



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**FRECUENCIA DE CANDIDOSIS INVASIVA EN PACIENTES DE  
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
IMSS Y SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA DE LOS AISLADOS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

**P R E S E N T A**

**DR. NOÉ PAREDES MORALES**

**ASESORES DE TESIS**

**DR. LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR**

**DRA. LEONOR SERRANO CUEVAS**

**DR. MARCO ANTONIO LEÓN GUTIÉRREZ**



**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



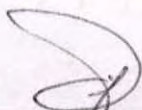
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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

**TESIS: FRECUENCIA DE CANDIDOSIS INVASIVA EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS Y SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA DE LOS AISLADOS**



**DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD



UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

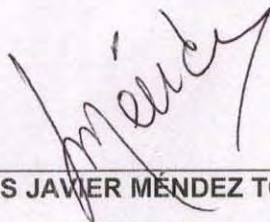


**DR. MARCO ANTONIO LEÓN GUTIÉRREZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**DR. LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR**

INVESTIGADOR ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN DERMATOLOGÍA Y

MICOLOGÍA MÉDICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TESIS: FRECUENCIA DE CANDIDOSIS INVASIVA EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS Y SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA DE LOS AISLADOS

*Lenor Ferrano Cuevas*

**DRA. LENOR SERRANO CUEVAS**

MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

*Marco Antonio León Gutiérrez*

**DR. MARCO ANTONIO LEÓN GUTIÉRREZ**

JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI







**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **09/06/2017**

**DR. LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FRECUENCIA DE CANDIDOSIS INVASIVA EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS Y SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA DE LOS AISLADOS**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3601-134

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FRÉDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## DEDICATORIA

### **A Dios.**

*"Porque tú has sido mi refugio, y torre fuerte delante del enemigo" (Salmos 61:3)*

No hay secretos para ti, me conoces desde antes de nacer y me has visto crecer. Gracias por tu amor incondicional, por brindarme las experiencias necesarias para el cumplimiento de tu plan. Todas las cosas ayudan a bien.

### **A mis padres.**

*"Oye hijo mío, la instrucción de tu padre, y no menosprecies la dirección de tu madre; porque adorno de gracia serán a tu cabeza, y collares a tu cuello" (Proverbios 1:8,9)*

Por su apoyo desinteresado a lo largo de este camino, más allá de la simple obligación como progenitores. Cualquier frase no llenará el deseo de expresar mi amor por ustedes y el agradecimiento por la educación brindada en casa, valores que espero poder transmitir como testimonio de su ejemplo.

### **A Suleim Paredes Morales.**

*"Exhorta asimismo a los jóvenes a que sean prudentes; presentándote tú en todo como ejemplo de buenas obras; en la enseñanza mostrando integridad, seriedad, palabra sana e irreprochable" (Tito 2:6-8a)*

Gracias por tus consejos, demasiado sabios como para no ser tomados en cuenta. Gracias por permitirme formar parte de tu vida, por no dejarme sólo, por tu tolerancia y paciencia. Siempre estarás presente en mi corazón.

### **A mis amigos.**

**Jocelín Ponce, Karina Guzmán, Genaro Hernández, Itzel Aguilar, Itzel Pérez, Pablo Antonio Molina, Marco Antonio Morales, Irwin Yaoltzin Espino.**

*"En todo tiempo ama el amigo, y es como un hermano en tiempo de angustia" (Proverbios 17:17)*

Por permitirme compartir momentos inigualables a pesar de la distancia. Por su crítica constructiva, sin temor al reproche. Gracias por permitirme crecer con ustedes, algunos con más tiempo de conocernos que otros, pero todos valiosos.

## AGRADECIMIENTOS

**Compañeros residentes del Centro Médico Nacional La Raza**

**Rosario Sánchez, Fernando Javier Villalobos, Moisés Guzmán, Antonio Mendiola, Dennis Lizeth Santoyo, Hugo Enrique Valle.**

*“Mejores son dos que uno; porque tienen mejor paga por su trabajo. Porque si cayeren, el uno levantará a su compañero” (Eclesiastés 4:9, 10a)*

Muchas experiencias compartidas, con algunos desde el primer año de Medicina Interna. Gracias por no dejarme caer, por compartir su conocimiento y permitirme formar parte de su equipo. ¡Serán grandes especialistas! Sin dejar de lado a compañeros de residentes de mayor jerarquía de Medicina Interna y residentes de los distintos servicios que conforman la UMAE Hospital General y Hospital de Especialidades del CMN La Raza, el lugar que me brindó las bases de la práctica médica especializada y del que siempre me sentiré orgulloso de haber formado parte de sus filas.

**A mis profesores de posgrado.**

*“Escucha el consejo y acepta la corrección, para que seas sabio el resto de tus días” (Proverbios 19:20)*

**Dr. Marco Antonio León Gutiérrez y Dr. Humberto Gallegos Pérez**

Por permitirme formar parte de la Unidad de Cuidados Intensivos y por transmitirme la forma de abordar los casos complejos del paciente en estado crítico. Gracias por la oportunidad de crecimiento y por permitirme conocer parte de su trabajo y experiencia. Sin duda su labor como profesores va más allá de la enseñanza de la Medicina Crítica y se ve reflejado en la calidad de las generaciones egresadas de la Unidad.

**Dr. Luis Javier Méndez Tovar**

Por la oportunidad de formar parte de esta investigación, por su asesoría en este tema fascinante, por la paciencia, el tiempo invertido para revisar el escrito y de su apoyo del laboratorio a su cargo para el procesamiento de las muestras.

**Dra. Leonor Serrano Cuevas**

Gracias por su apoyo en el desarrollo de esta tesis, sin usted no hubiera sido posible la conclusión de este proyecto. Agradezco además su apoyo durante estos dos años y sus comentarios para mejorar mi desempeño.

**Dr. Saúl Hernández Silva, Dra. Rosa María Miranda Vega, Dr. Francisco Peña Hernández, Dr. Daniel Arellano Guevara, Dra. Daniela Martín del Campo Rodríguez, Dra. Rosa Isela Garnica de Reza.**

Todos excelentes médicos de base de los que me llevo lo mejor. Gracias por el tiempo invertido en mi formación como especialista. Todo valió la pena.

**A la Universidad Nacional Autónoma de México.**

Por recibirme en sus aulas desde el bachillerato en la Escuela Nacional Preparatoria y finalmente en la Facultad de Medicina, permitiéndome culminar en ella mi formación de pre y posgrado. Por todas las oportunidades brindadas para la conclusión de este proyecto de vida, gracias.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
ANTECEDENTES .....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN .....	13
HIPÓTESIS .....	14
OBJETIVOS .....	15
MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN .....	29
CONCLUSIONES .....	31
BIBLIOGRAFÍA .....	32



## **RESUMEN.**

**ANTECEDENTES.** La candidosis invasiva es la infección fúngica más común en los pacientes en estado crítico, sin embargo se desconoce la incidencia y el patrón de sensibilidad antifúngica de la UCI de estudio además de que se consideró emplear el método de lisis-centrifugación ante la posibilidad de falsos negativos con los hemocultivos convencionales.

**OBJETIVO GENERAL.** Determinar la incidencia de candidosis en los pacientes con diagnóstico de sepsis en la UCI de la UMAE HE CMN Siglo XXI, las especies que intervienen y la sensibilidad antifúngica de éstas.

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio prospectivo, transversal y descriptivo.

**DESARROLLO.** Se incluyeron a los pacientes que ingresaron a la UCI de estudio de los meses de mayo a julio de 2017 con el diagnóstico de sepsis, en todos ellos se realizó la toma de hemocultivos y determinación de hongos mediante método de lisis-centrifugación. La prevalencia se determinó mediante un análisis de frecuencias. Se empleó la prueba Chi Cuadrada y la prueba exacta de Fisher para las variables nominales y en la estadística analítica la T de Student para variables cuantitativas. Se analizó la asociación entre variables con la presencia de candidosis invasiva mediante la prueba de ANOVA con el programa SPSS 20.

**RESULTADOS.** En este estudio se demostró una incidencia de candidosis del 7%, discretamente mayor que el reportado en México y en el mundo. En comparación con otras poblaciones, en la de la UCI de estudio se reportó una mayor prevalencia de diabetes lo que puede explicar el mayor reporte de aislados. De los tres pacientes con aislamiento de hongo en sangre, el sitio primario de infección fue a nivel pulmonar en dos de ellos (66%) y uno (33%) abdominal. En cuanto a mortalidad asociada a candidemia se reportó del 33%. La mortalidad reportada en el mundo por candidosis es del 25 al 60% por lo que en ese aspecto los resultados de este estudio no difieren con ello.

**CONCLUSIONES.** La incidencia de candidosis en la población de estudio fue del 7%, ligeramente mayor que la reportada en el mundo y en México. Las infección por *Candida* sp, predominó por encima del desarrollo de otros géneros y especies. Ningún hemocultivo por el método sistematizado desarrolló hongos, lo que sugiere la utilidad del método de lisis-centrifugación como otro método de identificación con mayor sensibilidad en las micosis. En los aislamientos de tipo bacteriano predominó el desarrollo de microorganismos Gram negativos. Existe correlación estadísticamente significativa entre la gravedad del paciente a su ingreso determinada mediante escala de APACHE II y los días de estancia en UCI con el desarrollo de candidosis invasiva.

HOJA DE DATOS	
DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Paredes
Apellido materno	Morales
Nombre	Noé
Teléfono	(044) 55 30 09 73 27
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad en Medicina Crítica
Número de cuenta	3-0422145-5
Correo electrónico	nopamo910@gmail.com
DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno	Méndez
Apellido materno	Tovar
Nombre	Luis Javier
Adscripción	Unidad de Investigación en Dermatología y Micología Médica de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, CMN SXXI
Teléfono	56 27 69 00 extensión 21480
Correo electrónico	<a href="mailto:ljmt@unam.mx">ljmt@unam.mx</a>
DATOS DE LA TESIS	
Título	Frecuencia de candidosis invasiva en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y sensibilidad antifúngica de los aislados
Número de páginas	42
Año	2018
Número de registro	R-2017-3601-134

## ANTECEDENTES

Sepsis deriva del término griego σήφιζιη y alude al estado de descomposición de la carne, vegetales o materia orgánica en presencia de bacterias, registrado en los poemas de Homero y empleado por Hipócrates<sup>1</sup> para aludir la “peligrosa y odífera decadencia biológica originada en el colon y que descompone el cuerpo”<sup>2</sup>. El término ha evolucionado a través de los años con el conocimiento de la etiopatogenia de esta entidad nosológica hasta llegar al día de hoy.

De acuerdo con la última definición brindada por el consenso de expertos a nivel internacional, sepsis se entiende como la disfunción orgánica que amenaza la vida y que es debida a una respuesta propia del huésped ante un proceso infeccioso. El choque séptico es una etapa donde existe involucro de órganos vitales y se caracteriza por la aparición de anomalías circulatorias y metabólicas a nivel celular, manifestadas por la necesidad de inicio de fármacos vasopresores (para mantener una tensión arterial media de 65 mmHg o más) e incremento en los niveles de lactato (mayor de 2.0 mmol/l)<sup>3</sup>. A nivel mundial constituye un problema de salud pública, tanto en países desarrollados como en los que no lo son. En Estados Unidos, al inicio de la década del 2000, la tasa reportada de hospitalización (por cada 100,000 habitantes) fue de 221 a causa de sepsis y de 287 a causa de infarto agudo de miocardio (IAM) que, comparadas con las reportadas año 2008 en las que se informó una tasa de 377 para sepsis y 208 para IAM, la sepsis muestra un incremento del 31% en la última década como motivo de ingreso hospitalario e incluso han superado a las debidas a IAM. En otros países como en Inglaterra e Irlanda, la tasa de incidencia reportada es de 55 por cada 100,000 habitantes y se estima que a nivel mundial la incidencia es de 19 millones de casos al año de los cuales hasta el 20 al 40% de los casos que requieren tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) el proceso infeccioso primario fue adquirido fuera de un ambiente hospitalario. En cuanto al impacto económico de esta entidad, se estima un costo de 14,600 millones de dólares tan sólo en Estados Unidos durante el año 2008; en Europa se estima un costo por paciente de 25,000 euros durante su estancia hospitalaria. Se desconocen los costos relacionados con las secuelas de la sepsis<sup>4</sup>.

## **SEPSIS EN MÉXICO Y EN LA UCI DE ESTUDIO**

En nuestro país se disponen de pocos datos, sin embargo se ha reportado como motivo de ingreso a la UCI en un 27.3% de los pacientes hospitalizados en esta área, siendo el proceso infeccioso primario a nivel abdominal y pulmonar el de mayor frecuencia y el agente etiológico de tipo bacteriano en el 90% de los casos y el 10% restante debido a hongos<sup>5</sup>.

Del total de los pacientes que ingresaron en UCI del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el año 2016, se documentó un proceso infeccioso en el 35.6% de ellos en los diagnósticos de ingreso. De ellos, 99 pacientes cumplieron criterios de sepsis y 156 pacientes cumplieron criterios de choque séptico al momento de su ingreso de acuerdo con las nuevas definiciones internacionales propuestas (Sepsis-3). Trabajos anteriores en esta UCI han documentado la frecuencia de infecciones por bacterias y susceptibilidad de tratamiento antimicrobiano<sup>6</sup>, sin embargo se carece hasta el momento de un reporte de la incidencia de infecciones fúngicas en los pacientes con sepsis.

## **MICOSIS INVASIVA Y CANDIDOSIS INVASIVA**

El término micosis invasiva engloba a las infecciones fúngicas causadas por hongos levaduriformes, filamentosos o dimórficos, que se diseminan por vía hematológica y afectan diversos órganos<sup>7</sup>. Se clasifican en posibles, probables y probadas; estas últimas requieren la demostración de elementos fúngicos en los tejidos infectados mediante: análisis microscópico (histopatología, citopatología o examen directo), cultivo del agente etiológico o por pruebas inmunológicas de alta especificidad y sensibilidad. Las infecciones probables requieren que el hospedero presente uno o varios de los factores predisponentes asociados con mayor frecuencia (neutropenia, receptores de trasplantes, uso prolongado de corticosteroides u otras terapias inmunosupresoras e inmunodeficiencias hereditarias, datos clínicos sugestivos de infección micótica y evidencia micológica). Por último, se considera como infección posible a aquellos casos que cuenten con factores de riesgo del hospedero y evidencia clínica suficiente y consistente con micosis invasiva, aún sin evidencia micológica<sup>8</sup>.

Entre la gran variedad de microorganismos del Reino Fungi que pueden causar una micosis invasiva, se encuentran los del género *Candida* que de acuerdo a su reproducción sexual, pertenecen al Filo Ascomycota, Familia Cryptococcaceae y forman parte de la biota normal de la piel en los humanos,



tracto gastrointestinal y genitourinario. Macroscópicamente se caracterizan por formar colonias de color blanco a amarillo y microscópicamente por la producción de blastoconidias que pueden ser redondas o alargadas y se han descrito más de 200 especies.

La candidosis es una micosis causada por diversas especies de levadura del género *Candida*, su grado de afección a los tejidos determina las manifestaciones clínicas las cuales siguen una gama que va desde la afección localizada a piel y mucosas hasta la candidosis invasiva, esta última asociada con el deterioro de la función inmunológica del paciente.

La candidosis invasiva es la infección fúngica más común en los pacientes hospitalizados; este término incluye a la candidemia (infección del torrente sanguíneo por *Candida*) con sus respectivas manifestaciones a otros órganos y sistemas como endoftalmitis, tromboflebitis séptica, endocarditis, artritis, osteomielitis, meningitis, pielonefritis y candidosis hepatoesplénica y su manifestación como micosis profunda (peritoneal, esofágica, cistitis, infección de tracto respiratorio).

Un aspecto más a considerar es que las especies de *Candida* difieren considerablemente en virulencia, siendo *C. parapsilosis* y *C. krusei* menos virulentas que *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Esta variación se refleja en la baja mortalidad de los pacientes con candidemia de *C. parapsilosis* y en el hecho de que la infección por *C. krusei* es poco común, excepto en pacientes con inmunodeficiencia grave y exposición previa a un azol.

A pesar de su baja virulencia, *C. parapsilosis* puede prosperar en ciertos contextos clínicos debido a su capacidad para adherirse a dispositivos médicos y su propensión a colonizar la piel humana. El aislamiento de *C. dubliniensis* es particularmente común en pacientes infectados por el VIH. El espectro de manifestaciones clínicas por especie se describe a continuación<sup>9</sup>.

**Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la candidosis y agente etiológico**

Especie	Características clínicas comunes
<i>C. albicans</i>	Infecciones mucocutáneas: orofaríngea, esofagitis, vaginitis.  Infecciones profundas: pielonefritis, peritonitis  Infecciones hemaógenas: candidemia,

	meningitis, afección hepatoesplénica
<b><i>C. parapsilosis</i></b>	Candidemia, infecciones asociadas por el implante de dispositivos y relacionadas con soluciones contaminadas
<b><i>C. tropicalis</i></b>	Candidemia en pacientes inmunocomprometidos
<b><i>C. glabrata</i></b>	Candidemia, infecciones de tracto urinario
<b><i>C. krusei</i></b>	Candidemia, endoftalmítis

Tomado de: Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 (11): 685-702.

Se estima que mundialmente, la candidosis invasiva afecta a más de 250,000 personas cada año y origina la muerte en 50,000 de ellas. La tasa de incidencia se reporta de entre 2 y 14 casos por cada 100,000 pacientes hospitalizados en diferentes unidades de cuidados intensivos, siendo la cuarta causa de infección de torrente sanguíneo en esta población.

En cuanto a la distribución por especies, se ha descrito que la incidencia de infección por *C. albicans* ha disminuido como patógena dominante del género *Candida*, representando el día de hoy el 50% de los aislados. *C. glabrata* ha emergido como un patógeno importante en el norte de Europa, Estados Unidos y Canadá, mientras que *C. parapsilosis* es más prominente en el sur de Europa, Asia y América del Sur.<sup>10</sup> En México existen pocos registros, entre los que se encuentran el de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez CMN Siglo XXI en donde se documentaron 261 casos de candidosis de los cuales el 63% fueron causados por *C. albicans*, *C. tropicalis* en un 7.9%, *C. glabrata* en un 7.1%, *C. parapsilosis* en 3.9%, *C. krusei* en 2.4% y *C. famata* en 1.2%, *C. lusitaniae* y *C. humicola* dos casos cada una en un periodo de 21 años (1993-2013). En este mismo estudio se reportaron un total de 472 micosis invasivas documentadas mediante cultivo, el 55.3% lo constituyeron candidosis, el 17.4% mucormicosis, 12.7% criptococosis, 9.1% aspergilosis, 3.4% histoplasmosis, 0.9% coccidioidomicosis, 0.6% neumocistosis, un caso de scedosporiosis y dos casos de alternariosis. Los casos fueron reportados de todas las áreas de hospitalización del nosocomio, incluida la UCI<sup>8</sup>.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis sistémica se enuncian a continuación:

- Enfermedad crítica, en especial aquellas que demandan de larga estancia en UCI
- Cirugía abdominal, con especial riesgo en los pacientes con fuga anastomótica o laparotomías repetidas
- Pancreatitis aguda necrotizante
- Cáncer hematológico
- Trasplante de órganos sólidos
- Tumores de órganos sólidos
- Uso de antimicrobianos de amplio espectro
- Presencia de catéter venoso central
- Empleo de nutrición parenteral
- Hemodiálisis
- Uso de glucocorticoides o tratamiento para cáncer

De los anteriores, los que se han asociado con un incremento en el riesgo de infección son la presencia de angioacceso venoso central, cirugía abdominal, la nutrición parenteral y el empleo de antimicrobianos de amplio espectro. Y es con el conocimiento de estos factores de riesgo que se han descrito índices clínicos para determinar el riesgo de desarrollar candidiasis invasiva, como el *Candidascore*, con una sensibilidad del 77.6% y una especificidad del 66.2% para un punto de corte de 3 o más derivado de: colonización multifocal (1 punto), cirugía (1 punto), nutrición parenteral (1 punto) y sepsis grave (2 puntos)<sup>11</sup>.

## **ANTIMICÓTICOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE CANDIDOSIS**

### **Macrólidospolipénicos.**

A este grupo pertenece la Anfotericina B, un macrólidoheptaeno producido por el actinomiceto *Streptomyces nodosus*. Puede comportarse como fungistático o fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo y su concentración en el sitio de infección. La formulación convencional utiliza desoxicolato sódico y fosfato sódico como excipiente. Existe también asociada con lípidos (anfotericina B complejo

lipídico) y como un compuesto de fosfatidilcolina, colesterol y diestearoilfosfatidilglicerol y anfotericina B (anfotericinaliposomal), estas dos últimas con un mejor perfil de seguridad comparados con la formulación convencional en el que la nefrotoxicidad ha sido un impedimento para el empleo de dosis elevadas. Su mecanismo de acción es debido a la unión a la molécula de esterol de las células eucariotas mediante fuerzas de Van der Waals con la parte lipofílica del fármaco o mediante puentes de hidrógeno entre las regiones hidrofílicas del fármaco, con una mayor afinidad por el ergosterol de la pared celular de los hongos, originando defectos (poros) que originan una pérdida del equilibrio eléctrico de la membrana celular al permitir la permeabilidad de protones y cationes monovalentes. Su absorción oral es menor del 5%, por lo que se prefiere la vía intravenosa para su administración. Su absorción a lipoproteínas del plasma es elevada (90-95%). Alcanza altas concentraciones a nivel hepático, pulmonar, renal y esplénico, una concentración del 50% del plasmático a nivel pleural, sinovial, peritoneal y humor acuoso y del 2 al 4% a nivel meníngeo.

### **Derivados imidazólicos.**

Son fármacos fungiestáticos que contienen un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos. En función del número de nitrógenos que posee el anillo imidazólico se dividen en imidazoles (un nitrógeno) y triazoles (tres nitrógenos), como ejemplos del primer grupo se encuentra el miconazol y el ketoconazol y como ejemplo del segundo el fluconazol, el voriconazol y el itraconazol. Su mecanismo de acción es debido a inhibición de enzimas oxidativas asociadas al citocromo P450, bloqueando la conversión de lanosterol en ergosterol, produciendo una alteración en la permeabilidad de membrana e las células fúngicas. Debido a que la acción fungicida requiere de concentraciones muy elevadas, la terapéutica se centra en brindar dosis fungistáticas por un tiempo prolongado. Su biodisponibilidad es elevada por vía oral es elevada (más del 80% para el fluconazol, 70% para el itraconazol y 100% para el voriconazol). La unión del fluconazol a proteínas plasmáticas es casi nula por lo que la concentración en la mayoría de los tejidos es elevada, incluido el líquido cefalorraquídeo (LCR). El itraconazol alcanza concentraciones mínimas en LCR por su elevada unión a proteínas y con una elevada concentración en tejidos. El voriconazol alcanza una concentración en LCR equivalente al 50% de las plasmáticas<sup>12</sup>.



## Equinocandinas.

Se trata de lipopéptidossemisintéticos derivados de productos de la fermentación de los siguientes hongos: *Coleophomona empedri* (micafungina), *Aspergillus nidulans* (anidulafungina) y *Glarea lozoyensis* (caspofungina). Su sitio de acción es la inhibición no competitiva de la síntesis de D-glucano (mediante la inhibición de la  $\beta$ -(1,3) D-glucanosintetasa, componente principal de la pared celular del hongo y el cual le confiere una estructura rígida y la protege de cambios osmóticos. La ventaja de este mecanismo es que el D-glucano no se encuentra en las células de los mamíferos, por lo cual los efectos tóxicos son mínimos.

Por la farmacocinética de la caspofungina, su uso se limita al intravenoso, con una unión a proteínas del 97%. Se distribuye a todos los tejidos, con mínima penetración a LCR. La anidulafungina difiere de la caspofungina por su farmacocinética en la que no se involucra el metabolismo hepático, por lo que no requiere ajuste en insuficiencia hepática<sup>13</sup>.

En las dos últimas décadas, diversos autores han publicado cada vez con mayor frecuencia casos y casuísticas de resistencia a los antifúngicos. Algunos de los mecanismos implicados en este fenómeno incluyen<sup>14</sup>:

- Cambios conformacionales de la pared o membrana plasmática.
- Expresión de bombas de eflujo.
- Mutaciones de los objetivos antifúngicos.
- Activación de vías metabólicas alternas que incrementan la degradación de los antifúngicos.
- Secuestro de los antifúngicos en vacuolas.

En el siguiente cuadro se describe el patrón de sensibilidad reportado al momento de distintas especies de *Candida*.

**Cuadro 2. Patrón de sensibilidad de distintas especies de *Candida***

Especie	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Caspofungina	Flucitosina	Anfotericina B
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD-R	S-DD-R	S	S	S	S-I
<i>C. krusei</i>	R	S-DD-R	S	S	I-R	S-I
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S-R

S= sensible, DD= dependiente de dosis (elevadas), I= intermedio, R= resistente

Tomado de: Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanism and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002; 2 (2): 73-75.

De acuerdo con Sanglard<sup>14</sup>, se debe de realizar una distinción de la resistencia antifúngica y el fracaso de tratamiento clínico con un fármaco antifúngico. Se considera un fracaso en el tratamiento de un paciente cuando la infección persiste a pesar de tratamiento antifúngico, el cual es catalogado como una infección “clínicamente resistente” al agente terapéutico.

El fracaso en el tratamiento puede deberse a que el fármaco empleado no logra llegar en cantidad suficiente al sitio infectado o porque el sistema inmune del paciente no puede erradicar un hongo cuyo crecimiento es retardado por un agente fungistático o por otras razones que suceden in vivo. La situación opuesta, en la que un hongo infectante muestra resistencia a un agente in vitro pero el paciente responde clínicamente puede surgir porque la propia inmunidad del paciente puede erradicar o porque el fármaco en concentraciones inusualmente altas interactúa sinérgicamente con otras moléculas en el sitio de la infección.

Los pacientes atendidos en las UCI, debido a la gravedad de sus padecimientos y a los procedimientos terapéuticos a los que son sometidos, pueden presentar candidosis desde su ingreso, o bien, desarrollarla durante su estancia hospitalaria como fue demostrado por el Patólogo Clínico Emilio Esteban<sup>15</sup> en su tesis de recepcional, quien, por medio de estudios inmunológicos encontró títulos elevados de antígeno de *Candida* en todos los pacientes después de 16 días de internamiento, estos mismos pacientes fueron negativos al antígeno al momento de su ingreso. En ese mismo año, se publicó

un trabajo que demuestra que más de 30% de los pacientes con fiebre de causa desconocida (algunos de ellos internados en UCI), presentan alguna micosis invasiva y en ellos la candidosis fue la infección más frecuente.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Más de la tercera parte de ingresos a la UCI es debido a un proceso infeccioso, si bien la mayoría de las infecciones son bacterianas, se desconoce la incidencia de candidosis e incluso no se descarta la posibilidad de la subestimación de esta entidad ya que no se cuenta con cultivos óptimos para su reconocimiento y mucho menos la sensibilidad anti fúngica con los métodos convencionales de la unidad, por lo que para disminuir el número de cultivos falsos negativos se propuso el método de lisis-centrifugación y se formularon las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuáles es la incidencia de candidosis en la UCI? ¿Cuáles son las especies implicadas? ¿Cuál es el perfil de sensibilidad antifúngica de los aislados en los pacientes con el diagnóstico de sepsis en la UCI?



## JUSTIFICACIÓN

De forma rutinaria a todos los pacientes que ingresan a la UCI con el diagnóstico de sepsis (que constituyó el 35.6% de los ingresos del año 2016) o un probable proceso infeccioso se les realiza la toma hemocultivos a su ingreso. La mayoría de los reportes positivos están asociados a una infección bacteriana y en un bajo porcentaje (<5%) a una de origen fúngico. Sin embargo, en pacientes con sospecha clínica de micosis invasiva, con frecuencia tienen hemocultivos negativos, probablemente debido a que los sistemas automatizados de hemocultivos que se utilizan fueron diseñados para aislamiento bacteriano tanto en composición química como en tiempos de incubación y aún en condiciones de experimentación donde se procesan muestras de sangre contaminadas artificialmente para hongos, el aislamiento es negativo.

Es por ello que al momento no se cuentan con datos sobre la prevalencia real de las especies fúngicas en pacientes de la UCI con diagnóstico de sepsis, además de que se desconoce que otras especies de hongos que no se detectan por el método convencional puedan estar involucrados y en consecuencia, también se desconoce el perfil de susceptibilidad antimicótica de los mismos.

Aunque en muchas ocasiones los pacientes responden adecuadamente a los tratamientos antimicóticos empíricos prescritos con base a la clínica del paciente y directrices internacionales, determinar el agente etiológico es de suma importancia porque, además de establecer el perfil epidemiológico de las especies que afectan a nuestra población, hay agentes que tienen características especiales como: *Candida glabrata* que no forma pseudomicelios, *Candida akkrusei* que es intrínsecamente resistente al fluconazol, *Candida dubliniensis* que es casi indistinguible de *Candida albicans* y que puede desarrollar resistencia secundaria a los antimicóticos con mayor rapidez que otras especies del género.

La identificación de las especies más frecuentes de *Candida* y su sensibilidad antifúngica en la población de pacientes atendidos en la UCI permite la selección oportuna y específica de tratamiento empírico adecuado que a corto plazo se espera se asocie con una disminución en los días de estancia en UCI y mortalidad por proceso de sepsis.

## **HIPÓTESIS**

La incidencia de infección fúngica es similar a la reportada en el mundo, sin embargo, con una mayor resistencia a los antimicóticos considerando que en México no hay ninguna regulación para la prescripción de estos medicamentos en comparación con los antimicrobianos y que se administran con mucha frecuencia aún en pacientes sin diagnóstico fúngico comprobado e inclusive a dosis inferiores a las terapéuticas.

## OBJETIVOS

**Objetivo general.** Determinar la incidencia de la candidiasis en los pacientes con diagnóstico de sepsis en la UCI de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez CMN Siglo XXI, los agentes involucrados y el perfil de sensibilidad a los antifúngicos.

### **Objetivos particulares.**

1. Conocer la frecuencia de infección por hongos levaduriformes específicamente de las diferentes especies de *Candida*.
2. Reconocer la frecuencia de infecciones por otras especies de hongos
3. Identificar el patrón de susceptibilidad y resistencia de cada uno de los hongos aislados a los diferentes antifúngicos (fluconazol, voriconazol, anfotericina B, caspofungina).
4. Comparar el método de lisis-centrifugación con el método convencional que se utiliza para la detección de hongos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Marco poblacional.** Universo: Pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis o desarrollaron sepsis durante su estancia en la UCI.

### **Diseño muestral.**

- Tipo de muestreo: no aleatorio de casos consecutivos.
- Tipo de estudio: prospectivo, observacional, transversal y analítico
  - Tamaño de muestra: no probabilístico por cuota, se incluyeron a los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de sepsis o bien desarrollaron sepsis durante su estancia en la UCI de mayo a julio del 2017.

### **Criterios de inclusión, no inclusión y eliminación.**

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes que ingresaron a la UCI con el diagnóstico de sepsis, de cualquier edad y sexo.
  - Pacientes que durante su estancia en UCI desarrollaron sepsis
  - Aceptar la participación con firma de consentimiento informado
- Criterio de no inclusión: reingreso a la UCI por el mismo proceso infeccioso y que se incluyeron previamente
- Criterio de eliminación: retiro voluntario del paciente.

**Cuadro 3. Variables que intervienen en el estudio**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>
Sepsis	Respuesta inflamatoria sistémica más un foco infeccioso identificado o probable.	Presencia del foco infeccioso.	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Si / No
Método habitual de hemocultivos	Hemocultivo dado por el laboratorio de bacteriología.	Presencia de hongos	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Cultivo mediante lisis-centrifugación	Muestra sanguínea que llevara un proceso de siembra especial.	Presencia de hongos	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Patrón de resistencia	A través de métodos especiales se determinara si hay resistencia antifúngica.	Resistencia	Independiente	Cualitativa, nominal dicotómica.	Si/No
Tipo de resistencia	Resistencia a determinado antifúngico.	Resistencia	Independiente	Cualitativa nominal politómica	Fluconazol. Voriconazol Caspofungica Anfotericina B
Días de estancia en UCI	Días cama en UCI	Días	Dependiente o de desenlace	Cuantitativa discreta	Número entero
Días de estancia hospitalaria	Días cama en hospitalización	Días	Dependiente o de desenlace	Cuantitativa discreta	Número entero
Días de asistencia mecánica ventilatoria	Días ventilador	Días	Dependiente o de desenlace	Cuantitativa discreta	Número entero
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. Dentro de las primeras 24 horas de ingreso a UCI.	Escala de severidad dentro de las primeras 24 horas	Demográfica	Cuantitativa discreta	Número entero 0-71
Disfunción orgánica por escala de SOFA	Sequential organ failure assessment	Escala de severidad	Demográfica	Cuantitativa discreta	Número entero 0-24
Muerte	Abolición irreversible de las funciones vitales del organismo	Muerte corroborada por exploración física y electrocardiograma.	Dependiente o de desenlace	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

A todos los pacientes hospitalizados en la UCI con diagnóstico confirmado y/o sospecha de sepsis:

1) Se les registró en una base de datos y se llenó la hoja de captación de cada uno de ellos (ver anexo 2). Este procedimiento se realizó en la UCI.

2) Se realizó la toma de hemocultivo, mismo que se envió al Laboratorio Central del Hospital de Especialidades (HE) por parte del personal de la UCI. En el mismo tiempo, se tomó una muestra adicional de sangre de 8 ml en tubo con anticoagulante EDTA que fue entregado en el Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología al Dr. Méndez-Tovar, quien se encargó de realizar hemocultivo manual con la técnica de lisis-centrifugación y siembra del sedimento en medio de agar dextrosa Sabouraud simple y agar dextrosa, cicloheximida y cloranfenicol que ha demostrado mayor sensibilidad para aislamientos fúngicos que los hemocultivos automatizados.

3) En caso de obtener aislados fúngicos con la técnica de lisis-centrifugación, se procedió a la identificación morfológica, bioquímica y, en caso pertinente a través de técnicas moleculares.

4) Se determinó el perfil de sensibilidad antifúngico de los aislados.

5) Se establecieron las correlaciones pertinentes entre candidosis y las variables registradas del paciente.

### **Consideraciones del proceso de hemocultivos por el equipo automatizado**

a) Una vez que se inocularon los frascos de cultivo para detección de microorganismos aerobios y anaerobios de cada uno de los pacientes, éstos se incubaron en el sistema de detección microbiana automatizado.

b) El instrumento monitorizó y registró la reflectancia del frasco cada 10 minutos.

c) Una vez cargados, los frascos de cultivo se incubaron por un periodo de 7 días.

d) El software instalado en el sistema de detección microbiana clasificó los frascos de cultivo como positivos o negativos.

e) Se extrajeron los frascos positivos y se realizó frotis y subcultivo de los mismos

f) Se preparó una suspensión del subcultivo y se inoculó en una de cuatro tarjetas específicas para el tipo de microorganismo sospechado por las características macroscópicas de la colonia, a saber:

1. Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores
2. Cocos y bacilos no formadores de esporas Gram positivos
3. Levaduras y organismos levaduriformes
4. Bacilos formadores de esporas Gram positivos.

g) Se incubaron las tarjetas a una temperatura de 35.5 +/- 1.0 °C

h) El sistema monitorizó la transmisión de las longitudes de onda con el fin de interpretar reacciones de turbiedad o color de los productos metabólicos en las tarjetas cada 15 minutos.

#### **Consideraciones de la toma de proceso de hemocultivos con la técnica de lisis/centrifugación.**<sup>16</sup>

- a) A un tubo estéril con 5 ml de agua destilada, se le agregó 5 ml de sangre total con anticoagulante EDTA.
- b) Se agitó en vórtex durante 30 segundos y se dejó reposar el tubo durante 5 minutos.
- c) Se realizó centrifugación del contenido a 3500 rpm por 15 minutos.
- d) Se eliminó el sobrenadante.
- e) Se volvió a centrifugar el contenido a 3500 rpm por 15 minutos.
- f) Se eliminó el sobrenadante hasta dejar un volumen final de 1000 µL.
- g) Se inocularon 250 µL en cuatro tubos con tapón de rosca; dos con agar dextrosa Sabouraud, y dos con agar dextrosa Sabouraud adicionado con antibióticos.
- h) Un tubo de con ADS y uno con ADSA, se incuban a 25°C y los otros dos, se incuban a 37°C.
- i) Los cultivos se revisaron diariamente durante 4 semanas.
- j) Si existió desarrollo, se realizó: examen directo con azul de algodón; frotis teñidos con Gram y resiembra en medios adecuados dependiendo del microorganismo observado (MaConkey para Gram negativos; agar sangre para Gram positivos y agar dextrosa Sabouraud para cualquier tipo de hongo).

- k) Las bacterias se identificaron por medio de pruebas bioquímicas habituales en el equipo VITEK 2- Compact; los hongos se conservaron para estudios posteriores.

### **Conservación de microorganismos.**

- Levaduras: se inocularon masivamente en tubos conteniendo 2 ml de agar dextrosa Saboraud y 3 ml de agua bidestilada, los tubos se cerraron herméticamente hasta su uso para identificación y/o susceptibilidad.
- Hongos filamentosos: se realizaron resiembras cada 15 o 21 días dependiendo la velocidad de crecimiento.

### **Identificación de los agentes.**

a) Levaduras:

- a. Filamentación en suero.
- b. Auxanograma en equipo automatizado VITEK 2- Compact.
- c. Técnicas moleculares para los aislados no habituales.

b) Hongos filamentosos:

- a. Microcultivos.
- b. Estudio morfológico macro y microscópico.
- c. Pruebas fisiológicas.
- d. Técnicas moleculares para los agentes no identificables por los procedimientos anteriores.

### **Estudios de susceptibilidad.**

Se utilizó la técnica de microdilución en placa siguiendo la metodología de los documentos del Center for Diseases Control (CDC) M-27-A3 suppl S27-34 para hongos levaduriformes y el documento M-38-A2 para hongos filamentosos. De manera resumida se realizó de la siguiente manera:

1. Con cada aislado se preparó una suspensión con 106 ufc por ml.



2. Se prepararon soluciones de los antifúngicos a probar a las concentraciones adecuadas.
3. A cada fila se le agregaron 50  $\mu$ L de un antimicótico diferente en las concentraciones preparadas (la mayor concentración en la columna 1 y la menor en la columna 10, ver Figura 1).
4. Se agregaron 50  $\mu$ L de la suspensión del aislado a probar.
5. La columna 11 solo contuvo la suspensión del aislado a probar (control de viabilidad); la columna 12 contuvo los medios y los antimicóticos sin el aislado a probar (control de esterilidad).
6. Se incubó la placa a 37°C y se revisó diariamente el crecimiento. La interpretación de la placa siguiente fue:
  - a. El aislado se encontró viable.
  - b. El material empleado se encontró estéril.
  - c. El antifúngico colocado en la fila A, fue eficiente en todas las concentraciones probadas.
  - d. El antifúngico colocado en la fila B, no impidió el crecimiento del hongo en ninguna de las concentraciones probadas.
  - e. El antifúngico colocado en la fila C, impidió el desarrollo en las tres concentraciones más elevadas.
  - f. El antifúngico colocado en la fila F, impidió el desarrollo en las primeras 7 concentraciones probadas.

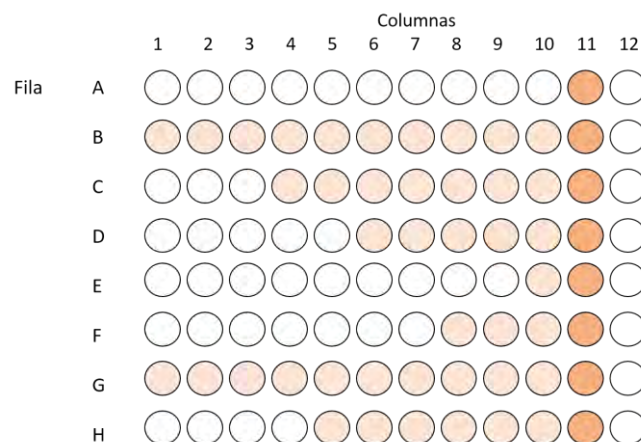


Figura 1. Técnica de microdilución en placa para sensibilidad antifúngica de los aislados

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

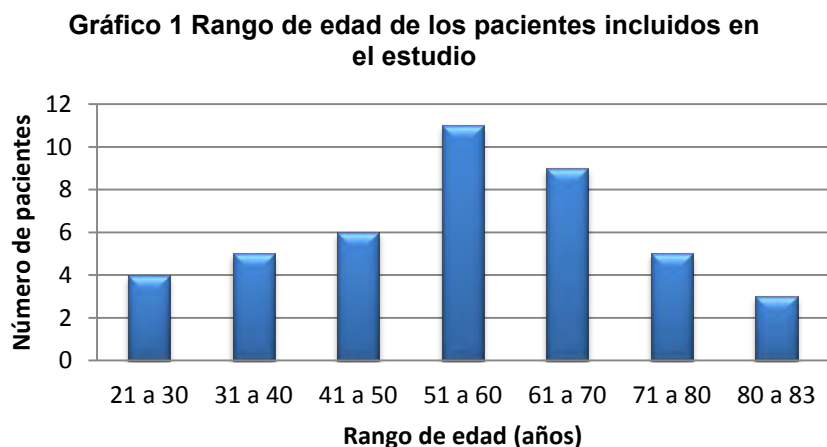
La prevalencia se determinó mediante un análisis de frecuencias. Se empleó la prueba Chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher para las variables nominales y en la estadística analítica la T de student para variables cuantitativas. Se analizó la asociación entre comorbilidades, exposición a fármacos, edad y género con la presencia de candidosis invasiva mediante la prueba de ANOVA con el programa SPSS 20.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud este trabajo es considerado una investigación con riesgo mínimo ya que se realizó con muestras de sangre que se obtuvieron de forma habitual para los pacientes y su toma no dependió de procedimientos invasivos. Se formuló un consentimiento informado con base en el artículo 22 del mismo Reglamento para hacer valer la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 2013, la Declaración de Ginebra y los Códigos y Normas nacionales internacionales vigentes en la investigación clínica. Esta investigación es congruente, además, con la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## RESULTADOS

Se estudiaron 43 pacientes, de ellos fueron 24 mujeres (56%). El rango de edad fue de 21 a 83 años, y la distribución de los mismos se encuentra en el gráfico 1, donde destaca el grupo de pacientes de la sexta década (26%), seguido por el de la séptima década de la vida (21%).



Sesenta por ciento de los pacientes fueron ingresados por neumonía, 8 casos (19%) por sepsis abdominal y 7 pacientes (16%) por infección de tracto urinario (Cuadro 4). La totalidad de los pacientes con el diagnóstico de neumonía requirió de asistencia mecánica ventilatoria para el tratamiento.

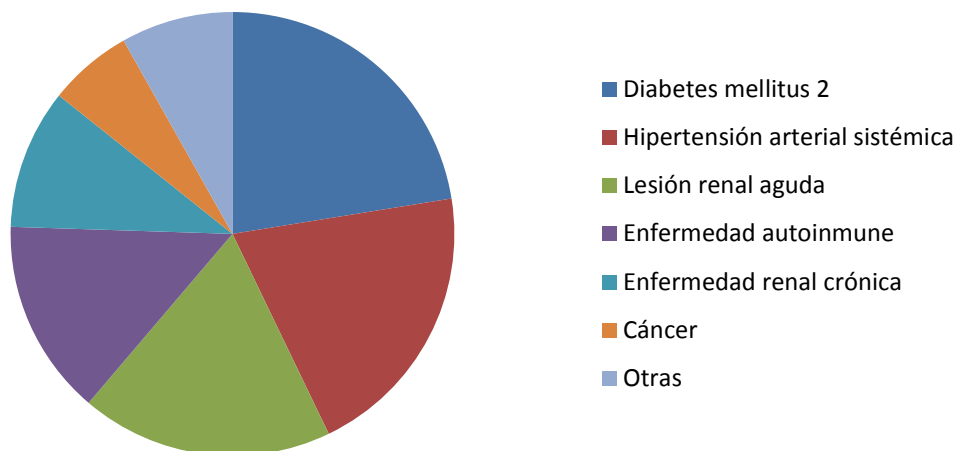
**Cuadro 4. Distribución de pacientes por sitio de infección primario**

Sitio de infección primario	Número de pacientes	Porcentaje
<b>Pulmonar</b>	26	60%
<b>Abdominal</b>	8	19%
<b>Urinario</b>	5	12%
<b>Sistema Nervioso Central</b>	3	7%
<b>Cardiovascular</b>	1	2%
<b>Total</b>	43	100%

En relación con tratamiento antimicótico, sólo dos pacientes con neumonía fueron tratados previamente con caspofungina y uno con fluconazol.

Las principales comorbilidades en los 43 casos fueron: diabetes mellitus tipo 2 (todos ellos controlados) en 11 pacientes (25.6%); 7 pacientes (16.2%) presentaron una enfermedad autoinmune al momento de su ingreso y existió enfermedad renal crónica en 5 pacientes de los cuales dos se encontraban en hemodiálisis ambulatoria (12%). Nueve pacientes desarrollaron lesión renal aguda secundaria al proceso infeccioso (21%). Gráfico 2.

**Gráfico 2. Comorbilidades en la población de estudio**



La principal ocupación de 23 mujeres fue la de labores en el hogar (96%), sólo un caso femenino tenía como ocupación secretaria; mientras que en los hombres, la principal actividad fue la de oficinistas (18 casos). Cuadro 5.

**Cuadro 5. Ocupación por sexo de la población de estudio**

Ocupación	Número	Porcentaje
<b>Hombres</b>		
Oficinistas	18	42%
Albañil	1	2%
<b>Mujeres</b>		
Ama de casa	23	54%
Secretaria	1	2%
<b>Total</b>	43	100%

De los 43 estudios, 40 pacientes eran originarios de la Ciudad México (93%), dos pacientes fueron enviados de la ciudad de Querétaro y uno más del Estado de Chiapas. En el Cuadro 8 se enuncian las variables pronóstico y bioquímicas y sus medianas.

Se realizó el análisis estadístico de Chi cuadrada realizado con el paquete SPSS 20 para establecer correlaciones entre candidosis y las siguientes variables: APACHE II, SOFA; días de estancia hospitalaria; concentración de procalcitonina y bandemia, etc, solo mostró una correlación directa con la

gravedad del paciente (APACHE II) donde se obtuvo un valor de  $p < 0.044$ ; el otro parámetro significativo fue los días de estancia hospitalaria en donde el valor de  $p < 0.03$ .

**Cuadro 6. Variables de escalas pronósticas y bioquímicas.**

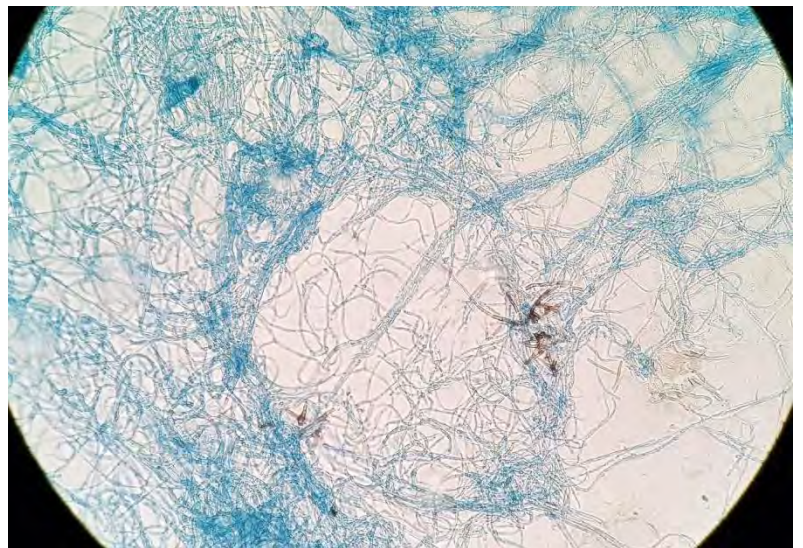
Variables	Medianas
APACHE II	<b>18 (13-22)</b>
SOFA	<b>8 (6-10)</b>
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	<b>13,000 ( 8,000 – 36,000)</b>
Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> )	<b>20,000 (12,250 – 30, 500)</b>
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> )	<b>1,000 (1,000 – 1,750)</b>
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	<b>189,000 (109,000-290,000)</b>
VPM (%)	<b>10.4 (8.5 – 11.5)</b>
Procalcitonina (mg/dl)	<b>1.19 ( 0.34 – 3.3)</b>
Bandas (%)	<b>8 (6- 14)</b>
Albumina (g/dl)	<b>2.5 ( 1.9 – 2.8)</b>
Globulina (g/dl)	<b>2.4 (1.9 – 3)</b>
Días de estancia	<b>3 (1-6)</b>

En relación a los aislados microbiológicos tanto por medio del hemocultivo automatizado y el método de lisis-centrifugación hubo cultivos positivos en 12 pacientes es decir 28%; de ellos, dos pacientes (17%) tuvieron más de un agente, un caso de *Staphylococcus epidermidis* y *Candida* sp; y otro con *Candida parapsilosis* y un hongo filamentoso septado en proceso de identificación (Figura 2). Nueve aislados fueron bacterianos y en tres pacientes se aislaron hongos.



Figura 2.Aspecto macroscópico de un hongo filamentoso lanoso con áreas pigmentadas.

Figura 3.Aspecto microscópico del cultivo donde se observan filamentos septados. Se observan características de hongo dematiaceo



De los 10 aislados bacterianos, dos fueron de los siguientes tres géneros: *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Escherichia* (Cuadro 6). En relación a los cuatro aislados fúngicos, tres fueron del género *Candida* y el cuarto es un hongo filamentosos (Cuadro 7).

**Cuadro 7. Aislados bacterianos y especie identificada**

Bacteria aislada	Número de aislados
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Escherichia Coli</i>	2
<i>Staphylococcus lentus</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Bacteria Gram positiva en proceso de identificación	1
<b>Total</b>	<b>9</b>

**Cuadro 8. Aislados fúngicos y especie identificada**

Bacteria aislada	Número de aislados
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Candida sp.</i>	2
Hongo filamentosos en proceso de identificación	1
<b>Total</b>	<b>4</b>

Uno de los pacientes con infección por *Candida sp.* falleció, se trató de una mujer de 83 años, con una estancia en la UCI de 12 días y que fue internada por perforación de tracto gastrointestinal. Los dos pacientes restantes, fueron dados de alta y curaron de la candidosis aún sin tratamiento antifúngico y resolvieron espontáneamente esta infección cuando sus condiciones generales mejoraron.

Los estudios de sensibilidad antifúngicos están en proceso de preparación y se tendrán resultados en 2 semanas más.



## DISCUSIÓN

En la población de estudio se documentó una incidencia de candidosis del 7%. Este resultado se puede comparar con otros reportes nacionales, entre el que destaca el realizado por el Dr. Chávez-García<sup>17</sup> quien documentó una incidencia de candidosis del 4.2% con un marco poblacional similar al de nuestra muestra (pacientes con el diagnóstico de sepsis hospitalizados en una UCI de la Ciudad de México, rango de edad de 18 a 77 años, media de 60 años), lo que traduce una mayor incidencia de candidosis en la UCI del HE CMNSXXI. En algunos países europeos se reporta una incidencia del 6%, más baja que la reportada en este estudio. La población de estudio del Dr. Chávez García mostró una menor prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes con aislamiento de *Candida* en comparación la población de este estudio (42% y 66%, respectivamente), lo que traduce que la población de la UCI del HE CMNSXXI se encuentra con mayor riesgo de inmunosupresión, lo que puede explicar la mayor incidencia de candidosis.

Las condiciones de tratamiento fueron similares (el 100% de los pacientes requirió de apoyo mecánico ventilatorio, se encontraban con profilaxis de úlceras por estrés con inhibidores de secreción de ácido gástrico y también contaban con dispositivos invasivos como catéter central y sonda transuretral). Ningún paciente en hemodiálisis la población en estudio desarrolló candidosis en comparación con lo reportado por el Dr. Chávez García en el que se documentó una incidencia del 16%.

De los tres pacientes con aislamiento de hongo en sangre, el sitio primario de infección fue a nivel pulmonar en dos de ellos (66%) y uno (33%) abdominal, datos que difieren con lo reportado a nivel internacional, ya que es más frecuente en pacientes con sepsis abdominal. En cuanto a mortalidad asociada a candidemia se reportó del 33% (un paciente por sepsis abdominal). La tasa de mortalidad de pacientes con sepsis en la UCI de estudio no asociada con un aislamiento fúngico correspondió al 30% (13 pacientes), lo que se tradujo en una mortalidad por ambos agentes del 32%, La mortalidad reportada en el mundo por candidosis es del 25 al 60% por lo que en ese aspecto los resultados de este estudio no difieren con ello.

La correlación entre candidosis y variables estudiadas, comprobó los resultados obtenidos por pruebas serológicas por Emilio Esteban, en relación a que los días de estancia incrementan el riesgo de desarrollar una candidosis intrahospitalaria, también se comprobó la importancia de la gravedad como causa de infección bacteriana y fúngica, es decir a mayor gravedad, mayor frecuencia de infección.

## CONCLUSIONES

1. La incidencia de candidosis en la población de estudio fue del 7%, ligeramente mayor que la reportada en el mundo y en México.
2. En las infecciones fúngicas *Candida* sp, predomina por encima del desarrollo de otros géneros y especies.
3. Ningún hemocultivo por el método sistematizado desarrolló hongos, lo que sugiere la utilidad del método de lisis-centrifugación como otro método de identificación con mayor sensibilidad en las micosis.
4. En los aislamientos de tipo bacteriano predominó el desarrollo de microorganismos Gram negativos.
5. Existe correlación estadísticamente significativa entre la gravedad del paciente a su ingreso determinada mediante escala de APACHE II y los días de estancia en UCI con el desarrollo de candidosis invasiva.

NOTA. Quedan pendientes las conclusiones en relación a la sensibilidad a antifúngicos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Geroulanos S, Donka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. Intensive Care Med 2006; 32 (12): 2077.
2. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. Crit Care Clin 2009; 25 (1): 83-101.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et. al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 801-810.
4. “Hoja de datos mundiales de la sepsis de la Global Sepsis Alliance” (en línea) [www.world-sepsis-day.org/?MET=SHOWCONTAINER&vCONTAINERID=1436](http://www.world-sepsis-day.org/?MET=SHOWCONTAINER&vCONTAINERID=1436) (Consultado el 04 de enero de 2017)
5. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. CirCiruj 2009; 77 (4): 301-308.
6. León-Gutiérrez MA, García Peniche C. Propuesta de tratamiento empírico inicial para las infecciones de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G. Centro Médico Nacional Siglo XXI. (En línea) [http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/RJMAF5PFRXDIS7JEDXUPYLM324DB2CPKNEJ7M2CP1NLPUTTPU1-35606?func=full-set-set&set\\_number=019106&set\\_entry=000001&format=999](http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/RJMAF5PFRXDIS7JEDXUPYLM324DB2CPKNEJ7M2CP1NLPUTTPU1-35606?func=full-set-set&set_number=019106&set_entry=000001&format=999) (Consultado el 10 de abril de 2017)
7. DePauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et. al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46 (12):1813-1821.

8. Méndez-Tovar LJ, Mejía-Mercado JA, Manzano-Gayosso P, et. al. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. Rev Med Inst Mex SeguroSoc 2016; 54 (5): 581-587.
9. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003; 3 (11): 685-702.
10. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. N. Engl J Med 2015; 373:1445-1456.
11. Garnacho-Moreno J, Díaz-Martín A, Ruis-Pérez de Paipón, et. al. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. EnfermInfeccMicrobiolClin 2012; 30 (6): 338-343.
12. Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. RevIberoam Mico 2006; 23: 39-49
13. Cortés JA, Russi JA. Equinocandinas. Rev Chil Infect 2011; 28 (6): 529-536.
14. Sanglard D, Odds FC. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanism and clinical consequences. LancetInfectDis 2002; 2 (2): 73-75.
15. Esteban-Cisneros E. Frecuencia de candidosisinvasiva en Unidades de CuidadosIntensivos del Centro MédicoNacionalSiglo XXI, IMSS 2012. Tesis de Especialización en PatologíaClínica. 2012, UNAM. México.
16. Méndez-Tovar LJ, Manzano-Gayosso P, Cumplido-Urbe C, Hernández-Hernández F, Ramos Hernández J, López-Martínez R. Micosisinvasivas en pacientes inmunodeprimidos con fiebre de origen desconocido. RevMedInstMexSeguro Soc. 2012; 50: 609-14.

17. Chávez GA, Cabrera RA, Marín RM, Villagómez OA. Incidencia y pronóstico de la candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos de terapia intensiva. Med Int Mex 2007; 23: 481-485

## ANEXOS

### ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017.

Le estamos invitando a participar en el estudio **“FRECUENCIA DE CANDIDOSIS INVASIVA Y SENSIBILIDAD FÚNGICA EN PACIENTES CON SEPSIS, DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS”** que se llevará a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mismo que fue registrado en el Comité Local de Investigación y Ética de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el número de registro: R-2017-3601-134.

La sepsis y el choque séptico son cuadros severos de un proceso infeccioso causado por microorganismos (bacterias y hongos) que invaden el cuerpo humano.

El propósito del estudio es conocer cuantas especies de hongos se encuentran en los pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico y saber que la medicamentos eliminan los hongos o detienen su crecimiento, todos los pacientes con sospecha de infección que ingresan a esta unidad se les toman cultivos de sangre para identificar el microorganismo y poder dar un tratamiento dirigido a dicho germen.

Su participación es completamente voluntaria, por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta la participación, se llevará a cabo la toma de una muestra de 20 ml de sangre que se tomará del catéter venoso central y otra muestra de 20 ml de uno de los brazos, En caso de que no se cuente con catéter central, se tomarán dos muestras, una de cada brazo, de 20 ml cada una. De los 60 ml, 42 ml se introducirán en frascos especiales con nutrientes para favorecer el crecimiento de bacterias y hongos y 8 ml de la muestra total serán enviados al Laboratorio de Investigación en Dermatología y Micología Médica de la UMAE Hospital de Especialidades

Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI donde se llevará a cabo la determinación dirigida a hongos.

Es probable que su familiar no reciba un beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados del estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la identificación de las diferentes especies de hongos que afectan a los pacientes en estado crítico.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, de la misma manera, usted conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (nombre, teléfono y dirección), al igual que sus respuestas a los cuestionarios, los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas de su participación o alguna inquietud sobre el estudio puede contactar al Dr. Méndez Tovar, en un horario de 08:00 a 16:00 horas, al teléfono 56 27 68 00 extensión 21480, localizado en la Unidad de Investigación en Dermatología y Micología Médica de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, Ciudad de México o a la Dra. Leonor Serrano Cuevas, Dr. Marco Antonio León Gutiérrez o al Dr. Noé Paredes Morales en un horario de 08:00 a 16:00 horas al teléfono 56 27 68 00 extensión 21688, localizados en la Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, Ciudad de México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la Coordinación Nacional de Investigación en Salud (CNIS) del IMSS con domicilio en Avenida Cuauhtémoc 330, cuarto piso, bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, Ciudad de México, C.P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx).



**Declaración de consentimiento del participante o familiar**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas me han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en la participación de mi familiar en la investigación que se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información escrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado (C.I.)

\_\_\_\_\_  
Firma del encargado de obtener el C.I.

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este consentimiento informado en mi presencia, de forma voluntaria

\_\_\_\_\_  
Nombre del primer testigo

\_\_\_\_\_  
Parentesco con el participante

\_\_\_\_\_  
Firma del primer testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del segundo testigo

\_\_\_\_\_  
Parentesco con el participante

\_\_\_\_\_  
Firma del segundo testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA  
GUTIERREZ”  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
INCIDENCIA DE MICOSIS SISTÉMICAS EN LA UCI CMNSXI**

**FOLIO DE PARTICIPANTE:** \_\_\_\_\_

**I. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
 N.S.S.: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Ocupación: \_\_\_\_\_ Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

**II. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE A LA TOMA DE LA MUESTRA:**

Criterios de sepsis SI ( ) NO ( )  
 Criterios de choque séptico SI ( ) NO ( )  
 APACHE II score \_\_\_\_\_ SOFA score: \_\_\_\_\_  
 Cuenta de leucocitos \_\_\_\_\_, neutrófilos \_\_\_\_\_ linfocitos \_\_\_\_\_, eosinófilos \_\_\_\_\_  
 Procalcitonina \_\_\_\_\_, Bandas \_\_\_\_\_, Albúmina \_\_\_\_\_, HbA1c \_\_\_\_\_  
 Plaquetas \_\_\_\_\_, Volumen plaquetario medio \_\_\_\_\_, PCR \_\_\_\_\_, VSG \_\_\_\_\_  
 Sitio de proceso infeccioso primario: Pulmonar ( ), Urinario ( ), Tejidos blandos ( ), Abdominal ( ), SNC ( ),  
 Cardiovascular ( )

**III. TOMA DE LA MUESTRA**

Días de estancia en UCI: \_\_\_\_\_ Fecha de toma: \_\_\_\_\_ Folio de hemocultivo  
 \_\_\_\_\_

**IV. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO Y/O ANTIMICÓTICO RECIBIDO:**

Antimicrobiano / Antimicótico	Dosis	Días

**V. COMORBILIDADES:**

Comorbilidad	Presente	Ausente
Diabetes Mellitus		
Enfermedad renal crónica		
Lesión renal aguda		
Tratamiento con inmunosupresores		
Enfermedades autoinmunes		
VIH		
Inmunodeficiencia primaria		
Cáncer		
Otra (especificar )		

**VI. DESARROLLO DE HEMOCULTIVO:**

<b>Método convencional</b>		<b>Método de lisis-centrifugación</b>	
<b>Hongo (s) desarrollados</b>	<b>Sensibilidad antifúngica</b>	<b>Hongo (s) desarrollados</b>	<b>Sensibilidad antifúngica</b>
	Itraconazol (S) (I) (R) Voriconazol (S) (I) (R) Fluconazol (S) (I) (R) Anfotericina B (S) (I) (R) Caspofungina (S) (I) (R)		Itraconazol (S) (I) (R) Voriconazol (S) (I) (R) Fluconazol (S) (I) (R) Anfotericina B (S) (I) (R) Caspofungina (S) (I) (R)

### ANEXO 3. CUADRO DE ABREVIATURAS

CI	Consentimiento informado
CDC	Center of diseases control
DD	Sensibilidad dependiente de dosis
EDTA	Ácido etilendiaminotertracético
HE	Hospital de Especialidades CMN SXXI
I	Sensibilidad intermedia a antifúngico
IAM	Infarto agudo de miocardio
ml	Mililitro
μl	Microlitro
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol/l	Milimol por litro
R	Resistente a antifúngico
rpm	Revoluciones por minuto
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

## ANEXO 4. REFERENCIA DE FIGURAS, CUADROS Y GRÁFICOS

	<b>Página</b>
<b>CUADROS</b>	
Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la candidosis y agente etiológico.	5
Cuadro 2. Patrón de sensibilidad de distintas especies de <i>Candida</i> .	10
Cuadro 3. Variables que intervienen en el estudio.	15
Cuadro 4. Distribución de pacientes por sitio de infección primaria	24
Cuadro 5. Ocupación por sexo de la población de estudio	25
Cuadro 6. Valores de escalas pronósticas y bioquímicas	25
Cuadro 7. Aislados bacterianos y especies identificados.	28
Cuadro 8. Aislados fúngicos y especies identificados.	28
<b>FIGURAS</b>	
Figura 1. Técnica de microdilución para determinar sensibilidad a los antifúngicos de los aislados	21
Figura 2. Aspecto macroscópico de un hongo filamentoso	26
Figura 3. Aspecto microscópico de cultivo donde se observan filamentos septados	26
<b>GRÁFICOS</b>	
Gráfico 1. Rango de edad de los pacientes incluidos en el estudio.	24
Gráfico 2. Comorbilidades en la población de estudio	25