



Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México

RESUMEN

Antecedentes: la incidencia de las infecciones fúngicas severas ha aumentado, por ello es importante identificar los factores predisponentes y definir con criterios clínicos el inicio temprano de un tratamiento antimicótico.

Objetivo: determinar los factores de riesgo de candidemia en pacientes adultos, la susceptibilidad a fármacos y la especie de *Candida* sp en pacientes atendidos en el Hospital Juárez de México.

Material y método: estudio retrospectivo y descriptivo efectuado de agosto de 2012 a julio de 2013 con pacientes con candidemia. Los datos se obtuvieron del expediente clínico y del laboratorio de microbiología; siete cepas se enviaron al Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México Federico Gómez para determinar la susceptibilidad a antimicóticos e identificar la especie de *Candida* sp.

Resultados: se reportaron 18 casos de candidemia, en 7 se determinó la especie de *Candida* sp, la principal fue *Candida albicans*; la Unidad de Cuidados Intensivos fue el servicio con más casos. El 94.4% de los pacientes tuvo tres puntos o más del puntaje de *Candida*; los principales factores de riesgo de candidemia fueron: nutrición parenteral total, sepsis grave, catéteres venosos centrales y exposición a múltiples antibióticos de amplio espectro. Tres cepas tuvieron resistencia a azoles.

Conclusiones: los enfermos críticos tienen mayor predisposición a candidemia; tener sepsis severa, recibir antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral total y usar dispositivos invasivos son los principales factores de riesgo. En las cepas de *Candida* de nuestra población se observó resistencia a azoles, por lo que es importante determinar rutinariamente la susceptibilidad a los fármacos para proporcionar profilaxis y tratamiento efectivos.

Palabras clave: candidemia, puntaje de *Candida*, antimicóticos, candidiasis invasiva, *Candida* sp, azoles, equinocandinas, polienos.

Risk Factors and Epidemiology of Candidemia at Hospital Juarez de Mexico

ABSTRACT

Background: There is an increased incidence of severe fungal infections, hence the importance of being able to identify predisposing factors and, with clinical criteria, to define the early onset of antifungal treatment.

Viridiana Abigahy de la Torre-Saldaña¹
Mayte Martínez-Velázquez²
Jesús Reséndiz-Sánchez³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico especialista en Infectología y Medicina Interna, servicio de Infectología.

Hospital Juárez de México. México DF.

³ Químico farmacobiólogo, Laboratorio de Micología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México DF.

Recibido: 21 de agosto 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dra. Viridiana Abigahy de la Torre Saldaña
Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
07320 México, DF
dradelatorreviridiana@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De la Torre-Saldaña VA, Martínez-Velázquez M, Reséndiz-Sánchez J. Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México. Med Int Méx 2014;30:121-132.

Objective: To determine the risk factors for candidemia in adult patients and drug susceptibility and species of *Candida* sp at the Hospital Juarez of Mexico.

Material and method: A retrospective analysis was conducted from August 2012 to July 2013 in patients with candidemia, data were obtained from clinical files and the microbiology laboratory, seven strains were sent to the Mycology Laboratory of the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez to determine antifungal drug susceptibility and to identify the species of *Candida* sp.

Results: Eighteen cases were reported with candidemia. In seven cases *Candida* sp species were determined, the main one was *Candida albicans*, the Intensive Care Unit was the service with the highest number of cases. The 94.4% of patients had three points or more of *Candida* Score, the main risk factors for candidemia were total parenteral nutrition, severe sepsis, central venous catheters and multiple exposure to broad-spectrum antibiotics. Three strains were resistant to azoles.

Conclusions: The critically ill patients are more predisposed to candidemia, antibiotics, severe sepsis, total parenteral nutrition and invasive devices are major risk factors. Azoles resistance exists in *Candida* strains in our population, it is important routinely determining the drug susceptibility in order to give an effective prophylaxis and treatment.

Key words: candidemia, *Candida* Score, antifungals, invasive candidiasis, *Candida* sp, azoles, echinocandins, polyenes.

Existen más de 150 especies de *Candida*, aunque sólo se reconocen 15 patógenas para el hombre; *C. albicans* es la más frecuente.¹

Candida sp es una levadura que forma parte de la microbiota de las superficies mucosas de la cavidad bucal, mucosa vaginal y el aparato gastrointestinal en 50% de los individuos sanos, esta cifra se incrementa en los sujetos que han recibido algún tipo de atención médica. Otras especies de *Candida*, saprófitas del medio ambiente (suelo, vegetales), pueden encontrarse transitoriamente en la piel o las mucosas.²

El término candidiasis invasiva comprende una gran variedad de padecimientos graves que incluyen: candidemia, candidiasis diseminada,

endocarditis, meningitis, endoftalmitis y otros que afectan órganos profundos.²

La invasión de *Candida* sp al torrente sanguíneo, llamada candidemia, sigue siendo la forma de candidiasis invasiva diagnosticada con más frecuencia. El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY 2008-2009 reportó 1,752 casos de candidemia, 44.5% ocurrió en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos y en 55.4% de pacientes con estancia fuera de este sitio.³ En la unidad de cuidados intensivos esta infección puede representar incluso 15% de las infecciones nosocomiales y la tasa bruta de mortalidad es de 25 a 60%. Además, los costos estimados de cada episodio de candidiasis invasiva en adultos hospitalizados son muy altos: por cada episodio de candidiasis invasiva en el adulto la cifra asciende a 40,000 dólares.⁴



En Estados Unidos, en 2003, se reportó infección por *C. albicans* en 62.3% de los casos, por *C. tropicalis* en 7.5% y por *C. famata* en 0.3%.⁵ Si comparamos lo anterior con datos epidemiológicos de Latinoamérica (sin incluir a México), *C. albicans* se encontró en 50%, *C. tropicalis* en 20% y *C. parapsilosis* en 16%.^{5,6}

El inicio temprano del tratamiento antifúngico es fundamental para obtener los mejores resultados.⁷ Por ello, se han desarrollado varios sistemas de puntuación para predecir el riesgo de candidiasis invasiva y plantear el tratamiento antifúngico empírico o preventivo en los pacientes en riesgo, uno de los más usados es el puntaje de *Candida* (o *Candida Score*).

Los factores de riesgo más importantes de candidiasis invasiva son: la pérdida de los mecanismos de defensa del hospedero, los clásicos ejemplos son la inmunosupresión, pérdida de las barreras cutáneas y mucosas (debido a intervenciones quirúrgicas, heridas, intubación, quimioterapia o catéteres vasculares) y la colonización de estas barreras por la administración previa de antibióticos de amplio espectro. Otros factores de riesgo son: enfermedad grave subyacente, nutrición parenteral total, tratamiento con esteroides y ventilación mecánica.⁸

El diagnóstico de certeza se basa en el examen directo o histológico y en el aislamiento de las levaduras. Ambos exámenes son necesarios y deben ser indisolubles para la interpretación del resultado.

En la actualidad se están estudiando nuevos métodos de diagnóstico más temprano además del cultivo de hongos. Un estudio retrospectivo evaluó la detección del anticuerpo-antígeno β -1,3-D-glucano manano en los sueros de pacientes con candidemia comprobada por cultivo. En 36 de 43 (84%) pacientes con candidemia fue positivo. La sensibilidad fue de 40 a 98% y la especificidad de 53 a 94%.⁹

La determinación de la susceptibilidad a fármacos de la cepa de *Candida* sp es fundamental para el establecimiento del tratamiento adecuado, porque existen cepas específicas que son intrínsecamente resistentes a los azoles; por ello, el conocimiento de la sensibilidad a cada grupo de fármacos antifúngicos de la cepa de *Candida* sp puede repercutir en la toma de decisiones con respecto al tratamiento y pronóstico.

El estudio de vigilancia antifúngica Artemis DISK (1997 a 2003) menciona que en 10 especies la resistencia al fluconazol se incrementó de manera notable: *C. albicans* 0.8 a 1.5%, *C. tropicalis* 3 a 6.6%, *C. parapsilosis* 2 a 4.2%, *C. lusitanae* 1.6 a 6.6% y *C. kefyr* 0 a 5.7%; en otras se ha mantenido durante 6.5 años (aislamientos obtenidos de 127 instituciones en 39 países).¹⁰

Sin embargo, se han observado importantes variaciones y altas tasas de resistencia en aislamientos de *C. glabrata* (14.3 a 22.8%), *C. guilliermondii* (6 a 26.1%), *C. rugosa* (14.3 a 66%) y *C. famata* (9.8 a 47.4%).

Afortunadamente, ahora hay varias alternativas a la anfotericina B que son eficaces y menos tóxicas. Estudios multicéntricos documentan el espectro de tres equinocandinas contra más de 4,000 hemocultivos con aislamiento de *Candida* sp y muestran que las especies *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* son sumamente susceptibles a los tres agentes, mientras que se ha demostrado resistencia en *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, por tanto, es necesario realizar la prueba de susceptibilidad a las cepas aisladas en hemocultivos de *Candida* sp.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo y descriptivo efectuado de agosto de 2012 a julio de 2013 en pacientes con hemocultivos positivos para *Candida* sp; los datos de los pacientes se obtuvieron del expediente clínico y del laboratorio de micro-

biología; siete cepas se enviaron al Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México Federico Gómez para determinar la susceptibilidad a antimicóticos e identificar la especie de *Candida* sp.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva.

RESULTADOS

Del 15 de agosto de 2012 al 15 de julio de 2013 se obtuvieron 18 hemocultivos positivos para crecimiento de *Candida* sp, de ellos en 7 pudo realizarse la tipificación de la especie. Se incluyeron 13 hombres y 5 mujeres.

El promedio de edad fue de 44 años y el del tiempo de estancia intrahospitalaria de 43 días.

Los diagnósticos de base fueron: leucemia mieloide aguda (2 casos), posoperados de laparotomía exploradora por perforación de víscera hueca, pancreatitis aguda, neumonía grave con empiema secundario, dermatomiositis y enfermedad vascular cerebral.

El número de casos por especie de *Candida* sp se muestra en la Figura 1.

Los servicios médicos en los que se reportaron estas infecciones y su distribución por especie de *Candida* sp se muestran en la Figura 2.

Según el puntaje de *Candida*, 17 casos tuvieron 3 puntos o más. La distribución de los factores de riesgo según el puntaje de *Candida* se muestra en el Cuadro 1.

En la Figura 3 se muestra el porcentaje de representación de cada factor de riesgo reportado.

Los dispositivos invasivos fueron uno de los factores de riesgo estudiados en nuestros pacientes.

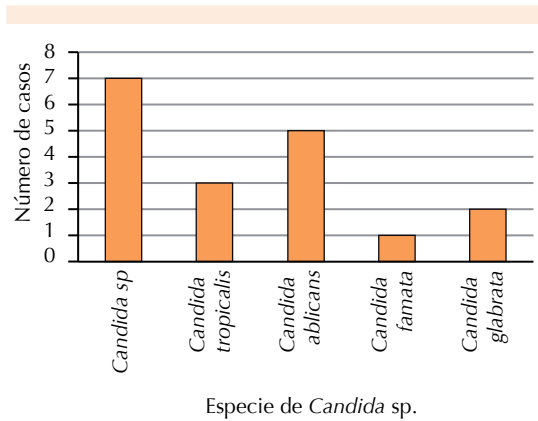


Figura 1. Frecuencia de casos de candidemia por especie de *Candida* sp.

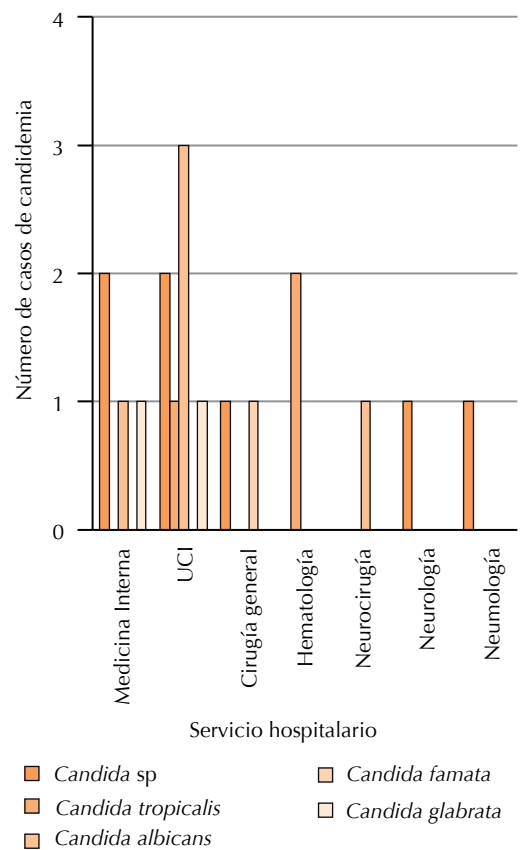


Figura 2. Número y distribución de casos de candidemia por servicio hospitalario y especie de *Candida* sp.



Cuadro 1. Factores de riesgo de candidemia según el puntaje de *Candida*

Factores	n
Nutrición parenteral total	10
Cirugía abdominal	7
Aislamiento de <i>Candida</i> sp multifocal	0
Sepsis grave	18

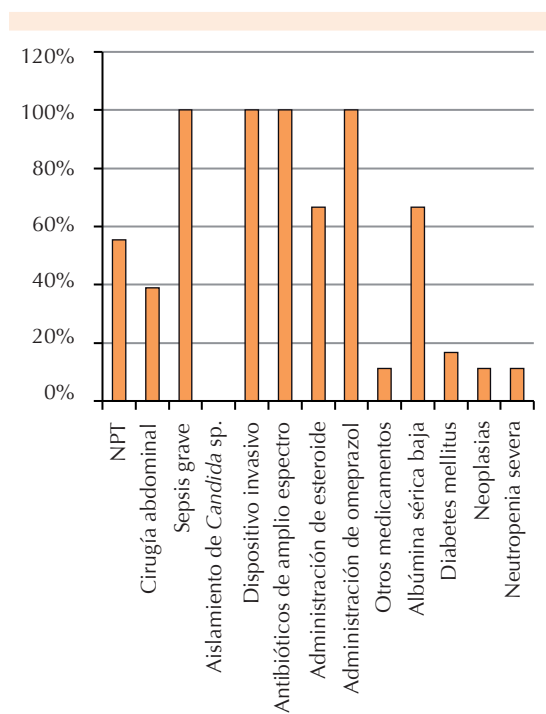


Figura 3. Factores de riesgo de candidemia (18 casos = 100%). NPT: nutrición parenteral total.

En la Figura 4 se muestran los diferentes tipos de dispositivos, con promedio de cinco dispositivos en cada caso.

Otros factores de riesgo fueron: estados mórbidos predisponentes a la candidemia, como diabetes mellitus, neutropenia severa (neutrófilos < 500 (10³)/μL) y neoplasias específicamente hematológicas. En cuanto al estado de inmunocompetencia y de síntesis proteica de los pacientes, los límites

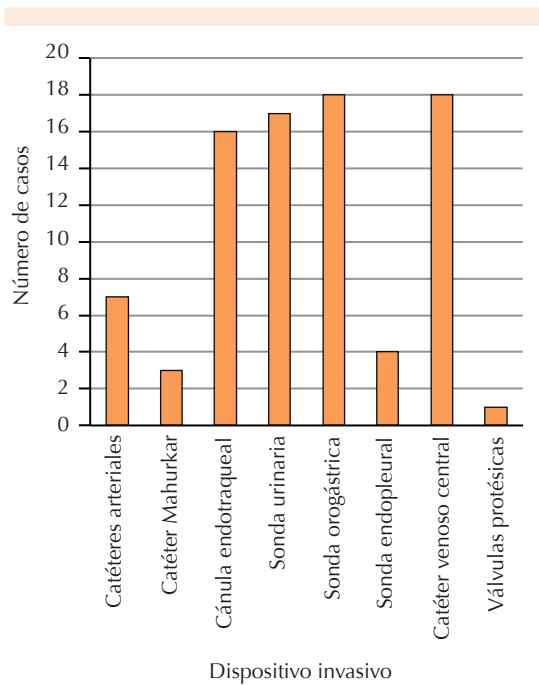


Figura 4. Frecuencia de dispositivos invasivos en pacientes con candidemia.

de albúmina sérica fueron 2.2 y 3.6 mg/dL con promedio de 3.19 mg/dL.

Los límites de días de administración de esteroide fueron 4 y 31 días. La dosis varió de 25 mg de prednisona al día a 1,250 mg/día, promedio de 56 mg/día. Todos los pacientes recibieron bloqueadores de la bomba de protones gástrica durante todo el tiempo de su hospitalización. Otros fármacos administrados fueron mitoxantrón, citarabina y doxorubicina. A todos los pacientes se les administró omeprazol.

En cuanto a los antibióticos administrados, todos los pacientes fueron valorados previamente por el servicio de Infectología y todos recibieron antibióticos durante el tiempo de hospitalización. Los pacientes recibieron 3 e incluso 14 antibióticos diferentes en toda la hospitalización. El promedio de esquemas antibióticos fue de 3 al mismo tiempo.

A siete cepas de *Candida* sp se les realizó prueba de fármaco-susceptibilidad, cuatro fueron de *C. albicans*, una de *C. glabrata*, una de *C. tropicalis* y una de *Candida* sp, sin identificar la especie. Se reportó una cepa de *Candida* sp resistente a fluconazol e itraconazol y una de *C. tropicalis* resistente a itraconazol (Cuadro 2).

El Cuadro 3 muestra los antimicóticos administrados a nuestra población.

El tratamiento antimicótico empírico se inició en 50% de los pacientes con caspofungina, ningún paciente recibió anfotericina B y 3 (16%) recibieron fluconazol.

En cuanto a la evolución final hubo 4 defunciones (22.2%), las cepas aisladas en cada caso fueron: *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. albicans* y *Candida* sp.

El sitio afectado con más frecuencia fue la vía urinaria (4 casos), todos tenían sonda urinaria. De los 4 casos con crecimiento de *Candida* sp en otro sitio diferente a la sangre, en 2 se reportó en urocultivo *Candida* sp y en los otros 2, *C. albicans*.

De los que mostraron *C. albicans* en orina, uno tuvo reporte de *C. albicans* en la sangre y el otro *Candida* sp. Un caso de *C. tropicalis* en hemocultivo, en orina se identificó como *Candida* sp. El otro caso de *Candida* sp en sangre coincidió también en orina.

DISCUSIÓN

No se han publicado datos de la epidemiología de la candidemia en población adulta de nuestro centro. En otros centros hospitalarios, esta enfermedad se ha estudiado con más frecuencia en población pediátrica.^{11,12}

Cuadro 2. Susceptibilidad a fármacos de cepas de *Candida* sp sin especie identificada y tratamiento administrado

Antimicótico	<i>Candida</i> sp (especie no determinada)	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>
Anfotericina B	≥ 1.0 CIM	1 (≤ 0.25), 2 (≤ 0.25), 3 (≤ 1.0), 4 (≤ 0.12 ND) CIM	≤ 0.25 (ND) CIM	≥ 2.0 CIM
Fluconazol	Resistente	Sensible	Dosis dependiente	SI
Itraconazol	Resistente	Sensible	Dosis dependiente	Resistente
5 F. C.	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
Voriconazol	SI	Sensible	Sensible	Sensible
Caspofungina	≥ 0.06 CIM	1 (≤ 0.12), 2 (≤ 0.03), 3 (≤ 0.12), 4 (≤ 0.03 ND) CIM	Sensible	≥ 0.25 CIM

CIM: concentración inhibitoria mínima; SI: sensibilidad intermedia; ND: no determinado.

Cuadro 3. Tratamiento antimicótico administrado según cada especie de *Candida* sp

	Fluconazol	Anfotericina B	Caspofungina	Más de un antimicótico
<i>Candida</i> sp	1	0	4	2
<i>Candida tropicalis</i>	0	0	2	1
<i>Candida albicans</i>	2	0	1	2
<i>Candida famata</i>	0	0	0	1
<i>Candida glabrata</i>	0	0	2	0
Total de casos de candidemia	3	0	9	6



Lo anterior es importante, pues la epidemiología local puede estar influida por condiciones climáticas y por las prácticas sanitarias de cada área.¹³

El número anual de casos de sepsis causada por hongos en Estados Unidos aumentó en 207% entre 1979 y 2000.¹⁴ En un estudio efectuado en Latinoamérica (sin incluir a México), la incidencia global fue de 1.18 casos por cada 1,000 admisiones y de 0.23 casos por cada 1,000 pacientes al día.⁶

En cuanto a la distribución por sexo, en nuestro estudio encontramos principalmente hombres (72%), cifra mayor a la reportada en Latinoamérica (58.9%). Los hombres tienen con más frecuencia lesiones traumáticas que pueden requerir atención quirúrgica inmediata, incluida la zona abdominal.¹⁴

En Latinoamérica la candidemia tuvo una frecuencia de 36.2% en adultos de 19 a 60 años y de 19.6% en mayores, con media de 26 años.⁶

En este estudio la estancia intrahospitalaria fue de 18 a 94 días, con promedio de 43 días. Otro estudio reportó 18 días en promedio.¹⁴

La larga estancia hospitalaria de nuestros pacientes se debió a que todos tenían infecciones nosocomiales, como la causada por *Acinetobacter baumannii*, por lo que el tiempo no puede atribuirse totalmente a la infección por *Candida* sp.

La estancia hospitalaria incrementa los costos asociados; en Estados Unidos, incluso en 37,681 dólares.⁴

Como es evidente, existe mayor frecuencia de casos en unidades de cuidados intensivos debido a que estos pacientes suelen tener más factores de riesgo de adquirir esta infección, como la administración de múltiples antimicrobianos potentes y el uso de numerosos dispositivos

invasivos. Incluso 10% de los pacientes que residen en las unidades de cuidados intensivos padecen esta infección grave.¹⁵

En nuestro estudio, la importancia de determinar la especie de *Candida* sp se debe a que *C. glabrata* y *C. krusei* son muy resistentes a itraconazol y a fluconazol.

En un estudio se aisló 10 a 15% de *C. glabrata* y resultó sensible, pero dosis dependiente, a fluconazol. En la bibliografía se encontró que de 46 a 53% de cepas de *C. glabrata* y 31% de *C. krusei* fueron resistentes a itraconazol.¹⁶

Candida albicans fue la principal especie, lo que coincide con los datos epidemiológicos de otros centros, donde *C. albicans* representa incluso 36% de los casos.¹⁴ En nuestro hospital se aisló *C. tropicalis* en tres (16%) casos, dos en el servicio de Hematología y uno en la unidad de cuidados intensivos, misma frecuencia que la reportada en la bibliografía.¹⁴ Las cepas de *C. tropicalis* se aíslan con más frecuencia en pacientes con neoplasias malignas hematológicas que cursan con mucositis y neutropenia, y la colonización en estos pacientes es predictiva de una infección subsiguiente.^{17,18}

Como sistema de predicción utilizamos el puntaje de *Candida*, donde un valor superior a 2.5 puntos tiene sensibilidad de 81% y especificidad de 74% para identificar a pacientes con posibilidad de tener candidiasis invasora.¹⁹

En nuestro estudio, 18 pacientes tuvieron sepsis grave y todos llegaron a choque séptico, 10 (55%) tuvieron nutrición parenteral total, porcentaje similar al reportado en la bibliografía, pero en este estudio la cifra fue 21% mayor en pacientes con cirugía abdominal.¹⁴ Un estudio europeo reportó que 50% de los casos recibieron nutrición parenteral.²⁰

Las tasas de mortalidad hospitalaria en pacientes con candidemia fueron de 15% si se inició la administración de fluconazol cuando se obtuvieron cultivos de sangre, de 24% en caso de inicio de fluconazol un día después, de 37% si el fluconazol se inició dos días después y al menos de 41% si el fluconazol se inició tres o más días después.²¹⁻²³

El patrón de referencia para el diagnóstico de infección por *Candida* sp es su aislamiento en cultivo o demostración en tejidos. Ambos métodos tienen baja sensibilidad y los hemocultivos son negativos en aproximadamente 50%, lo que dificulta el diagnóstico.²⁴

En la actualidad buscamos escalas que ayuden a predecir el riesgo de candidemia y, con base en ello, iniciar la profilaxis, en tanto no se cuente con métodos rápidos, específicos y sensibles.

En pacientes sépticos la alteración de la barrera mucosa o cutánea, los defectos en el número y la función de los neutrófilos o en la inmunidad mediada por células y la disfunción metabólica son los mecanismos principales de la candidemia.²²

Se mencionan múltiples factores de riesgo implicados en la infección por *Candida*, entre ellos: recibir fármacos antimicrobianos o quimioterapia, la duración de la administración de esteroides, la edad, padecer cáncer, neutropenia, hiperglucemia, desnutrición, insuficiencia renal en hemodiálisis o interrupción de las mucosas, la colonización del huésped, la supresión de ácido gástrico, el uso de sondas permanentes, de catéter venoso central, de ventilación mecánica, recibir nutrición parenteral total y haberse sometido a cirugía gastrointestinal.²⁵⁻³²

Los 18 pacientes tuvieron catéter venoso central, incluidos los de inserción periférica y puertos implantados, lo que en algunos hospitales es uno de los principales factores de riesgo, en España

se encuentra en 84%.^{20,33} Lo anterior se justifica por la colonización y la contaminación del catéter durante la toma de muestras;⁸ 17 pacientes tuvieron sonda urinaria, la infección por *Candida* sp se documentó en la vía urinaria en cuatro casos, a pesar de que se realizaba el cambio de la misma con la frecuencia recomendada.

La colocación de dispositivos invasivos –como líneas arteriales, catéteres de Swan-Ganz y sondas urinarias– por periodos prolongados favorece la candidemia.^{14,34-36} Ameritar canulación de la vía aérea predispone a los pacientes, por el mayor número de dispositivos para la monitorización.³⁷

Los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos suelen tener periodos de ayuno prolongado, lo que altera las vellosidades intestinales y facilita esta traslocación; la administración prolongada de antibióticos favorece la proliferación de *Candida* sp en el tubo digestivo por eliminación selectiva de la flora bacteriana. Otros medicamentos implicados en la colonización gastrointestinal son los bloqueadores de la bomba de protones.³⁸⁻⁴⁰

Sería ideal el desarrollo de antimicóticos enterales no absorbibles, así como algunos antimicrobianos, con el fin de ofrecer la profilaxis antimicótica ideal.

La bibliografía refiere que la cantidad de antibióticos administrados, previa a la infección, incrementa el riesgo 1.7 veces; los pacientes que recibieron tres a cinco antibióticos antes de padecer candidemia tuvieron riesgo relativo de 12.5 (IC 95%, 2.95 a 52.91) y en quienes recibieron más de cinco antibióticos, el riesgo relativo fue de 30.51 (IC 95%, 5.23 a 178.02) y de 1.17 (IC 95%, 2.78 a 44.82) cuando la duración fue mayor a 28 días.³⁴⁻³⁶

En este estudio el número de antibióticos diferentes administrados en un caso fue de



14 y el mínimo de 3 en otro paciente. Un estudio describe que 98% de los pacientes con candidemia tuvieron administración de antimicrobianos.¹⁴ En un centro hospitalario de España, 93% de los casos recibió antibióticos de amplio espectro.⁴¹

En cuanto a los fármacos administrados, los esteroides provocan la aparición de infecciones micóticas, pero la mayoría de los pacientes estudiados los recibieron como parte del tratamiento de choque séptico, por lo que una vez más deben individualizarse los casos y tratar de prescribir dosis mínimas por el menor tiempo.

La albúmina sérica se mantuvo, en promedio, en 3.19 mg/dL, lo que muestra que todos los pacientes tienen marcadores de síntesis disminuida de proteínas, lo que condiciona un estado de inmunosupresión por desnutrición.⁸

A ningún paciente se le hizo ecocardiograma transtorácico en búsqueda de vegetaciones. Lo anterior debe considerarse parte del protocolo de pacientes con candidemia, ya que la endocarditis secundaria a *Candida* sp puede requerir tratamiento quirúrgico⁴² y conllevar complicaciones cardiovasculares devastadoras.⁴³ A ningún paciente se le realizó exploración oftalmológica en busca de endoftalmitis por *Candida* sp; la endoftalmitis se detecta en 6.5%.⁴¹

Cuando no hay disponibilidad de fármacos seguros y eficaces contra la candidiasis invasiva y hay resistencia emergente a los azoles y alta mortalidad puede recurrirse a medicamentos alternativos para el control de la infección por *Candida* sp.⁴⁴⁻⁵¹

El tratamiento empírico con fluconazol en pacientes con candidemia ha demostrado claramente su eficacia en quienes tienen estabilidad hemodinámica y sin neutropenia asociada o exposición previa a los azoles.^{21,52} En pacientes

graves, en este tipo de situaciones los polienos o las equinocandinas constituirían el tratamiento empírico de elección.⁵³

En cuanto a los reportes de las pruebas de susceptibilidad a fármacos, las cepas de *Candida albicans* reportaron sensibilidad a fluconazol (100%), lo que corresponde al tratamiento de 80% de candidemia por *C. albicans* en nuestra población. Si bien la determinación de la susceptibilidad antifúngica provee al médico información importante, es de mayor interés en los casos en que el acceso a medicamentos es restringido, ocurren efectos adversos o recaídas o existen cepas con resistencia incrementada a fluconazol.^{1,24,54,55}

En la unidad de cuidados intensivos el tratamiento está indicado según las características epidemiológicas de cada unidad y los factores de riesgo del paciente.²⁵

Un sesgo de nuestro estudio fue obtener los resultados de hemocultivos a partir de agosto de 2012, hubiera sido importante ampliar este estudio, al menos, a cinco años.

Conocer la distribución de las especies y su sensibilidad antifúngica en cada área geográfica es, sin duda, un elemento fundamental para la elección del tratamiento empírico de la candidemia. De ahí la importancia de este trabajo.

CONCLUSIONES

La especie *C. albicans* es la más frecuente en nuestra población y *C. tropicalis* la más frecuente en pacientes hematológicos.

La candidemia ocasiona estancias hospitalarias prolongadas que incrementan los costos a la institución por los múltiples antibióticos prescritos para el tratamiento de infecciones nosocomiales bacterianas, principalmente causadas por *Acinetobacter baumannii*.

Seis casos requirieron la administración de múltiples antimicóticos, lo que pone de manifiesto la posible resistencia a los fármacos antimicóticos durante el tratamiento, aunada a la variabilidad en la biodisponibilidad, el efecto de éstos puede estar alterado, sobre todo en pacientes críticamente enfermos.

No podemos dar recomendaciones específicas con base en nuestros datos para el tratamiento profiláctico, debido a que en 66.6% de los casos no pudo realizarse la prueba de susceptibilidad a fármacos, pero en casos graves debe considerarse la administración de antimicóticos de espectro y potencia más amplios.

Se propone como punto de investigación el desarrollo de antimicóticos enterales no absorbibles, con base en el efecto equiparable que pueden tener con su símil antimicrobiano existente.

En nuestro estudio el puntaje de *Candida* con más de tres puntos se encontró en 94% de los casos, por lo que seguimos considerándola una herramienta adecuada para la evaluación de riesgo e inicio de antimicóticos en los pacientes.

La mortalidad por esta infección severa fue de 22%, similar a la mortalidad mínima reportada en la bibliografía, lo anterior se debe al acceso a múltiples fármacos antimicóticos disponibles en nuestra institución y al manejo integral de los pacientes críticos en general.

Esperamos que este estudio contribuya al inicio de un ensayo multicéntrico para la obtención de datos específicos en cada región y nacionales de las características específicas de cada centro hospitalario; la sola información de bibliografía extranjera con zonas geográficas muy diversas puede llevar a errores terapéuticos.

Es indispensable que en los centros hospitalarios se realice de rutina la determinación de la

especie de *Candida* sp a fin de proporcionar el tratamiento más efectivo.

Se debe promover el seguimiento de protocolos diagnósticos y terapéuticos específicos, como la realización de ecocardiograma y la exploración oftalmológica dirigida. Asimismo, debe fomentarse el desarrollo de sistemas electrónicos para el expediente clínico a fin de evitar la pérdida de datos fundamentales para la realización de estudios epidemiológicos en México.

REFERENCIAS

1. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:485-506.
2. Glick M, Siegel MA. Viral and fungal infections of the oral cavity in immunocompetent patients. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:817-831.
3. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheria M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011;38:65-69.
4. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 1998;27:781-788.
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-163.
6. Nucci M, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: A laboratory-based survey. *PLoS ONE* 2013;8:3.
7. Lepak A, Andes D. Fungal Sepsis: Optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2011;27:123-147.
8. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 7ª ed. Editorial Elsevier, 2011;4155.
9. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1999;37:1510-1517.
10. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5 year analysis of susceptibilities of *Candida* species to other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007;1735-1745.



11. Sánchez G y col. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Bol Med Hosp Infant Mex 2004;61:289-296.
12. Reséndiz SJ, Morales AJJ. Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 2007;64:91-98.
13. Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. The current role of the reference procedures by CLSI and EUCAST in the detection of resistance to antifungal agents *in vitro*. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8:267-276.
14. Zarate V y col. Prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de los pacientes con candidemia atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante enero 2008 a diciembre 2010. Rev Ci EMed UCR 2012;2.
15. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. Am J Med 2002;113:480-485.
16. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004;38:161-189.
17. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis 2009;48:1695-1703.
18. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. Clin Infect Dis 2001;33:1676-1681.
19. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, et al. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med 2006;34:730-737.
20. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez M, Martín-Rico P, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. Enf Infec Microbiol Clin 2011;29:328-333.
21. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. N Engl J Med 1994;331:1325-1330.
22. Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, Klein BS, et al. Immunotherapy for fungal infections. Clin Infect Dis 2006;42:507-515.
23. Garey KW, Rege M, Pai MP, 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.
24. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006;34:857-863.
25. Diekema DJ, Pfaller MA. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:624-626.
26. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. Int J Antimicrob Agents 200;15:83-90.
27. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. Curr Opin Infect Dis 2003;16:533-537.
28. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:739-744.
29. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. Clin Infect Dis 2006;43:3-14.
30. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. Br J Haematol 2000;110:273-284.
31. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:628-633.
32. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988;148:2642-2645.
33. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter related candidemia. J Clin Microbiol 2008;46:2222-2226.
34. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwits S, et al. Risk factors for nosocomial candidemia: a case control study in adults without leukemia. Am J Med 1989;87:614-620.
35. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. Arch Intern Med 1989;149:2349-2353.
36. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, et al. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. J Clin Microbiol 1988;26:429-432.
37. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis 2003;3:772-785.
38. Lipsett PA. Surgical critical care: fungal infections in surgical patients. Crit Care Med 2006;34:215-224.
39. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. Clin Infect Dis 2005;41:521-526.
40. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 2004;42:4419-4431.
41. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez M, Martín-Rico P, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. Enf Infec Microbiol Clin 2011;29:328-333.
42. Gullu AU et al. Case report-valves candida parapsilosis tricuspid native valve endocarditis: 3-year follow-up after surgical treatment. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2008;7:513-514.
43. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida* parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:915-926.

44. Rajendram R, Alp NJ, Mitchell AR, Bowler IC, Forfar JC. Candida prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement. Clin Infect Dis 2005;40:72-74.
45. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:753-755.
46. Del Castillo M, Wainsztein N, Klein F, Manganello S, Orellana N. Treatment with caspofungin of *Candida tropicalis* endocarditis resistant to fluconazol. Medicina 2004;64:152-154.
47. Bacak V, Biocina B, Starcevic B, Gertler S, Begovac J. *Candida albicans* endocarditis treatment with caspofungin in an HIV-infected patient-case report and review of literature. The Journal of Infection 2006;53:11-14.
48. Jiménez-Exposito MJ, Torres G, Baraldes A, Benito N, et al. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. Clin Infect Dis 2004;39:70-73.
49. Prabhu RM, Orenstein R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. Clin Infect Dis 2004;39:1253-1254.
50. López-Ciudad V, Castro-Orjales MJ, León C, Sanz-Rodríguez C, et al. Successful treatment of *Candida parapsilosis* mural endocarditis with combined caspofungin and voriconazole. BMC infectious diseases 2006;6:73.
51. Mrowczynski W, Wojtalik M. Caspofungin for *Candida* endocarditis. The pediatric infectious disease journal 2004;23:376.
52. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:337-345.
53. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards Jr JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis 2006;42:244-251.
54. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:662-678.
55. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 2001;233:542-548.