 |
| 51 | UCI | 60 | m | no | no | No | no | si | no | si | 30 | si | si | no | no | si | no | no | 2 |
| 52 | UCI | 81 | m | no | 22 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 53 | UCI | 48 | f | si | no | No | no | no | no | si | 17 | si | si | si | si | si | no | no | 3 |
| 54 | hematología | 24 | f | si | no | Si | no | no | si | si | 13 | no | 0 |
| 55 | neonatología | 0.021 | f | no | 8 | no | 0 |
| 56 | medicina | 53 | m | no | no | Si | no | no | no | si | 6 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |
| 57 | pediatría | 3 | f | no | no | No | no | no | si | no | 28 | no | 0 |
| 58 | medicina | 46 | f | no | no | No | no | no | si | no | 7 | no | 0 |
| 59 | medicina | 92 | m | no | no | No | si | no | no | no | 22 | si | no | no | no | si | no | no | 2 |



Anexo 3
Proyecto de investigación

Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana

Programa Profesional de Medicina Humana



**“CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS A CANDIDEMIA EN PACIENTES DEL HNCASE.2011 -2014.”**

Proyecto de Tesis para optar el Título de Médico-Cirujano

Autor:

MILAGROS LIZETH MORENO LOAIZA

Arequipa - Perú

2015

I. PREÁMBULO

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Enunciado del Trabajo o Problema

¿Cuáles son las Características Microbiológicas y factores de Riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE en los años 2011 -2014?

1.2 Descripción del Problema

a. Área De Conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud.
- Área específica: Medicina Humana.
- Especialidad: Infectología.
- Línea: Micosis Sistémicas.

b. Operación de Variables e Indicadores

| Variable | Subvariable | Indicador | Criterio | Naturaleza | Escala |
|--------------------|--------------------------------|-----------------------|---|------------|---------|
| Factores de Riesgo | Edad | Años | Edad a la que el Hemocultivo resultó positivo para Candida | Numérica | Razón |
| | Sexo | Masculino Femenino | Obtenido de la Historia Clínica | Categórica | Nominal |
| | Inmunodeficiencia | Si-No | Paciente que presente algún tipo de inmunodeficiencia (neutropenia, VIH, Hipogammaglobulinemia, o algún antecedente de inmunodeficiencia conocido) | Categórica | Nominal |
| | Colonización previa por hongos | Si-No | Paciente que haya presentado colonización previa por hongos registrada en la historia clínica | Categórica | Nominal |
| | Neoplasia | Si-No | Paciente que presente algún tipo de neoplasia maligna. | Categórica | Nominal |
| | Sepsis Grave | Si-No | Paciente que haya presentado Sepsis grave entre el periodo de su ingreso hasta la toma de la muestra para el hemocultivo. | Categórica | Nominal |
| | Insuficiencia Renal Crónica | Si-No | Paciente con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica | Categórica | Nominal |
| | Diabetes Mellitus | Si-No | Paciente con diagnóstico de Diabetes Mellitus | Categórica | Nominal |
| | Uso de Corticoesteroides | Si- No | Pacientes que haya estado sometido a uso de corticoesteroides entre el periodo de su ingreso al hospital hasta la toma de la muestra del hemocultivo | Categórica | Nominal |
| | Dispositivo Invasivo | Si-No | Paciente al que se le haya colocado dispositivo invasivo (catéter, sonda vesical, sonda gástrica) entre el periodo de su ingreso hasta la toma de la muestra para el hemocultivo. | Categórica | Nominal |
| | Días de estancia hospitalaria | Días | Días de ingreso al hospital hasta la obtención de la muestra de cultivo. | Numérica | Razón |
| | Ventilación Mecánica | Si-No | Paciente que haya recibido ventilación mecánica (intubación endotraqueal) entre el periodo de su ingreso hasta la toma de la muestra para el hemocultivo. | Categórica | Nominal |
| | Hemodiálisis | Si-No | Paciente que haya sido sometido a hemodiálisis entre el periodo de su ingreso hasta la toma de la muestra para el hemocultivo. | Categórica | Nominal |

| | | | | |
|--|---------------------|---|------------|---------|
| | | | | |
| Nutrición Parenteral Central | Si-No | Paciente que haya recibido nutrición parenteral entre el periodo de su ingreso hasta la toma de la muestra para el hemocultivo. | Categórica | Nominal |
| Cirugía Previa | Si-No | Paciente que haya sido sometido a una cirugía entre el periodo de su ingreso hasta la toma de la muestra para el hemocultivo | Categórica | Nominal |
| Procedencia de hemocultivo positivo para Candida | Servicio | Se refiere al servicio del HNCASE donde fue aislada la Candida en hemocultivo después de 48 horas de admisión al mismo. | Categórica | Nominal |
| Características Microbiológicas | Cultivo Candida | Paciente con Hemocultivo de sangre venosa o arterial central o periférica positivo para Candida | Categórica | Nominal |
| | Especies de Candida | Especie aislada y tipificada en Historia Clínica | Categórica | Nominal |

c. Interrogantes básicas.

- ¿Cuáles son los Factores de Riesgo para el desarrollo de Candidemia en los pacientes del HNCASE en los años 2011 -2014?
- ¿Cuáles son las Características Microbiológicas en los pacientes con Candidemia del HNCASE en los años 2011 -2014?
- ¿Cuál es el valor diagnóstico del Candida Score en los pacientes con Candidemia del HNCASE en los años 2011 -2014?

d. Tipo de Investigación:

Observacional, retrospectivo, transversal, casos y controles.

1.3 Hipótesis

La edad, el sexo, la inmunodeficiencia, la colonización previa por hongos, la Neoplasia, La sepsis grave, la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus, el uso de cortico esteroides ,el uso de dispositivos invasivos , los días de estancia hospitalaria , la exposición a antibacterianos de alto espectro, la ventilación mecánica, la hemodialisis, la cirugía previa son factores de riesgo para Candidemia..

2. MARCO CONCEPTUAL.

2.1. MARCO TEÓRICO:

2.1.1. CONCEPTO

Definimos Candidemia como el aislamiento en hemocultivo de especies de Candida. Las Candidemias son infecciones nosocomiales graves, que progresan rápidamente y presentan una elevada mortalidad, asimismo su diagnóstico precoz es difícil y presentan refractariedad al tratamiento. Durante las dos últimas décadas, con el aumento de pacientes inmunodeprimidos, uso de métodos invasivos y terapéuticos, uso de antibióticos y anti fúngicos, se ha observado cambios la epidemiología de esta, con la emergencia de especies con reducida susceptibilidad a agentes anti fúngicos.

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Entre las causas de sepsis nosocomiales Candida ocupa el número Cuatro en los Estados Unidos¹. En Latinoamérica se ha descrito una incidencia elevada, de hasta 2,49 casos /1.000 admisiones, lo que corresponde a 0,37 casos por 1.000 pacientes-día². Un estudio en Colombia³ muestra una prevalencia de 1.4% en Unidades de Cuidados Intensivos y una incidencia de 2,3 por 1000 días de estancia hospitalaria mayor a lo reportado en Brasil⁴ y

países desarrollados como Países Bajos, Suiza y E.U.A⁵., en los que se suele observar una incidencia < 1 caso por 1.000 días de estancia hospitalaria.

El incremento en la incidencia de Candidemia se ha atribuido a varios factores, entre los que destacan: a) uso de catéteres venosos centrales (CVC) en mayor número, b) nutrición parenteral, c) quimioterapia antineoplásica más intensa que produce neutropenia más prolongada y mayor grado de mucositis, d) creciente número de Trasplante de precursores hematopoyéticos y de trasplantes de órgano sólidos con sus correspondientes progresos en la inmunomodulación, e) los avances en el control del shock séptico y la reducción de la mortalidad por bacterias gramnegativas, f) el incremento general del empleo de antibióticos de amplio espectro, y en particular entre los enfermos neutropénicos, y g) la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en los recién nacidos de bajo peso, como la administración prenatal de corticoesteroides y el reemplazo postnatal del surfactante⁶.

Existen más de 150 especies de *Candida*, de ellas aproximadamente 17 se consideran patógenas habituales para el ser humano. El hongo más frecuentemente aislado en sangre es *C. albicans*, seguido de *C. glabrata* ó *C. parapsilosis* según las áreas geográficas, *C. tropicalis* y con menor frecuencia *C. krusei*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*⁷. Otras menos frecuentes son: *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. dubiniensis*, *C. lipolytica*, *C. zeylanoides* y *C. pelliculosa*. *C. dublinensis* es una especie de reciente descripción que antes se incluía dentro de *C. albicans*. En Norte America *Candida Glabrata* es la segunda especie más aislada constituyendo aproximadamente 20% de los casos de Candidemia⁸.

En América latina un estudio multicentrico conducido en 5 países de Latinoamérica reveló a *Candida Albicans* como etiología de 42% de los casos de Candidemia y *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis* en segundo y tercer lugar de frecuencia con 24,2% y 21.3% respectivamente. Estudios independientes en Venezuela⁹, Chile¹⁰, Argentina¹¹,

Brasil¹² y Perú¹³ muestran también a *Candida Albicans* como agente etiológico más frecuente, y a *Candida Parapsilosis* y *Candida Tropicalis* ocupando el segundo y tercer lugar respectivamente.

La tasa de mortalidad atribuible a la Candidemia es difícil de establecer debido a que estas infecciones se presentan en enfermos muy graves y deteriorados. La mortalidad asociada a Candidemias es alta, el estudio de Edmond et al.¹⁴ sobre más de 10.000 infecciones de unos 50 hospitales revela que la mortalidad relacionada con la Candidemia fue del 40% (en otras series oscila entre el 35 y el 75%). La mortalidad por Candidemia se incrementó estadísticamente desde 1980 a 1989, seguido de un gradual descenso hasta alrededor de 1997, desde ese punto 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 anti fúngicos y por otro lado el aumento de enfermos inmunosuprimidos¹⁵.

Factores como la demora en la identificación de hemocultivos positivos para *Candida* y por lo tanto una demora en el tratamiento se correlacionan con un aumento de riesgo de muerte en pacientes con Candidemia¹⁶. A su vez la edad, la presencia de shock al diagnóstico de Candidemia. En otros estudios el Score APACHE II, el uso de esteroides, inadecuado dosis de fluconazol y la presencia de catéter venoso central fueron factores independientes asociados a mortalidad¹⁷. Además, los factores de virulencia producidos por algunas especies de *Candida* (fosfolipasas, hidrolasas, adherencia) y las pocas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento también contribuyen a la elevada tasa de mortalidad de estas infecciones.

2.1.3. MICROBIOLOGÍA

Todas las especies del género *Candida* se desarrollan como células levaduriformes ovaladas (3-5 μ) que forman yemas o blastoconidias. Con excepción de *Candida glabrata* las especies producen también hifas verdaderas y pseudohifas¹⁸. *C. dubliniensis* forma tubos germinativos y clamidosporas, por lo que los métodos más comunes la identifican como *C. albicans*. Sin embargo, no crece a 45°C, es de color verde más oscuro cuando se aísla al principio en agar cromático para *Candida*, y presenta una escasa hibridación con la sonda Ca3¹⁹.

Las especies de *Candida* crecen generalmente en medios aerobios con un pH entre 2.5-7.5 y una temperatura alrededor de 25-37°C. El medio más utilizado para el aislamiento de este microorganismo es el Agar Saboraud en ocasiones con adición de cloranfenicol para inhibir la flora acompañante; este medio contiene peptona como fuente de nitrógeno, glucosa como fuente de carbono y agar; sin embargo existen especies que requieren para su crecimiento otros componentes como la biotina o algunas vitaminas²⁰.

En condiciones in vitro, casi todas las especies de este género dan lugar a colonias lisas en forma de domo de color blanco a crema. Se puede realizar una identificación rápida de presunción de *Candida* si se coloca al microorganismo en suero y se observan los tubos germinativos (pequeñas proyecciones de la superficie celular que aparecen en 90 minutos). Sin embargo, este proceso puede presentar tanto falsos negativos como falsos positivos.

Candida Albicans y otras especies pueden sufrir modificaciones fenotípicas en las que una cepa de *Candida* se transforma de manera reversible en alguna de varias morfologías diferentes que comprenden desde la típica colonia lisa blanca a colonias vellosas compuestas por pseudohifas o hifas. Es probable que el cambio actué como un sistema dominante en *Candida Albicans* y otras especies para lograr una rápida respuesta a alteraciones de su microambiente local por parte de cada célula individual, este cambio le

daría la capacidad de supervivencia en micronichos ambientales muy diversos en el interior del anfitrión humano¹⁸.

Las pruebas metabólicas consisten en reacciones de asimilación y fermentación de hidratos de carbono, utilización de nitratos y producción de ureasa. También se emplea la formación de clamidosporas para identificar a *C. albicans*.

Se dispone de un equipo comercial en tiras que permite una identificación precisa de la mayoría de las especies de *Candida* en 2 a 5 días. Se han desarrollado métodos rápidos para la distinción entre especies, como la hibridación in situ fluorescente (FISH), pero no son de uso generalizado en la actualidad¹⁹.

2.1.4 PATOGENIA

Las especies del género *Cándida* colonizan el ser humano y otros animales de sangre caliente, por lo que se encuentran tanto en las personas como en los ambientes naturales. El lugar primario de colonización es el tubo digestivo desde la cavidad bucal hasta el recto. También se desarrollan como comensales en la vagina y en la uretra, la piel y bajo las uñas del pie y de la mano.

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 que contribuyen a la patogénesis de *C. Albicans* incluyen la morfogénesis (transición entre las células de levadura unicelulares y las formas de crecimiento filamentosas), las enzimas secretadas espartilla proteasas (SAP) y fosfolipasas y las biomoléculas de reconocimiento del huésped (adhesinas), que le permiten iniciar el proceso de formación de biopelículas²¹.

Una vez que el microorganismo invade la dermis o alcanza el torrente circulatorio, los leucocitos polimorfonucleares participan en la defensa, ya que ellos tienen la capacidad de alterar las pseudohifas y de fagocitar y destruir las blastosporas. Además de los

neutrófilos, tanto los monocitos y los eosinófilos, como también las células dendríticas, ingieren y destruyen al hongo^{22, 23}. Otras células, como las endoteliales y las epiteliales también pueden ingerir in vivo a estos microorganismos, aunque no tienen un efecto destructor directo. Las plaquetas pueden asimismo presentar una actividad anti-Candida²⁴. Los neutrófilos y los monocitos carentes de mieloperoxidasa, o de la capacidad de generar peróxido de hidrógeno y anión superóxido, no son capaces de destruir a *C. Albicans* de forma eficaz. Esta observación, junto con otros estudios relacionados adicionales, sugieren que la mieloperoxidasa, el peróxido de hidrógeno, el sistema del anión superóxido, o el conjunto de todos ellos, son un mecanismo fundamental responsable de la destrucción intracelular de *C. albicans*.

Otro mecanismo adicional de destrucción intracelular mediante los fagocitos implica a proteínas catiónicas similares a la quimotripsina²⁵. Estas proteínas parecen actuar al incrementar la permeabilidad de la membrana de las levaduras. Existen numerosos componentes adicionales que intervienen de forma directa y/o son interactivos en la mediación de la fagocitosis y, en algunos casos, en la regulación de la función de los linfocitos por parte de los fagocitos: receptores de la manosa, receptores del complemento, receptores del Fc, citocinas proinflamatorias, quimiocinas proinflamatorias, INF-g, TNF-a, IL-4, IL-10, vitronectina, IL-12, IL-17, IL-8, IL-18 y TGF-b, receptores tipo Toll, linfocitos T de varios tipos (reg, gd y NK), MBL, dectina-1, MyD88, indolamina y 2,3 dioxigenasa, entre otros¹⁹.

Cuando las células dendríticas y los leucocitos polimorfonucleares reconocen a *Candida*, ambos tipos de células producen IL-12, que activa a los linfocitos Th1. Los linfocitos Th1 activados segregan entonces INF-g e IL-2, dos factores que estimulan a las células fagocíticas. La fagocitosis se inhibe mediante la estimulación de los linfocitos Th2 por la

IL-4, segregada sobre todo por las células dendríticas locales. Estos linfocitos Th2 segregan IL-4 e IL-10, que inhiben la fagocitosis.

Se ha demostrado la capacidad que tiene *Candida* de adherirse a las células epiteliales 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 plásticos²⁶.

Los principales factores predisponentes de la infección por *Candida*, sobre todo respecto a la candidiasis diseminada, están relacionados a la terapéutica. La introducción de los antibióticos y el uso generalizado de los catéteres intravenosos permanentes son los más importantes. Los antibióticos destruyen la flora bacteriana normal y permiten la proliferación del hongo, sobre todo en el aparato digestivo. Las sulfamidas reducen la eliminación intracelular de *Candida* en los neutrófilos²⁷ y también se ha demostrado la reducción de la fagocitosis por los neutrófilos debido a la tetraciclina, la doxiciclina y los aminoglucósidos.

La cirugía digestiva es un factor predisponente bien conocido de la candidiasis diseminada. Es posible que la pérdida de la integridad del aparato digestivo, bien como consecuencia de una enfermedad o de la quimioterapia citotóxica, origine una puerta de entrada por la que penetre el hongo desde la luz del aparato digestivo hacia el torrente sanguíneo. Por otra parte, el creciente número de publicaciones que consideran a *Candida* como una causa de tromboflebitis séptica sugiere que, en muchos casos, la puerta de entrada más probable sea el sitio de introducción cutánea del catéter vascular antes que el aparato digestivo¹⁹.

Las condiciones predisponentes más influyentes en el desarrollo de la Candidemia son la neutropenia, los defectos en la inmunidad celular y la alteración de la flora microbiana normal. En el recién nacido, además de los factores seleccionados en los adultos, se han

identificado también como factores de riesgo la prematuridad, el bajo peso y la nutrición parenteral²⁸.

Aparte de los enfermos neutropénicos, otros grupos de pacientes tienen un riesgo particular que favorece las infecciones graves por *Candida*, como los que sufren inmunodeficiencias primarias o adquiridas, inmunodeprimidos de otras causas: pacientes que reciben corticoesteroides²⁹ (ya que disminuirían su respuesta linfocitaria), los agentes quimioterápicos, el cáncer en fases avanzadas, las enfermedades malignas hematológica, los grandes quemados, la hemodiálisis, el ingreso en UCI y la colonización previa por hongos^{30,31,32}.

2.1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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 fúngica³³.

La clínica de la Candidemia se caracteriza por fiebre alta de hasta 39-40°C, aunque también hay casos con fiebre moderada o febrícula e incluso hipotermia, acompañada de taquicardia persistente, crisis de escalofríos y en ocasiones rash cutáneo en tronco y extremidades (en el 60% de los casos en que se asocian manifestaciones cutáneas y Candidemia, se trata de *C. tropicalis*).

Clínicamente, también pueden presentarse signos y síntomas derivados de la afectación de determinados órganos por la diseminación de *Candida* desde el torrente sanguíneo con afectación del sistema nervioso central, ocular, renal y hepático. A veces aparece un síndrome que recuerda a la sepsis bacteriana, con curso fulminante que puede incluir shock, oliguria, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada

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* en fase colonizante se multiplique en la puerta de entrada, se adhiera a las mucosas y posteriormente invada y se disemine³⁴.

2.1.6. DIAGNOSTICO

Para detectar la presencia de *Candida* en sangre la prueba diagnóstica angular es el hemocultivo: Se recomienda la extracción de 3 hemocultivos, con un volumen de sangre total entre 40 y 60 ml. La técnica de elección es la venopunción, sin intervalo de tiempo entre las extracciones. El periodo de extracción debe ser diario si se sospecha Candidemia, con una incubación de 5 días³⁵.

De esta forma la Sensibilidad del hemocultivo oscila entre el 50 y 75%, dejando claro que no es el método de elección para un diagnóstico precoz.

Como métodos de detección precoz se recomiendan el uso de biomarcadores (manano-anticuerpos antimanano y B-1,3-D, glucano), que adelantan la toma de decisiones diagnósticas 6 días respecto al hemocultivo. Ambas presentan una Especificidad del 80%, tomando especial relevancia el resultado negativo de las mismas más que la positividad, ayudando a la toma de decisiones respecto a la retirada de un tratamiento ya iniciado³⁶.

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 standard” para el diagnóstico de la Candidemia, un resultado positivo en la PCR en pacientes con factores de riesgo para Candidemia a pesar de que tengan un hemocultivo negativo puede suponer para algunos autores evidencia suficiente para la introducción de tratamiento antifúngico empírico temprano³⁷.

2.1.7 CANDIDA SCORE

Se trata de un sistema de evaluación de la situación de enfermos ingresados en la UCI, inmunocompetentes, para decidir la aplicación de tratamiento antifúngico. Es muy sencillo, por lo que puede ser aplicado a pié de cama, según la historia y situación del enfermo.

Su desarrollo, a partir de la evaluación de los datos del proyecto EPCAN (Estudio de Prevalencia de Candidiasis) metacéntrico, desarrollado sobre un total de 1765 pacientes a los que se evaluó la infección fúngica y su colonización en pacientes críticos mayores de 18 años, que permanecían al menos 7 días en la UCI, en el que participaron 73 UCIs de hospitales españoles entre Mayo de 1998 y Enero de 1999. Este mostró una sensibilidad de 81% y una especificidad del 74%. Un enfermo con un score mayor de 2.5 tenía una 7.5 veces más posibilidades de tener una candidiasis establecida que un paciente con menor puntuación³⁸.

Posteriormente, en el estudio CAVA, se validó de forma prospectiva este índice y se demostró la hipótesis de que menos del 5% de los pacientes con un Candida score menor de 3 desarrollan una Candidiasis invasora³⁹. Según este estudio, el área bajo la curva fue de 0,77, mejorando al índice de colonización. Además, se demostró una correlación lineal entre el valor del Candida score y la incidencia de Candidiasis Invasiva, siendo mucho más llamativo este hecho en los pacientes sometidos a cirugía abdominal, ya que, cuando presentan un score mayor de 3 puntos, uno de cada 3 pacientes desarrollan una Candidiasis invasora.

El CS tiene el mérito de ser un sistema de puntuación sencillo y con un punto de corte claro (3 puntos), a partir del cual aumenta el riesgo de presentar candidiasis invasiva, y parece superior a la mera cuantificación del grado de colonización (índice de Pittet). Sin embargo, la prevalencia de candidiasis invasiva es baja en los pacientes críticos, incluso entre los que tienen factores de riesgo, lo que limita su valor predictivo positivo.

Tabla I. Puntuación para Candida ("Candida score")

| | Puntos |
|--------------------------------------|--------|
| Nutrición parenteral | 1 |
| Cirugía | 1 |
| Colonización multifocal por Candida* | 1 |
| Sepsis grave | 2 |

* dos o más aislamientos no contiguos de la misma o distinta especie

2.1.8 TRATAMIENTO

El tratamiento de la Candidiasis invasiva ha experimentado un incremento en su complejidad debido a la aparición de nuevos fármacos antifúngicos (azoles y candinas) con menos efectos adversos y una gran eficacia antifúngica. En la tabla 2 se muestran los principales antifúngicos empleados en el tratamiento de las Candidemias. Durante muchos años anfotericina B desoxicolato (AnBD), que obtuvo licencia para su comercialización en 1958, fue 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 spp. ha animado el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos. De forma paralela, los costes atribuibles a la infección fúngica se han incrementado de forma significativa⁴⁰.

Tabla II. Antifúngicos empleados en el tratamiento de las candidemias

| CLASE | MECANISMO DE ACCIÓN | FARMACO | DOSIS HABITUAL |
|-------|---------------------|---------|----------------|
| | | | |

| | | | VIA DE ADMINISTRACION | |
|----------------|---|---|-----------------------|--|
| POLIENOS | Unión al ergosterol de la membrana del hongo, altera su permeabilidad | Anfotericina B deoxicolato Anfotericina B complejo lipídico Anfotericina B dispersión coloidal Anfotericina B liposomal. | Intravenosa | 0.6- 1,0mg/kg/día 3-5 mg/kd/día 3-4 mg/kd/día 3-5 mg/kd/día |
| AZOLES | Inhiben la síntesis de ergosterol | Fluconazol Voriconazol | Intravenosa/ Oral | 400-600mg/día 6mg/kg/12h; luego 4mg/kg/12h |
| EQUINOCANDINAS | Inhiben la síntesis del β -D-glucano | Caspofungina Micafungina Anidulafunginad | Intravenosa | 70mg (dosis de carga) luego 50mg/día 100mg/día 200mg (dosis de carga), luego 100mg/día |

En el algoritmo de decisiones en un paciente con Candidemia debemos tener en cuenta no solo el fármaco antifúngico a emplear sino también otras medidas que pueden influir de forma muy importante en el pronóstico del paciente.

En conjunto con la decisión del antifúngico a emplear, sus dosis y tiempos de empleo, es necesario destacar algunos aspectos generales en el manejo de la sospecha de CI. En primer lugar, se recomienda el retiro de catéteres centrales en pacientes con Candidemia, debido a la posible colonización de ellos^{41, 42,43} y porque podría incrementar el riesgo de desarrollar focos metastáticos de la infección⁴³. El beneficio de la retirada del catéter está demostrado para el paciente no neutropénico, y su retirada se asocia con menor duración y menor mortalidad de la Candidemia^{44,45,46}. En los pacientes quirúrgicos, siempre realizar búsqueda de complicación intra-abdominal, y proceder al drenaje quirúrgico o percutáneo de las colecciones documentadas. Finalmente, aunque la nutrición parenteral central ha

sido descrita como factor de riesgo de Candidemia, ello parece deberse más a que su uso es un marcador de gravedad. De todas formas, y como en otras condiciones de los pacientes críticos, debiera privilegiarse el soporte nutricional por vía enteral en la medida que las condiciones del paciente lo permitan.

Uno de los principales factores asociados a una mejoría del pronóstico de la Candidemia es la precocidad de inicio del tratamiento antifúngico. Si el tratamiento antifúngico se inicia en el momento de la positividad de los hemocultivos o durante las primeras 12h, la mortalidad de los pacientes se sitúa entre el 10 y el 15%; por el contrario, si el inicio del tratamiento se retrasa 48h tras la positividad del hemocultivo, la mortalidad asciende hasta el 30-35%^{16,47}.

La duración del tratamiento antifúngico no ha sido valorada de forma específica en estudios clínicos controlados, aunque se acepta que una terapia de 14 días, tras los primeros cultivos negativos y la mejoría del cuadro clínico, es adecuada para obtener una resolución de la Candidemia. La afectación ocular, en forma de endoftalmitis, detectada en el 6,5% de los pacientes en los que se realizó un examen del fondo de ojo de la serie de Rodríguez Hernández et al, condiciona la prolongación del tratamiento antifúngico hasta completar las 4 semanas^{41,43}.

Para escoger el tratamiento antifúngico óptimo del paciente con Candidemia, la primera diferenciación que se debe realizar es si el paciente está neutropénico o no. Ello es debido a que la mayor parte de la información acerca del pronóstico de la Candidemia se ha obtenido del paciente no neutropénico y no se puede extrapolar, en la mayoría de ocasiones, el efecto terapéutico en pacientes neutropénicos.

2.1.8.1. TRATAMIENTO DE LA CANDIDEMIA EN EL PACIENTE NO NEUTROPÉNICO

El fluconazol sigue siendo la terapia estándar para pacientes identificados con Candidemia. La guías de la IDSA recomiendan el fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg], luego 400 mg [6 mg/kg] diarios). El fluconazol debe ser considerado terapia de primera línea para pacientes que tengan enfermedad leve a moderada (es decir, que estén estables desde el punto de vista hemodinámico), sin exposición previa a azoles y que no pertenezcan a un grupo en alto riesgo de contraer *C. glabrata*⁴³. Cuando la Candidemia es causada por *C. parapsilosis*, el fluconazol es superior a las candinas en el tratamiento⁴⁸.

Las equinocandinas demuestran una actividad fungicida importante contra todas las especies de *Candida*, y cada una ha demostrado tener éxito en aproximadamente el 75% de los pacientes en ensayos clínicos de asignación aleatoria. Debido a su eficacia, su perfil de seguridad favorable y muy pocas interacciones con fármacos, se favorece a las equinocandinas como terapia inicial para pacientes con antecedentes recientes de exposición a un azol, enfermedad moderadamente grave a grave (es decir, inestables desde el punto de vista hemodinámico), alergia o intolerancia a azoles o Anfotericina B, o con alto riesgo de infectarse con *C. krusei* o *C. glabrata*. Las 3 candinas disponibles (casposungina, micafungina y anidulafungina) se han evaluado en ensayos clínicos para el tratamiento de la candidemia^{49,50,51} sin que ninguna de las recomendaciones analizadas posicione una candina sobre otra en cuanto a su eficacia clínica.

La anidulafungina es un nuevo y atractivo antifúngico que tiene las ventajas, según los primeros estudios presenta las propiedades de no necesitar ajustes en enfermos con insuficiencia renal o hepática^{52,53}, de tener menos interacciones con otros fármacos (no se metaboliza por el citocromo P-450) y ser activo frente a cepas resistentes a otros antifúngicos⁵⁴.

2.1.8.2. TRATAMIENTO DE LA CANDIDEMIA EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

Históricamente, la Candidemia en el paciente neutropénico se ha tratado con una formulación de Anfotericina B. La disponibilidad de voriconazol y de las equinocandinas ha conducido al mayor uso de estos agentes en este escenario clínico, pero sin proporcionar datos clínicos convincentes. Estudios indican que la tasa de respuesta favorable con el uso de candidinas osciló entre el 50 y el 69% de los pacientes neutropénicos^{49,50,51}. El uso extensivo de fluconazol para profilaxis de prevención de candidiasis invasiva en pacientes neutropénicos y la falta de datos prospectivos relevantes han conducido a un rol terapéutico más limitado de este agente entre estos pacientes.

Se recomienda una equinocandina (casposfungina), dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg diarios; micafungina, 100 mg diarios anidulafungina, dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg diarios o Anfoterecina B 3 a 5 mg/kg diarios⁴¹.

En el caso de pacientes con enfermedad menos crítica y que no hayan estado recientemente expuestos a azoles, el fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg] y luego 400 mg [6 mg/kg] diarios) es una alternativa razonable. Se puede usar voriconazol (400 mg [6 mg/kg] dos veces por día para 2 dosis, y luego 200 mg [3 mg/kg] dos veces por día) en situaciones en las que se desea cobertura adicional contra hongos filamentosos⁴¹.

Es recomendable mantener el tratamiento antifúngico hasta que la neutropenia se resuelva, ya que la neutropenia persistente se asocia a un mayor riesgo de fracaso del tratamiento⁵⁵.

2.1.8.2. TRATAMIENTO DE LA CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CON TRANSPLANTE

Las recomendaciones de tratamiento de la candidiasis invasiva en el paciente con trasplante no difieren de las recomendaciones generales. Hay que tener en cuenta algunos hechos diferenciales en el paciente con trasplante de órgano que pueden modificar la elección del tratamiento antifúngico. En pacientes con trasplante de órgano, la administración de azoles (especialmente de voriconazol) puede generar interacciones con

los fármacos inhibidores de la calcineurina e inducir mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con trasplante hepático. La anfotericina produce mayor nefrotoxicidad en los pacientes que reciben inhibidores de la calcineurina de forma concomitante. Las candidas tienen un perfil óptimo de efectos adversos e interacciones medicamentosas en estos pacientes por lo que parece razonable utilizarlas en primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes más graves.

2.1.9 PROFILAXIS

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 reduce la frecuencia de desarrollar fungemia clínicamente manifiesta y la morbimortalidad que esta conlleva. En la actualidad se recomienda profilaxis durante la quimioterapia de inducción y hasta recuperar la neutropenia o en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea⁵⁶. La profilaxis se puede hacer con fluconazol 400 mg al día, posaconazol 200 mg 3 veces al día, caspofungina 50 mg al día o micafungina 50 mg al día. En los pacientes sometidos a trasplante, se recomienda profilaxis con fluconazol a dosis de 200-400 mg al día durante 7-14 días tras la cirugía en caso de trasplante de hígado, páncreas o intestino delgado⁵⁶. No existe un consenso general sobre la profilaxis en los pacientes no neutropénicos ingresados en UCI. Las guías más recientes de la IDSA recomiendan el uso de fluconazol a dosis de 400 mg al día en UCIs con alta tasa de Candidemias y en pacientes de alto riesgo (“Candida Score”)⁴¹. Esta práctica no parece haberse asociado con la aparición de resistencias a fluconazol o con un cambio en las especies de Candida responsables de patología en esas UCI.

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, los pacientes se pueden beneficiar de técnicas de máxima asepsia y del reemplazo del catéter.

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1. En el área Nacional

3.2.1. Autor: Portugal Sánchez José, Loarte Saldaña Norka. Castillo-Portilla Manuel.

Título: Candidemia patógeno emergente en las Unidades de Cuidados Intensivos HNERM-ESSALUD

Fuente: Rev. Peruana de Intensivismo v 3, Dic 2011.

Resumen:

Objetivos: Conocer la incidencia de infecciones por Candidiasis sistémica en las Unidades de Cuidados intensivos del HNERM. Identificar la especie de *Candida* más frecuente y su sensibilidad antimicótica, los factores predisponentes, la morbimortalidad y la estancia en UCI en pacientes con Candidemia. Estudio Observacional, prospectivo, no intervencional, de pacientes con Candidemia en el Departamento de Cuidados Intensivos del HNERM – ESSALUD.

Resultados: La edad promedio fue de 69 años, la distribución por sexo fue de Masculinos 29 pacientes y Femenino 20 pacientes. La población geriátrica (mayores de 65 años) fue de 71%. No se observó una mayor mortalidad en el grupo geriátrico. Sexo masculino 55% y femenino 45%. De los 49 pacientes, fallecieron 32 (65%). La estancia en la Unidad de Cuidados intensivos en promedio fue de 33 días y la estancia hospitalaria de los pacientes que sobrevivieron fue de 91 días. Los factores de riesgo encontrados para candidemia más frecuentes, fueron:

Cateterismo Vesical 37 (75,5%), Cateterismo Venoso Central 45 (91,8%), Ventilación Mecánica 44 (89,8%). El 75% de los pacientes presentaron tres o más factores de riesgo para candidemia. El aislamiento microbiológico más frecuente en los 49 pacientes estudiados en las Unidades de Cuidados Intensivos correspondió a *Candida no albicans* (61%). La especie de *Candida* predominante en pacientes quirúrgicos, fue *Candida tropicalis* (50%) La mortalidad en pacientes quirúrgicos fue de 75% (15 de 20 pacientes). El aislamiento de las *Candidas* en pacientes quirúrgicos fueron predominantemente *no albicans* (75%), correspondiéndole a *C. tropicales* el 50% de las cepas aisladas. La terapia recibida en los pacientes de UCI fue la siguiente: Anfotericina B 28 pacientes (57%), Fluconazol 13 pacientes (26%), la combinación Fluconazol + Anfotericina B 3 pacientes. Recibieron Caspofungina 4 pacientes debido a mala respuesta terapéutica inicial, falleciendo tres de ellos.

3.2.2 Autor: Isaac Abel Castañeda Barrios

Título: Candidemia nosocomial en el Instituto Especializado de Salud del Niño.

Resumen:

Objetivo: Describir las características epidemiológicas de la Candidemia nosocomial. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, serie de casos; en el Instituto Especializado de Salud del Niño, durante el período de Diciembre del 2001 a Diciembre del 2002. El acopio de información se realizó mediante la Ficha de recolección de datos. Los datos obtenidos se procesaron por medio del programa SPSS 10.0 para Windows.

Resultados: Se identificó 17 casos de Candidemia nosocomial, distribuidos en los servicios de Cardiología (35.3%), Infectología (17.6%) y UCI (17.6%) principalmente. El 41.2% de los casos eran mayores de 28 días y menores de un año, seguido en frecuencia por el grupo neonatal con 23.5%. El promedio de la estancia hospitalaria prolongada, fue de 30.7 días. Los factores de riesgo intrínsecos más frecuentemente observados fueron la desnutrición (58.8%), la colonización por *Cándida* (35.3%) y la infección por VIH-SIDA. Los extrínsecos más frecuentes fueron la terapia antibiótica y la línea endovenosa periférica (100%), la ventilación

mecánica (52.9%), la cirugía previa y la estancia en UCI. El 41.2% de los hemocultivos positivos a *Cándida*, se tipificaron como *Albicans*. Tres casos en tratamiento con Fluconazol resultaron con Candidemia. La tasa de letalidad de la Candidemia nosocomial resultó en 64.71%.

Conclusiones: La mayor frecuencia de casos se observó en los servicios de Cardiología, UCI e Infectología; con un mayor compromiso en la población menor de un año. Los factores de riesgo intrínsecos más frecuentemente observados fueron la desnutrición y la colonización por *Cándida*; entre los extrínsecos se observó a la terapia antibiótica, la línea endovenosa periférica y la ventilación mecánica. El 41.2% de los casos fue ocasionado por la especie *Albicans*. La tasa de letalidad fue de 64.71%

3.2. En el área Internacional

3.3.1. Autor: Cortés Jorge Alberto, Reyes Patricia, Gómez Carlos Hernando, Cuervo Sonia Isabel, Rivas Pilar, Casas Christian A. et al .

Título: Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with Candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia

Fuente: Braz J Infect Dis vol.18 no.6 Salvador Nov./Dec. 2014

Resumen: La infección por las especies de *Candida* tiene un gran mortalidad en los países de Latinoamérica. El objetivo de este estudio fue describir las características de los pacientes con hemocultivos positivos para *Candida* documentados en hospitales de tercer nivel y de determinar los factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria. Métodos: Pacientes de siete hospitales de nivel tres en Bogotá, Colombia con el aislamiento de especies de *Candida* en un hemocultivo fueron seguidos prospectivamente desde Marzo del 2008 a Marzo del 2009. La información epidemiológica, factores de riesgos y mortalidad fueron tomados prospectivamente. A su vez se midió la sensibilidad de *Candida* al fluconazol. Un análisis multivariado fue usado para determinar los factores de riesgo de mortalidad.

Resultados: Se identificaron 131 pacientes, con una edad media de 41.2 años. Los aislamientos de *Candida* fueron mas frecuentemente encontrados en la UCI. *Candida Albicans* fue la especie más prevalente (66.4% de aislamientos), seguido por *Candida Parapsilosis* (14%). La resistencia a Fluconazol fue encontrada en un 3.2% en el año 2008 y 17.6% en el año 2012. El fluconazol fue usado como terapia empírica antifúngica en un 68.8% de los casos y Anfotericina B en un 22%. La mortalidad cruda hospitalaria fue de 35.9%. La mortalidad estuvo asociada a la edad y a la presencia de Shock al momento de detección de *Candida*. La terapia con Fluconazol fue un factor protector para la mortalidad.

3.3.2. Autor: M. Cristina Ajenjo H., Andrés Aquevedo S., Ana María Guzmán D., Helena Poggi M., Mario Calvo A., Claudia Castillo V., Eugenia León C., Max Andresen H. y Jaime Labarca L

Título: Factores de riesgo asociados a candidemias causadas por múltiples especies

Fuente: Rev Chil Infect 2011; 28(2): 118-122

Resumen: La epidemiología de candidiasis invasora (CI) ha cambiado, lo cual no ha sido suficientemente estudiado en Chile. *Objetivo:* Describir el perfil epidemiológico y microbiológico de CI en pacientes críticos. *Métodos:* Estudio observacional prospectivo entre octubre 2001 y agosto 2003, en pacientes críticos adultos con sospecha o confirmación de CI. *Resultados:* 53 pacientes cumplieron criterios de CI. De ellos, 18 (33,9%) tuvieron candidemia, 22(41,5%) CI diseminada y 13(24,5%) CI local. Entre las Candidemias, hubo 8 *C. albicans* (44,4%) y 10 *Candida no albicans* (55,6%), predominando *C. tropicalis* (27,7%). Un 88,8% de las candidemias fueron susceptibles a fluconazol. La mortalidad hospitalaria global fue 24,5%, significativamente menor en pacientes con candidemias vs CI diseminada (16,6 vs 31,8%, $p = 0,02$). *Conclusiones:* Se observó una mayor proporción de *Candida no albicans* en candidemias de pacientes críticos. Sin embargo, la mayoría de estas cepas fue susceptible a fluconazol. La mortalidad global fue menor en candidemias.

3.3.3. Autor: A. Benetucci et Al.

Título: Factores de riesgo asociados a Candidemias causadas por múltiples especies

Fuente: Rev. argent. microbiol. v.40 n.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires ene./mar. 2008

Resumen: Los episodios de candidemia han aumentado en la última década. Sin embargo, la publicación de casos de candidemias causadas por múltiples especies (CME) es infrecuente. De un total de 155 candidemias diagnosticadas entre 1998 y 2004 en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, se identificaron 7 casos de CME (6 adultos y 1 neonato), cuyos datos clínicos y evolutivos se compararon con 21 casos de candidemias producidas por una única especie de *Candida* (CUE) en pacientes de similar edad e igual sexo. No se hallaron mayores diferencias clínicas o evolutivas entre los pacientes con CME y CUE; sin embargo, la mediana del tiempo de internación y del tiempo promedio de permanencia de los catéteres venosos centrales con anterioridad a la candidemia (39 y 32 días para los pacientes con CME vs. 18 y 12 días para aquellos con CUE, respectivamente) resultaron ser factores predisponentes relevantes. La duración de la candidemia fue más prolongada en los pacientes con CME que en los afectados por CUE (5 días vs. 1 día). En conclusión, aunque los episodios de CME son menos frecuentes que los causados por una única especie de *Candida*, factores de riesgo potencialmente controlables como el tiempo de internación y el tiempo de utilización de catéteres venosos centrales tienen mayor importancia en el desarrollo de CME

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo General

- Evaluar Características microbiológicas y factores de riesgo asociados a Candidemia en pacientes del HNCASE en los años 2011-2014.

4.2 Objetivos Específicos

- Describir las características microbiológicas de los pacientes con Candidemia del HNCASE en los años 2011 -2014.
- Evaluar factores de riesgo asociados a Candidemia en los pacientes del HNCASE en los años 2011 -2014.
- Evaluar el valor diagnóstico del Candida score en los pacientes con Candidemia del HNCASE en los años 2011 -2014.

.5. HIPÓTESIS.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIAL DE VERIFICACIÓN.

1.1) TÉCNICAS.

En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

1.2) INSTRUMENTOS.

El instrumento que se utilizará consistirá en una ficha de recolección de datos.

1.3.) MATERIALES

- Fichas de recolección de datos
- Material de escritorio
 - Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN:

2.1) Ubicación espacial:

El presente estudio se realizara en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo Arequipa.

2.2) Ubicación temporal: Años 2011-2014.

2.3) Unidades de estudio.

2.3.1) Población de estudio:

Pacientes del HNCASE, hospitalizados, a quienes se haya realizado Hemocultivo para hongos y haya resultado positivo en el periodo comprendido entre el año 2011 al 2014.

- Definición de Caso: Paciente con Candidemia probada por hemocultivo
- Definición de Control: Paciente con Hemocultivo negativo para Candida que haya estado hospitalizado durante la toma de muestra. De quienes se tomara un número igual que el número total de casos de forma aleatoria simple.

2.3.2) Muestra:

Se trabajará con el total de pacientes que cumplan como Casos y se seleccionará un número igual de controles de manera aleatoria.

2.4.3) Criterios de Selección.

2.4.3.1) Criterio de Inclusión:

- Paciente con Historia Clínica en el HNCASE

2.4.3.2) Criterios de exclusión:

- Historias clínicas que no contengan los datos consignados en la ficha de recolección de datos.

2.4.4) Limitaciones

- Escasa solicitud de Hemocultivo para hongos
- Periodo corto de tipificación
- Sesgo de fuente

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

3.1) Organización:

El proyecto debe ser aprobado por la Universidad Católica de Santa María.

El siguiente estudio será presentado al comité de ética del HNCASE. Los datos consignados de pacientes se tomarán de tal modo que sean anónimos y para uso estadístico, luego de obtenidos los mismo se destruir la ficha que contiene el número de historia clínica del paciente y resultado de cultivos. Los datos serán brindados por la institución y serán puestos a disposición de la misma, pudiendo interrumpirse este por disposición de la misma o su necesidad de utilizar las historias clínicas

Se tomará como base el libro de cultivos de hongos del servicio de microbiología para tomar en cuenta los cultivos positivos y negativos , una vez obtenido los números de Historia clínica a utilizar se procederá a tomar las Historias Clínicas y analizarlas consignando los datos en la ficha de recolección de datos. (ANEXO 1) Una vez recolectados los datos estos se procederá a realizar el análisis estadístico. Las variables categóricas serán descritas como frecuencias absolutas y porcentuales, y las variables numéricas como Media \pm

desviación estándar. Para la comparación de variables numéricas se utilizara la prueba T de student o U de Man whitney de acuerdo a la distribución de los datos. La asociación de variables categóricas se realizara a través de la prueba χ^2 . Se calcularán medidas de riesgo (OR \pm Intervalo de confianza 95%). Para el análisis multivariado se utilizara la prueba de regresión logística binomial. Para evaluar el Candida score Se calculara el Valor predictivo positivo, Sensibilidad y especificidad usando como gold estándar al hemocultivo.

3.2) Recursos:

3.2.1) Recursos Humanos:

- Investigador, Autor.

3.2.2) Recursos Físicos:

- Material bibliográfico.
- Ficha de recolección de datos
- Material de escritorio.
- Material de impresión y fotocopidora.
- Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.

3.3.3) Recursos Financieros:

- El presente trabajo será autofinanciado.

3.3) Validación de Instrumentos

La ficha de recolección de datos fue elaborada con el apoyo de la bibliografía revisada.

3.4) Criterios o estrategias para el manejo de resultados

3.4.1) A nivel de recolección

- Los datos serán recogidos en una ficha de recolección de datos que contenga las variables e indicadores elegidos.
- Dichos datos se procesaran con el apoyo de un asesor estadístico.
- El procesamiento de los datos se llevará a cabo con el software SPSS v 22.0 e INSTATA v 3.0.

3.4.2) A nivel de sistematización

- Se empleara una matriz de sistematización de datos, en la que se transcribirá los datos obtenidos en cada ficha para facilitar su uso.
- La matriz será diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2011).
- Se procederá a la codificación de los datos que contienen indicadores de la escala numérica y categórica para facilitar el ingreso de la información.
- El recuento de datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.
- Para el análisis de datos se empleará SPSS v 22.0 e INSTATA v 3.0

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO.

| N° | Actividades | Enero | | | | Febrero | | | | Marzo | | | |
|----|--|-------|----|----|----|---------|----|----|----|-------|----|----|----|
| | | 1s | 2s | 3s | 4s | 1s | 2s | 3s | 4s | 1s | 2s | 3s | 4s |
| 1 | Planificación y elaboración del proyecto | X | X | X | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 2 | Presentación y aprobación del proyecto | | | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| 3 | Recolección de datos | | | | | | | | | X | | | |
| 4 | Análisis e Interpretación | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Informe Final | | | | | | | | | | X | X | |
| | Duración del Proyecto | 1s | 2s | 3s | 4s | 5s | 6s | 7s | 8s | 9s | 10s | 11s | 12s |
| Periodo de actividades programadas por semanas | | | | | | | | | | | | | |

Fecha de Inicio: 01 Enero 2015.

Fecha de término: 23 de Marzo 2015.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004, 39:309-317.
2. Colombo A L, Nucci M, Park B J, Noucr S A, Arthington-Skaggs B, da Matta D A, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol 2006;44:2816-23
3. Cortés Jorge A, Jaimes Jesús A, Leal Aura L. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. Rev. chil. infectol. [revista en la Internet]. 2013 Dic.
4. Girao E, Levin A S, Basso M, Gobara S, Gomes L B, Medeiros E A, et al. Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and

caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Med Mycol* 2008; 46: 581-8.

5. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702.

6. CANTÓN E, VIUDES A, PEMÁN J. Infección sistémica nosocomial por levaduras. *Rev. Iberoamericana de Micología* 2001; 18:51-55.

7. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest* 2003; 123 (5 Suppl):500S-3S.

8. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, Pfaller MA. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol.* 2002 Apr;40(4):1298-302.

9. Mesa Luz M, Arcaya Noris M, Pineda S Maritza R, Luengo Haydee Beltrán, Calvo Belinda M. Candidemia en el Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela 2000-2002. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* [revista en la Internet]. 2005 Feb.

10. Ajenjo H M. Cristina, Aquevedo S Andrés, Guzmán D Ana María, Poggi M Helena, Calvo A Mario, Castillo V Claudia et al . Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario. *Rev. chil. infectol.* [revista en la Internet]. 2011 Abr.

11. Rodero L, Davel, G, Cordoba S, Soria M, Canteros C, Hochenfellner F 1999. Estudio multicéntrico sobre candidiasis nosocomial en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 31: 114-119.
12. FRANCA, João Cesar Beenke; RIBEIRO, Clea Elisa Lopes; QUEIROZ-TELLES, Flávio de. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e susceptibilidade aos antifúngicos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba , v. 41, n. 1, Feb. 2008.
13. Portugal Sánchez José, Loarte Saldaña Norka, Castillo-Portilla Manuel. Candidemia patógeno emergente en las Unidades de Cuidados Intensivos HNERM-ESSALUD. *Rev. Peruana de Intensivismo* v 3, Dic 2011.
14. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004, 39:309-317.
15. Pfaller MA. Epidemiology of Invasive Candidiasis: A persistent public Health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan 2007, p. 133-163.
16. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640-5.

17. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med*. 2008;36:2967–72.
18. Murray, P.R.; Rosenthal, K.S.; Pfaller, M.A. *Microbiología médica*. 7ma ed. Elsevier España S.A., 2008.
19. Mandell Gerald L., Dolin Raphael, Bennet John E.. *Principles and practice of infectious diseases*. 6ª ed. 2005 (Elsevier Churchill Livigstone) Vol.2.
20. ODDS, F.C. *Candida and Candidosis*. Editorial Bailliere Tindall. Segunda edición. Londres, 1988.
21. Laura Estela Castrillón Rivera, Alejandro Palma Ramos, Carmen Padilla Desgarennes. Factores de virulencia en *Candida* sp. *Dermatología Rev Mex* 2005;49:12-27
22. Romani L, Montagnoli C, Bozza S, et al. The exploitation of distinct recognition receptors in dendritic cells determines the full range of host immune relationships with *Candida albicans*. *Int Immunol* 2004;16:149-61.
23. Gank KD, Yeaman MR, Kojima S, et al. SSD1 is integral to host defense peptide resistance in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell* 2008;7:1318-27.

24. Barker KS, Park H, Phan QT, et al. Transcriptome profile of the vascular endothelial cell response to *Candida albicans*. *J Infect Dis*. 2008 Jul 15;198(2):193-202. doi: 10.1086/589516.
25. Ganz T, Selsted ME, Szklark D, et al. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;76:1427-35.
26. Heitman J, Filler SG, Edwards JE Jr, et al. *Molecular Principles of Fungal Pathogenesis*. Washington D. C.: American Society for Microbiology Press; 2006.
27. Lehrer RI. Inhibition by sulfonamides of the Candidacidal activity of human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*. 1971;50:2498-505.
28. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin Rt, Dawson J Et Al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-324.
29. Ajenjo H M. Cristina, Aquevedo S Andrés, Guzmán D Ana María, Poggi M Helena, Calvo A Mario, Castillo V Claudia et al . Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario. *Rev. chil. infectol.* [revista en la Internet]. 2011 Abr.
30. Cortes, Jorge Alberto et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with Candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis*, Salvador, v. 18, n. 6, Dec. 2014.

31. Hinrichsen, Sylvia Lemos et al. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 41, n. 4, Aug. 2008.
32. Benetucci, A. et al. Factores de riesgo asociados a Candidemias causadas por múltiples especies. *Rev. Argent. Microbiología*, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 40, n. 1, marzo 2008.
33. Edwards JE Jr. Especies de Candida. En: Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2938-57.
34. Tomasa A. Nolla-Salas. Infeccion nosocomial. Concepto prevencio y tratamiento. *Infecciones producidas por hongos SEIMUC* 1994.
35. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 19-37.
36. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Diagnostic Procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 9-18.
37. Moreira-Oliveira MS, Mikami Y, Miyaji M, Imai T, Schreiber AZ, Moretti ML. 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;24:721-6.

38. León C., Ruiz-Santana 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; 24(3): 730-737.

39. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, González de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ, Charles PE, Martín E, Hernández-Viera MA; Cava Study Group. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1624-1633.

40. Ananda-Rajah MR, Cheng A, Morrissey CO, Spelman T, Dooley M, Neville AM, et al. Attributable hospital cost and antifungal treatment of invasive fungal diseases in high-risk hematology patients: an economic modeling approach. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:1953-60.

41. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr. DK, Calandra TF, Edwards Jr. JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:503-35.

42. Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, Arendrup MC, Bille J, Calandra T, et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17.
43. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Munoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29:345-61.
44. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:1829-35.
45. Nguyen MH, Peacock Jr. JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with Candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med.* 1995; 155:2429-35.
46. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis.* 1995; 21:994-6.

47. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:25-31.
48. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356:2472-82.
49. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002; 347:2020-9.
50. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369:1519-27.
51. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:883-93.
52. Kim R, Khachikian D, reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:1479-92.47.

53. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degree of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:461-70.

54. Aperis G, Myriounis N, Spanakis EK, Mylonakis E. Developments in the treatment of candidiasis: more choices and new challenges. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15:1319-36.

55. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med.* 1998; 104:238-45.

