



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Candidemias en pacientes hospitalizados en la UMAE
HE CMN Siglo XXI**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA
P R E S E N T A :
JUAN OMAR CRUZ CANO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020



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.

Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil
Profesor titular del curso de Infectología Adultos

Dr. Juan Carlos Anda Garay
Medicina Interna
Jefe de servicio de Medicina Interna



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 01 de agosto de 2019

Dra. suria elizabeth loza jallil

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Candidemias en pacientes hospitalizados en la UMAE HE CMN SXXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-228

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

COFEPRIS

IMSS
SEGURIDAD SOCIAL Y SALUD

Índice

Resumen	6
Introducción	8
Justificación	14
Planteamiento del problema	14
Objetivos	15
Hipótesis	15
Material y métodos	16
Aspectos éticos	22
Resultados	23
Discusión	32
Conclusión	33
Referencias	34
Anexo	35

Datos del alumno	
Apellido paterno	Cruz
Apellido materno	Cano
Nombre	Juan Omar
Teléfono	58782841
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Infectología
Número de cuenta	303786199
Datos del asesor	
Apellido paterno	Loza
Apellido materno	Jalil
Nombre	Suria Elizabeth
Teléfono	56276900
Correo electrónico	suria_loza@yahoo.com
Datos de la tesis	
Título	Candidemias en pacientes hospitalizados en la UMAE HE CMN SXXI
No. páginas	
Año	2020
No. de registro	R-2019-3601-228

Resumen

Título: Candidemias en pacientes hospitalizados en la UMAE HE CMN SXXI.

Antecedentes: Las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* se han catalogado dentro del grupo de Infecciones Fúngicas Invasivas Sistémicas (IFIS). Se reconoce una incidencia mayor de *Candida albicans* con un incremento cada vez mayor de Candidas no albicans. Esta infección fúngica es mas frecuente en usuarios de los servicios de salud con alteración de la inmunidad innata o humoral; ya sea de forma congénita, adquirida o iatrógena. Las nuevas terapias farmacológicas, los nuevos procedimientos diagnóstico-terapéutico, el trasplante de células hematopoyéticas y/o de órgano sólido y los antimicrobianos de amplio espectro son reconocidos como factores de riesgo para IFIS.

Objetivo general: Determinar los factores de riesgo, tratamiento otorgado y desenlace clínico en infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* en usuarios de los servicios de salud de la UMAE HE CMN SXXI en el periodo comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2016.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal, observacional. Lugar: Usuarios de los servicios de salud de la UMAE HE CMN SXXI en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016 con expediente clínico.

Procedimientos: Se colectarán e identificarán los resultados de hemocultivos centrales y periféricos positivos para *Candida spp.* de los registros del sistema de aislamiento e identificación del laboratorio de microbiología la UMAE HE CMN SXXI en el periodo comprendido enero de 2013 a diciembre de 2016.

Análisis estadístico: Se realizó una estadística descriptiva para cada variable; obteniéndose la distribución de frecuencias; en el caso de variables cuantitativas se calculó también parámetros característicos: media, mediana, desviación típica, máximo y mínimo.

Resultados: Durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016 se presentaron 58 aislamientos de *Candida spp.*; los cuales correspondieron a 52 pacientes. 28 pacientes de sexo masculino y 24 pacientes de sexo femenino. La incidencia de casos fue de 2.2 casos por cada 100 egresos en un año. La edad de los pacientes se encuentra entre 38 y 82 años; con una media de 60 +/- 7.5 años. El uso de antimicrobianos de amplio espectro asociados o previos al aislamiento de *Candida spp.* se corroboró en el 100% de los pacientes; siendo los más utilizados los carbapenémicos en 42 pacientes (80%) y posteriormente la combinación de agentes beta lactámicos en 8 pacientes (15.3%). El uso de antimicóticos tipo azoles se observó en 22 pacientes (42%).

Conclusiones: La asociación de infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* se relaciona con el procedimiento hospitalario realizado, la estancia hospitalaria, necesidad de cuidados intensivos e importantemente el uso de antimicrobianos de amplio espectro y azoles de primera generación.

Introducción

Las manifestaciones clínicas de las infecciones por *Candida spp.* abarcan un espectro amplio desde infecciones mucocutáneas superficiales hasta infecciones con diseminación sistémica y falla orgánica múltiple. *Candida* es considerada parte de la biota normal del ser humano en la piel, tracto gastrointestinal y genitourinario. El sistema inmunológico juega un papel importante en la respuesta del hospedero contra *Candida spp.* Los cuadros considerados como benignos se caracterizan por sobre crecimiento en las mucosas y resulta en el cambio de la microbiota. En pacientes con neutropenia o en pacientes críticamente enfermos; la diseminación e invasión visceral ocurren al ingresar al torrente sanguíneo. Por último, las infecciones localizadas como pielonefritis, endocarditis, meningitis o coriorretinitis se asocian a dispositivos invasivos con posterior diseminación hematógena. Las infecciones invasivas por *Candida spp.* son frecuentemente asociadas a candidemia; la cual ocurre principalmente en pacientes con inmunosupresión. Los tres grupos de riesgo mayores son los pacientes con malignidad hematológica, receptores de trasplante de células hematopoyéticas u órgano sólido y aquellos que reciben quimioterapia por otras neoplasias.

El número mayor de pacientes con candidemia dentro de las instalaciones hospitalarias se relaciona con las unidades quirúrgicas, unidades de cuidados intensivos, unidades de trauma o quemados.

Algunos otros factores de riesgo conocidos son:

- a) Acceso venoso central
- b) Nutrición parenteral total
- c) Antibióticos de amplio espectro
- d) Puntajes elevados en la escala de APACHE
- e) Lesión renal aguda que amerita tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis
- f) Cirugía previa; particularmente cirugía abdominal
- g) Perforaciones del tracto gastrointestinal o fístulas enterales

Marco teórico

Epidemiología y factores de riesgo

Las especies de *Cándida* son responsables de la mayoría de las infecciones fúngicas en el ser humano. Se ha notado un incremento en la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas sistémicas (IFIS) por *Cándida spp.* como infecciones asociadas a atención en salud (IAAS), siendo el 4º patógeno aislado en hemocultivos en los Estados Unidos de América ^(1,2,4). El espectro de las IFIS incluye: infección del torrente sanguíneo, candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y afección a órganos profundos ^(3,5).

Epidemiología Nacional

En México se han reportado tasas de infecciones nosocomiales que fluctúan de 1.3 hasta 19.5 por cada 100 egresos. En los últimos 10 años se ha observado una transformación epidemiológica con incremento de las IFIS por *Cándida spp.* debido al número mayor de pacientes susceptibles: neoplasias, quimioterapia, trasplante, inmunosupresión farmacológica, procedimientos diagnóstico-terapéuticos invasivos e infección por VIH, quemaduras, estancia en unidades de cuidados intensivos, uso de terapia sustitutiva de la función renal, intervención quirúrgica abdominal, procedimientos diagnósticos gastrointestinales ^(3,7,9,10,11,12). *Candida albicans* representaba la mayoría de las infecciones; sin embargo las especies de *Candida* no *albicans* que pueden ser resistentes a los fármacos antimicóticos habituales son frecuentemente aisladas ^(9,12,14).

Agente

Cándida es una levadura unicelular que se reproduce por gemación y forma parte de la microbiota humana del aparato digestivo y superficies mucocutáneas^(1,4). Son células pequeñas de 4-6 micras, de pared delgada, ovoides que se reproducen por gemación. *Cándida spp.* forma pseudohifas, hifas y levaduras. A 37º centígrados producen colonias blandas de color cremoso. Se conocen más de 150

especies de *Candida*, siendo catalogadas 17 como colonizadores habituales en el ser humano ^(10,14). Las pruebas de fermentación de carbohidratos ayudan a confirmar y diferenciar la presencia de diferentes especies diferentes a *Candida albicans* como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata* entre otras ^(3,5,7,8).

Infección del torrente sanguíneo – Candidemia

El término infección del torrente sanguíneo por *Candida spp.* o “candidemia” se refiere al aislamiento de *Candida spp.* en uno o más hemocultivos; lo cual ocurre entre 50% y 70% de los pacientes^(1,3,6,8,11). El aislamiento de *Candida spp.* del torrente sanguíneo debe de ser considerado una urgencia por las complicaciones posteriores y la instauración de un tratamiento antimicótico eficaz y adecuado ^(4,6,9). Las tres vías principales de diseminación posterior a la colonización son la ruptura de la barrera gastrointestinal, la presencia de dispositivos intravasculares asociados o no a la nutrición parenteral total y la infección fúngica localizada. El estándar de oro para el diagnóstico de IFIS por *Candida* diferente al torrente sanguíneo es el aislamiento de sitio estéril o la demostración del agente en biopsia de tejidos ^(2,5,11,13).

Factores de riesgo para infección por *Candida* no *albicans*

El principal factor estudiado es el uso generalizado de fármacos antimicóticos y selección de *Candida spp.* resistentes intrínsecamente o que desarrollan resistencia durante el tratamiento ^(1,3,6,7,8,9). Ejemplos de este uso son los pacientes en esquemas de quimioterapia por neoplasia hematológica, pacientes con trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas e inmunosupresión adquirida o innata ^(4,6,7). Recientemente se ha asociado el uso de antibacterianos de amplio espectro como probable fuerza de selección a la microbiota humana; asociados con el uso de antimicóticos temporalmente. Fármacos como el metronidazol en combinación con fluconazol ha mostrado incremento en la infección por *Candida glabrata*; sin embargo se desconoce hasta el momento el

mecanismo y relación específica. Piperacilina/tazobactam y vancomicina se ha relacionado con incremento en la determinación de *Candida krusei* ^(2,6,9,10).

Diagnóstico

Cuadro clínico

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha; pudiendo fluctuar desde síntomas inespecíficos, fiebre sin mejoría o remisión con el uso de antimicrobianos de amplio espectro hasta estudios de imagen sugerentes de afección por *Candida spp.* choque séptico y muerte ^(4,7,9). Dada la elevada tasa de mortalidad y morbilidad; el reconocimiento temprano y tratamiento empírico dirigido se traduce en beneficios directos para los usuarios de servicios de salud. Existen escalas para poder establecer el riesgo de infección por *Candida spp.* siendo de una de las mas utilizadas el Candida Score; donde se determinar variables como la colonización por *Candida spp.*, intervención quirúrgica o estancia en unidad de cuidados intensivos, sepsis o choque séptico y/o la administración de nutrición parenteral total ^(1,3,4,5,9,12).

Diagnóstico microbiológico

En el caso de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a *Candida spp.* los métodos para su aislamiento son limitados. Para los hemocultivos solo el 50% pueden ser positivos en el caso de candidemia; sin olvidar el tiempo necesario para su correcta identificación y determinación de perfil de susceptibilidad ^(2,7,12). El uso de la tecnología de espectrometría de masas (MALDITOF) ha disminuido el tiempo de identificación en algunas especies de *Candida*, con el inconveniente de necesitar una biblioteca actualizada, necesidad de perfil de susceptibilidad y acceso limitado a la mayoría de los centros hospitalarios ^(2,7,10,14).

Diagnóstico molecular

Se ha determinado la utilidad de algunos biomarcadores como el manano, antimanano y 1,3 β -D-glucano; además de estudios de amplificación de ácidos nucleicos ^(2,5,8,10). El manano y antimanano han sido poco útiles en la práctica por su elevado costo, uso en campo de investigación y los valores de sensibilidad y especificidad no concordantes entre los estudios que los han utilizado. Su mayor uso se ha realizado en pacientes con presencia de neoplasia hematológica previo o posterior al uso de agentes quimioterapéuticos ^(4,12). El 1,3 β -D-glucano se ha recomendado en pacientes con sospecha de IFIS y con riesgo elevado asociado a neoplasia hematológica. Se ha referido una especificidad del 77% y una sensibilidad del 83%. De nuevo el costo elevado y el acceso limitado suponen un obstáculo para su implementación habitual; además de contar con reacciones falsas positivas al coexistir con bacteriemia y reacción cruzada con productos con glucano como membranas de hemodiálisis y uso de coloides como albúmina ^(4,7,10). Por último las pruebas de biología molecular como la amplificación de ácidos nucleicos o PCR incrementa la especificidad y sensibilidad; con porcentajes de rendimiento diagnóstico del 80% y 70% ^(2,5,11).

Tratamiento empírico

Al contar con datos clínicos, de laboratorio y/o moleculares sugerentes de infección por *Candida spp.*, el tratamiento empírico conociendo la microbiología de hospitalaria y factores asociados no debe demorarse hasta contar con la determinación de especie ni perfil de susceptibilidad ^(1,3,5,7,9). Un factor a considerar en los pacientes con malignidad hematológica previo y posterior a quimioterapia es la administración de fluconazol; lo cual favorece el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans* y obliga a descartar presencia de otros tipos de hongos como *Aspergillus* ^(3,7,10,12).

Tratamiento dirigido

Dependiendo del cuadro clínico y factores asociados como uso de azoles previos; y en pacientes con críticamente enfermos las equinocandinas son los fármacos de primera elección (4,6,9,11,12,14). Al compararse con fluconazol, la tasa de respuesta global y mortalidad fueron mejores en el grupo de equinocandinas. Otro fármaco alternativo al uso de las equinocandinas es la anfotericina B; sin embargo el elevado costo, toxicidad, efectos adversos y dificultad para el acceso limitan su uso como fármaco de primera elección (4,7,12,14).

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes se relacionan con el sitio de origen de la infección por *Candida spp.* y el retraso en el tratamiento empírico; siendo los abscesos a distancia con apariciones diversas como en piel, tejidos blandos, bazo, hígado, riñón, pulmón, sistema nervioso central y trombosis por émbolos sépticos (4,6,11,13). En pacientes con antecedente de acceso venoso central se agregan meningitis, peritonitis, tromboflebitis y coriorretinitis. De esta última la incidencia reportada varía e 9% hasta 45% en series de Europa, Estados Unidos de América y América Latina. La vía de diseminación es hematológica y se caracteriza por síntoma como visión borrosa, dolor ocular, fotofobia y eyección conjuntival (3,6,9,10,13).

Justificación

El estudio de las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* en la UMAE HE CMN SXXI se ha realizado desde diciembre de 2010 hasta diciembre de 2012; siendo este un periodo de tiempo corto, ameritando una continuidad en el estudio y determinación en prevalencia, factores de riesgo y tratamiento otorgado tanto para planear estrategias de prevención, conocimiento de microbiología y determinar la necesidad de fármacos específicos para terapéutica. La UMAE HE CMN SXXI es un centro de referencia Nacional con capacidad resolutive de casos y patologías de alta complejidad; siendo necesaria la caracterización y determinación de los servicios con mayor riesgo y que se beneficiarán de estrategias tempranas de diagnóstico y manejo empírico y/o dirigido.

Planteamiento del problema

Al tratarse de un hospital de tercer nivel de atención; la complejidad, número de pacientes y acceso a técnicas y procedimientos diagnóstico-terapéuticos ofertados se correlacionan proporcionalmente con el riesgo de presentar infecciones asociadas a la atención en salud, tales como las infecciones por *Candida spp.* Se han determinado factores de riesgo establecidos y escalas predictores de riesgo que han sido utilizadas en la UMAE HE CMN SXXI.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia, factores de riesgo asociados y tratamiento establecido infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* en la UMAE HE CMN SXXI XXI en el período de tiempo de enero de 2013 a diciembre de 2016?

Objetivos

General: Determinar los factores de riesgo, tratamiento otorgado y desenlace clínico en infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* en usuarios de los servicios de salud la UMAE HE CMN SXXI en el periodo comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2016

Secundarios:

1. Determinar la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.*
2. Asociación de factores de riesgo con servicios y temporalidad.
3. Conocimiento del perfil de susceptibilidad e implementación de una terapia empírica dirigida basada en los aislamientos y susceptibilidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Hipótesis nula

- La incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* en la UMAE HE CMN SXXI es menor comparada con otros hospitales de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Hipótesis alterna

- La incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* en la UMAE HE CMN SXXI es mayor comparada con otros hospitales de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Los factores de riesgo asociados a las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.* son totalmente diferentes a los reportados en la literatura nacional e internacional.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo en un hospital de tercer nivel de atención.

Universo de trabajo

Registro de aislamientos positivos en hemocultivo central y periférico de *Candida spp.* en usuarios de los servicios de salud de la UMAE HE CMN SXXI

Ámbito geográfico

Usuarios de servicios de salud con estancia previa en la UMAE HE CMN SXXI en el periodo comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2016

Límites en el tiempo

Identificación de los hemocultivos con el paciente basado en los registros del sistema de aislamiento del laboratorio de microbiología la UMAE HE CMN SXXI en el periodo comprendido enero de 2013 a diciembre de 2016.

Tipo y diseño del estudio

Tipo de estudio: Clínico

Diseño del estudio: Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo

Criterios de inclusión

- Usuarios de servicio de salud en la UMAE HE CMN SXXI en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016
- Ambos géneros

- Mayores de 16 años
- Contar con al menos un hemocultivo central o periférico con desarrollo para *Candida spp.*
- Expediente clínico completo y en existencia física

Criterios de exclusión

- Información incompleta del registro de aislamientos de microbiología de la UMAE HE CMN Siglo XXI
- Ausencia de expediente clínico completo

Variables Independientes			
Variable	Definición	Tipo	Escala
Edad	Tiempo desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Ordinal
Sexo	Género genotípico	Cualitativa	Nominal
Estancia intrahospitalaria	Días totales hasta el egreso	Cuantitativa discreta	Ordinal
Neoplasia hematológica	Presencia de leucemia, mieloma o linfoma	Cualitativa	Nominal
Neoplasia sólida	Diagnóstico histopatológico de cáncer	Cualitativa	Nominal
Enfermedad autoinmune	Diagnóstico lupus, artritis reumatoide, esclerosis sistémica	Cualitativa	Nominal
Transplante órgano sólido	Transplante de órgano sólido	Cualitativa	Nominal
Transplante células hematopoyéticas	Transplante de células hematopoyéticas	Cualitativa	Nominal
Diabetes	Diagnóstico de diabetes según NOM	Cualitativa	Nominal

Cirrosis hepática	Diagnóstico clínico cirrosis	Cualitativa	Nominal
Insuficiencia hepática	Diagnóstico de insuficiencia hepática	Cualitativa	Nominal
Enfermedad renal crónica	Diagnóstico de enfermedad renal crónica	Cualitativa	Nominal
Hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico de hipertensión según NOM	Cualitativa	Nominal
Insuficiencia cardiaca	Diagnóstico de insuficiencia cardiaca izquierda	Cualitativa	Nominal
Cardiopatía isquémica	Diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca	Cualitativa	Nominal
Enfermedad arterial periférica	Diagnóstico de insuficiencia arterial periférica	Cualitativa	Nominal
Pancreatitis	Inflamación pancreática	Cualitativa	Nominal
Perforación intestinal	Ruptura abdominal de víscera hueca	Cualitativa	Nominal
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Neumopatía crónica obstructiva	Cualitativa	Nominal
Uso de esteroides	Uso de fármacos glucocorticoides	Cualitativa	Nominal
Infección por VIH	Elisa 4º generación reactivo	Cualitativa	Nominal
Contedo CD4 <200	Determinación de subpoblaciones de linfocitos	Cualitativa	Nominal
Infección por virus de hepatitis B	Antígeno de superficie reactivo	Cualitativa	Nominal
Infección por virus de hepatitis C	Anticuerpos contra virus de hepatitis C	Cualitativa	Nominal
Terapia biológica	Uso de fármacos biológicos en el último año	Cualitativa	Nominal

Neutrófilos <500	Conteo absoluto de neutrófilos en sangre	Cualitativa	Nominal
Leucocitos al ingreso	Conteo absoluto de leucocitos en sangre	Cuantitativa continua	Ordinal
Terapia inmunosupresora	Tratamiento azatioprina, metrotexate, micofenolato, tacrolimus	Cualitativa	Nominal
Creatinina al ingreso	Valor de creatinina sérico en mg/dl	Cuantitativa	Ordinal
Temperatura al ingreso	Temperatura corporal en grados Celsius	Cuantitativa continua	Ordinal
Asistencia mecánica ventilatoria	Necesidad de intubación	Cualitativa	Nominal
Uso de vasopresores	Uso de dopamina o norepinefrina	Cualitativa	Nominal
Nutrición parenteral total	Apoyo nutricional parenteral	Cualitativa	Nominal
Defunción	Muerte durante la hospitalización	Cualitativa	Nominal
Agentes aislados	Aislamiento en cultivo	Cualitativa	Nominal
Infección asociada a cáteter	Hemocultivo periférico y central con aislamiento	Cualitativa	Nominal
Infección asociada a cáteter urinario	Urocultivo con aislamiento	Cualitativa	Nominal
Intubación prolongada	Necesidad mayor o igual a 7 días de intubación	Cualitativa	Nominal
Profilaxis antifúngica	Uso de antimicótico antes de candidemia	Cualitativa	Nominal
Días de estancia en UCI	Número de días de estancia en UCI	Cuantitativa discreta	Ordinal
Neumonía nosocomial	Neumonía 48 horas posteriores al ingreso	Cualitativa	Nominal

Cateterización venosa central	Angioacceso central	Cualitativa	Nominal
Tratamiento utilizado en candidemia	Antifúngico indicado posterior a la candidemia	Cualitativa	Nominal
Candidemia polimicrobiana	Más de una especie de <i>Candida</i> spp	Cualitativa	Nominal

Variables independientes			
Variable	Definición	Tipo	Escala
APACHE	Escala APACHE al ingreso	Cuantitativa continua	Ordinal
Choque	Hipotensión con hipoperfusión tisular	Cualitativa	Nominal
Séptico	Choque con foco séptico sospechado o identificado	Cualitativa	Nominal
Cardiogénico	Choque con datos de falla cardíaca	Cualitativa	Nominal
Hipovolémico	Choque secundario a pérdida de volumen	Cualitativa	Nominal
APACHE	Escala APACHE al egreso	Cuantitativa continua	Ordinal
Candida score	Candida score al ingreso del paciente	Cuantitativa discreta	Ordinal

Procedimiento

Se colectará información de los registros de aislamientos de *Candida spp.* en hemocultivos centrales y periféricos del laboratorio de bacteriología la UMAE HE CMN SXXI, número de afiliación y nombre correspondiente de casos incidentales en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016. Al obtenerse los casos incidentes se procederá a la búsqueda de expediente clínico de pacientes egresados por mejoría y egresados por defunción para obtención de variables. Los casos incidentes sin expediente clínico no se utilizarán para el análisis estadístico sin embargo se emplearán para la descripción de los parámetros epidemiológicos. Se llevará el análisis estadístico al coleccionar las

variables dependientes e independientes de los casos incidentes Al contar con identificación del paciente y aislamiento de hemocultivo para *Candida spp.*, se solicitará expediente clínico al departamento de archivo para la recolección de características clínicas, tratamiento otorgado y desenlace clínico; las cuales se registrarán en la hoja de captura de datos (anexo A).

Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva para cada variable obteniéndose distribución de frecuencias. En el caso de variables cuantitativas se calcularán media, mediana, desviación típica, máximos y mínimos según sea el caso. Se considerará que la diferencia será significativa cuando $p < 0.05$. Para el estudio de asociación de dos variables se utilizará la prueba de Chi cuadrada. Los datos se analizarán con el programa estadístico SPSS versión 25.

Recursos humanos y financiamiento

Recursos humanos

1 residente de 2º año de infectología adultos

1 directora de tesis del IMSS con especialidad en Medicina Interna y subespecialidad en Infectología

Recursos materiales

1. Carta de consentimiento informado
2. Sistema de identificación Vitek 2
3. Registro de aislamiento de microbiología con desarrollo positivo para *Candida spp* en hemocultivo central y periférico
4. Copias de la hoja de recolección de datos
5. Plumas y lápices
6. Libreta de registro
7. Computadora con Office (Word y Excel)

8. Hojas blancas
9. Paquete estadístico de SPSS versión 25

Recursos económicos y financieros

Los gastos derivados de la investigación serán subsidiados por la UMAE HE CMN Siglo XXI; entendiéndose que los consumibles serán costeados por el alumno

Consideraciones éticas

1. El estudio es observacional y no implica intervenciones.
2. No habrá intervención o contacto directo con los usuarios de los servicios de salud.
3. Se respetará en todo momento la confidencialidad de los usuarios de los servicios de salud.
4. Se considera al estudio “sin riesgo” por ser de tipo retrospectivo analítico y descriptivo. La realización de este trabajo se encuentra sujeta a las normas rectoras de la investigación clínica vigente a nivel nacional e internacional, emanadas en la declaración de Helsinki de 1964 adaptada en su última enmienda en 2004; regulando los lineamientos científicos, técnicos y administrativos para la investigación en salud.

Resultados

Tabla 1.

Distribución de género por paciente

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	28	53%
Femenino	24	47%
Total	52	100%

Durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016 se presentaron 58 aislamientos de *Candida spp.*; los cuales correspondieron a 52 pacientes. 28 pacientes de sexo masculino y 24 pacientes de sexo femenino. La incidencia de casos fue de 2.2 casos por cada 100 egresos en un año. La edad de los pacientes se encuentra entre 38 y 82 años; con una media de 60 +/- 7.5 años.

DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO POR PACIENTES

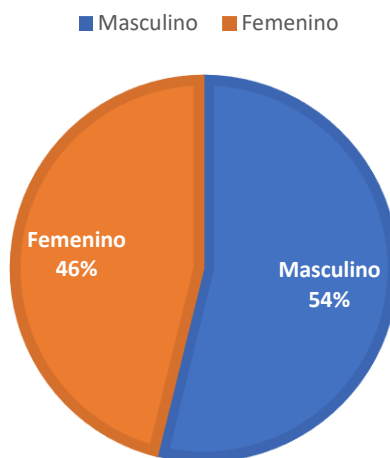


Figura 1.

Tabla 2.

Distribución por servicio tratante

	Frecuencia	Porcentaje
Neurocirugía	6	11.54
Gastrocirugía	26	50.00
Urología	4	7.69
Angiología	2	3.85
Otorrinolaringología	6	11.54
Medicina Interna	6	11.54
Gastroenterología	2	3.85
TOTAL	52	100.00

En cuando al servicio tratante se observó un predominio en los servicios quirúrgicos e intervenciones con origen abdominal además de antecedente de estancia en la unidad de cuidados intensivos posterior a la intervención quirúrgica realizada.

DISTRIBUCIÓN POR SERVICIO TRATANTE

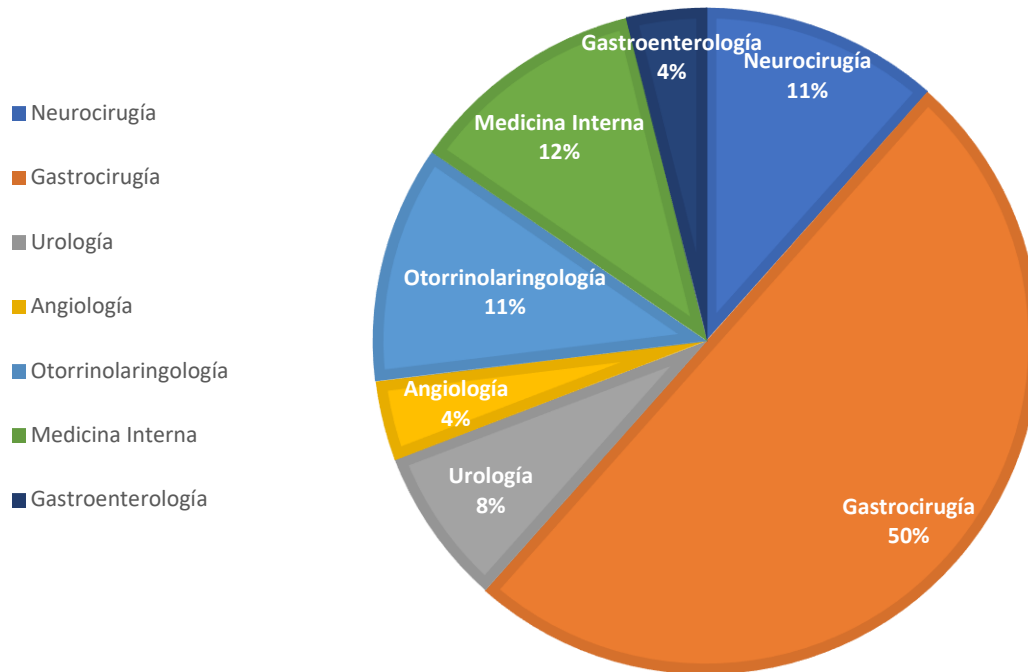


Figura 2.

Tabla 3.

Estancia y acceso venoso central

	Casos	Porcentaje
Estancia >10 días	48	92%
Necesidad de UCI	44	84%
Angioacceso	50	96%
Uso de NPT	40	76%
Prednisona 10 mg/2 semanas	14	26%

Acerca del tiempo de estancia hospitalaria el 48 pacientes (92%) presentó más de 10 días de permanencia hospitalaria; el rango de días se encuentra entre 8 días y 242 días con un valor medio de 125 días. La necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos se evidenció en 44 pacientes

(84%); los cuales en 30 pacientes (57%) tenían como causa de ingreso intervención abdominal. La presencia de catéter venoso central y candidemia se observó en 50 pacientes (96%) y el uso de nutrición parenteral total en 40 pacientes (76%). Al valorarse la inmunosupresión médica, el uso de un equivalente de prednisona 10 miligramos por más de 2 semanas se observó en 14 pacientes (26%).

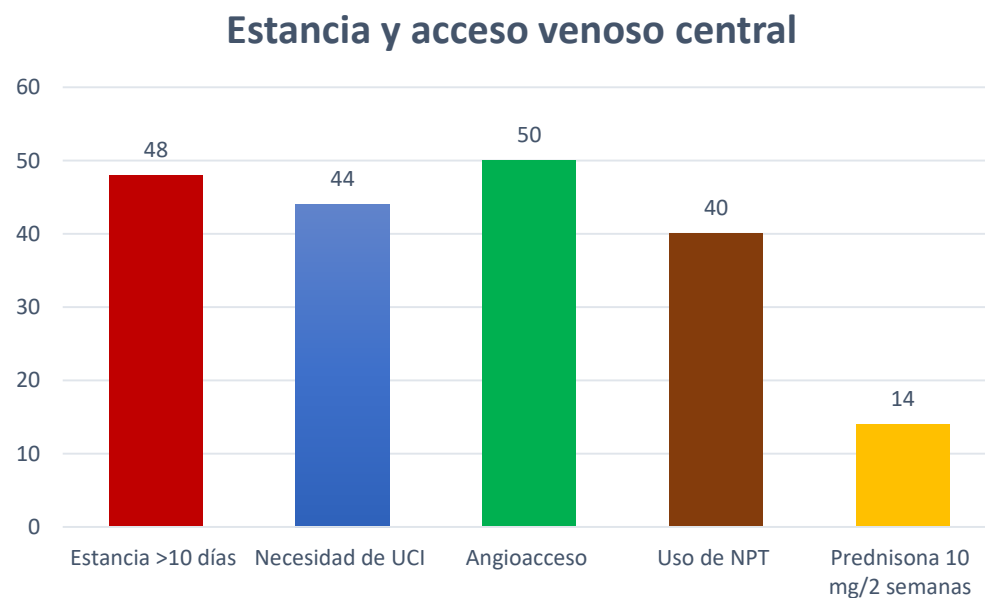


Figura 3.

Tabla 4.

Mortalidad

	Frecuencia	Porcentaje
Defunción	22	42.31
No defunción	30	57.69
Total	52	100.00

La mortalidad global por cualquier causa de defunción se presentó en 22 pacientes (42%); de los cuales el 100% se atribuyó a causa infecciosa y choque séptico.

MORTALIDAD Y CANDIDEMIA

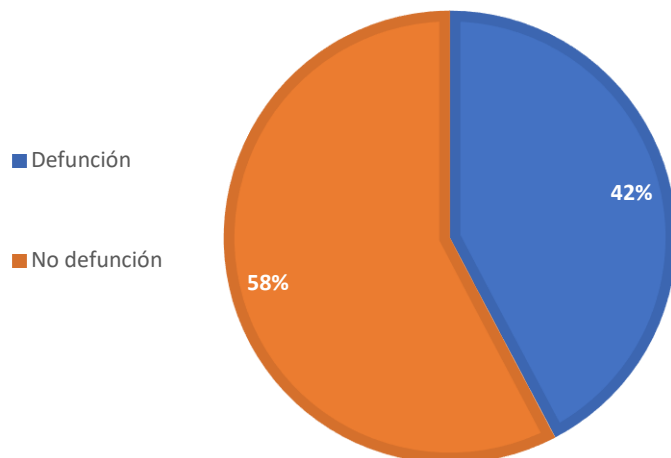


Figura 4.

Tabla 5.

Distribución de aislamientos por *Candida* spp.

Especie de <i>Candida</i>	Aislamientos	Porcentaje
<i>Candida albicans</i>	40	68.97
<i>Candida tropicalis</i>	8	13.79
<i>Candida glabrata</i>	4	6.90
<i>Candida parapsilosis</i>	2	3.45
<i>Candida spp.</i>	4	6.90

Total	58	100.00
--------------	----	--------

Acerca de la caracterización del género y especie de los 58 aislamientos totales de los 52 pacientes; en ninguno de los casos se aislaron 2 especies de *Candida spp.* en el mismo paciente. Los aislamientos determinados fueron: *Candida albicans* – 40 (68.9%); *Candida tropicalis* – 8 (13.7%); *Candida glabrata* – 4 (6.89%); *Candida parapsilosis* – 2 (3.94%) y *Candida spp.* sin mayor identificación – 4 (6.89%).

ESPECIES AISLADAS DE *CANDIDA SPP.*

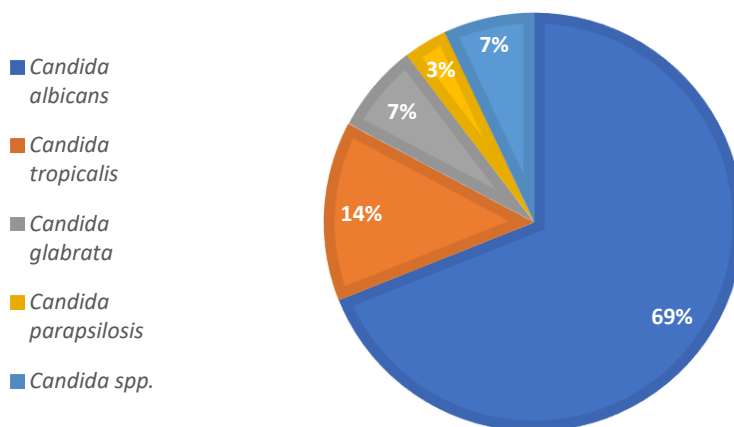


Figura 5.

Tabla 6.

Bacterias asociadas a Candidemia

Bacteria	Aislamiento	Porcentaje
Gram negativos		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	6.89%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	10.34%
<i>Escherichia coli</i>	8	13.79%

<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3.44%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1.72%
Gram positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3.44%
<i>Enterococcus spp.</i>	3	5.17%

Los aislamientos bacterianos sincrónicos con los aislamientos por *Candida* en hemocultivos se asociaron a la presencia de enterobacterias.

BACTERIAS ASOCIADAS A CANDIDEMIA

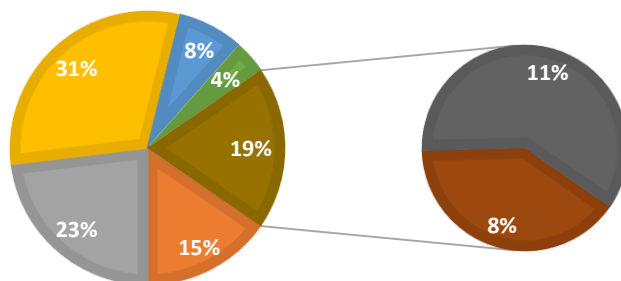
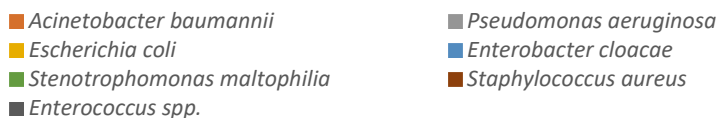


Figura 6.

Tabla 7.

Desenlace adverso

	Casos	Porcentaje
Lesión renal aguda	44	84.60%

Uso asistencia mecánica ventilatoria	48	92.30%
Uso de aminas vasopresoras	46	88.40%

En la evolución clínica de los pacientes 44 pacientes (84.6%) presento algún grado de lesión renal aguda, neumonía nosocomial en 48 pacientes (92.3%), asistencia mecánica ventilatoria en 46 pacientes (88.4%) y requerimiento de aminas vasopresoras por choque séptico en 28 pacientes (53.8%). El cálculo por medio del Candida Score al ingreso fue de 12 pacientes (23%) con puntaje mayor de 2.5; y al evidenciarse el aislamiento por hemocultivo el puntaje de Candida score fue de 2.5 o más en los 52 pacientes (100%).

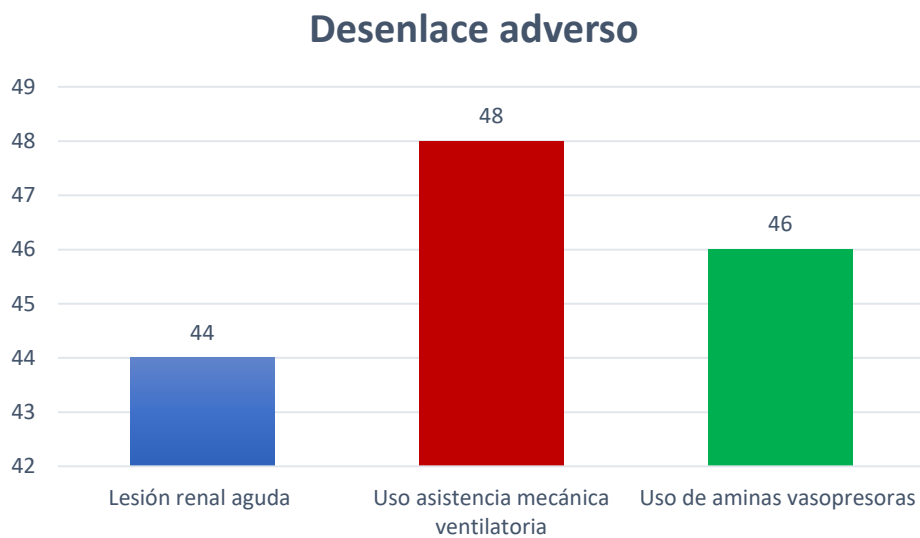


Figura 7.

Tabla 8.

Antimicrobianos asociados a Candidemia

	Pacientes	Porcentaje
Amplio espectro previo	52	100%

Carbapenémico	42	80%
Combinación beta lactámicos	8	15%
Azoles	22	42%

El uso de antimicrobianos de amplio espectro asociados o previos al aislamiento de *Candida spp.* se corroboró en el 100% de los pacientes; siendo los más utilizados los carbapenémicos en 42 pacientes (80%) y posteriormente la combinación de agentes beta lactámicos en 8 pacientes (15.3%). El uso de antimicóticos tipo azoles se observó en 22 pacientes (42%).

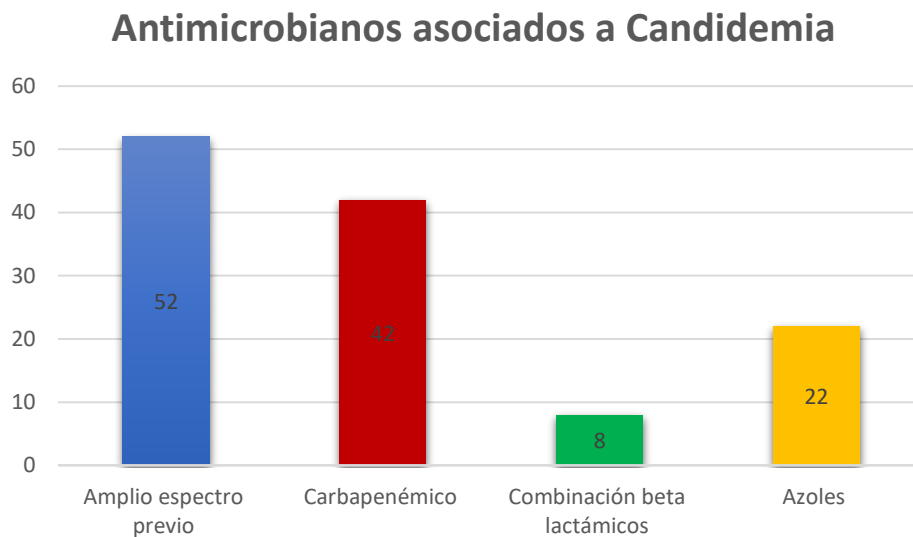


Figura 8.

Discusión

En el presente estudio observacional y descriptivo; se ha observado y correlacionado la alta mortalidad de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a *Candida spp.* así como factores de riesgo clásicos descritos de riesgo; como son las intervención quirúrgicas abdominales, la presencia de accesos venosos centrales asociados a la administración de nutrición parenteral total, estancia en unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria por tiempo mayor a 10 días. Se debe de destacar la aparición de aislamientos sincrónicos con bacterias en hemocultivos, lo cual predispone el uso de antimicrobianos de amplio espectro de manera empírica sin des escalamiento ni suspensión al conocerse de etiología fúngica. El uso de antimicrobianos de amplio espectro en especial de carbapenémicos se ha asociado hasta en el 80% de los casos; además del uso de anti fúngicos tipo azoles, al seleccionar especies de *Candida* resistentes.

Al compararse los resultados con los publicados en la literatura internacional, en estudios parecidos en hospitales de tercer nivel de atención en la republica mexicana y en los estudios históricos del la UMAE HE CMN SXXI; no se observan diferencias significativas en cuanto a la prevalencia entre hombres y mujeres; así como en las especies de *Candida* aisladas; siendo *Candida albicans* la mayor en los aislamientos obtenidos. La mortalidad asociada a candidemia se relaciona con el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico; correlacionándose con los desenlaces fatales reportados en otras series parecidas.

La utilidad de las escalas predictivas y de riesgo para infección por *Candida spp.* son indispensables en el índice de sospecha en pacientes con factores de riesgo y condiciones clínicas que predisponen a un desenlace adverso o fatal en la evolución clínica de los pacientes.

Conclusiones

1. Las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a *Candida spp.* continúan siendo un reto diagnóstico; los cuales predisponen a eventos adversos durante la hospitalización, estancia prolongada y desenlaces fatales a mediano y largo plazo.
2. El uso de escalas para valorar el riesgo en pacientes con situaciones predisponentes es de vital importancia; y se debería de realizar de manera sistemática en los servicios que prestan servicios de salud a usuarios con factores predisponentes.
3. La neumonía hospitalaria, lesión renal aguda y el empleo de asistencia mecánica ventilatoria son eventos adversos frecuentes asociados a las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a *Candida spp.*
4. El empleo de antimicrobianos de amplio espectro; así como el empleo de fármacos anti fúngicos sin aislamiento previo y sin factores de riesgo; predisponen a las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp.*, por lo cual es necesario un control de antimicrobianos hospitalario.
5. Las nuevas tecnologías para la detección de compuestos micóticos en hemocultivos; se deberá de valorar en torno al costo y la disponibilidad en la UMAE; así como el futuro empleo de tecnologías basadas en métodos moleculares; los cuales podrían disminuir el tiempo de estancia, comorbilidades y mortalidad a mediano y largo plazo.
6. En los registros de la UMAE HE CMN SXXI no se ha corroborado la presencia de *Candida auris*, lo cual supondrá un evento de vigilancia epidemiológica y necesidad de nuevos métodos para valorar susceptibilidad antimicótica.

Bibliografía consultada

1. P. McCarty Todd y G. Pappas Peter; Invasive candidiasis; Infect Dis Clin N Am 2015
2. Hallen-Adams Heather E. y J. Suhr Mallory; Fungi in the healthy human gastrointestinal tract; Yeast 2017
3. G. Pappas Peter y cols.; Invasive candidiasis; Nature Reviews Disease Primers 2018
4. Nahum Amit; Chronic mucocutaneous candidiasis: a spectrum of genetic disorders; LymphoSign Journal Vol. 4, 2017
5. Kullberg Bart Jan y C. Arendrup Maiken; Invasive candidiasis; N Engl J Med 2015; 373:1445-56
6. L. Colombo A. y cols.; Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer; Lancet Infect Dis 2017
7. P. Gazedam Roel y cols.; How neutrophils kill fungi; Immunological Reviews 2016; 273:299-311
8. Nathan Sunita y Ustun Celalettin; Complications of stem cell transplantation that affect infections in stem cell transplant recipients, with analogies to patients with hematologic malignancies; Infect Dis Clin N Am 2019
9. Omrani AS, Almaghrabi RS; Complications of hematopoietic stem transplantation: Fungal infections; Hematol Oncol Stem Cell Ther 2017
10. Ramanan Poornima y cols.; Laboratory Diagnostics for fungal infections – A review of current and future diagnostic assay; Clin Chest Med 2017 534-554
11. Powers-Fletcher Margaret V. y E. Hanson Kimberly; Nonculture diagnostics in fungal disease; Infect Dis Clin N Am 2016 7-49
12. Palkova Zdena y Váchová Libuse; Yeast cell differentiation: Lessons from pathogenic and non-pathogenic yeasts; Seminars in Cell & Developmental Biology 57 2016 110-119
13. R. Gow Neil y cols.; The fungal cell wall: Structure, biosynthesis, and function; Microbiol Spectrum 5(3): FUNK -0035-2016
14. Perlin David S. y cols.; The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanism and management; Lancet Infect Dis 2017 17:e383-92

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

Nombre:	Días de estancia intrahospitalaria:
Afiliación:	Días estancia en UCI:
Edad:	Diagnóstico de ingreso:
Sexo:	Diagnóstico de ingreso:
Servicio tratante:	Defunción:
Fecha de ingreso:	Diagnóstico de defunción:
Fecha de egreso:	

Antecedentes patológicos		
Neoplasia hematológica	Si	No
Neoplasia sólida	Si	No
Enfermedad autoinmune	Si	No
Transplante órgano sólido	Si	No
Transplante células hematopoyéticas	Si	No
Diabetes	Si	No
Cirrosis hepática	Si	No
Insuficiencia hepática	Si	No
Enfermedad renal crónica	Si	No
Hipertensión arterial sistémica	Si	No
Insuficiencia cardiaca	Si	No
Cardiopatía isquémica	Si	No
Enfermedad arterial periférica	Si	No
Pancreatitis	Si	No
Perforación intestinal	Si	No
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Si	No
Uso de esteroides	Si	No
Infección por VIH	Si	No
Contedo CD4 <200	Si	No
Infección por virus de hepatitis B	Si	No
Infección por virus de hepatitis C	Si	No
Terapia biológica	Si	No
Neutrófilos <500	Si	No
Terapia inmunosupresora	Si	No
Asistencia mecánica ventilatoria	Si	No
Uso de vasopresores	Si	No
Nutrición parenteral total	Si	No
Defunción	Si	No
Infección asociada a cáteter	Si	No
Infección asociada a cáteter urinario	Si	No
Intubación prolongada	Si	No
Profilaxis antifúngica	Si	No
Neumonía nosocomial	Si	No
Cateterización venosa central	Si	No

Hemocultivo positivo				
Fecha				
Tipo				
Especie				
Sensibilidad				
Tratamiento				
Inicio				
Termino				
Profilaxis				
Curación				

Sospecha de candidemia		
Desconocido	Si	No
Catéter central	Si	No
Endocarditis	Si	No
foco abdominal	Si	No
Candidemia polimicrobiana	Si	No

Escalas gravedad y pronóstico	
qSOFA	
APACHE	
SAPS II	

Antimicrobianos utilizados		
Cefalosporina 3ª	Si	No
Cefalosporina 4ª	Si	No
Combinación β lactámicos	Si	No
Carbapenemico	Si	No
Glucopéptido	Si	No
Oxazolidinona	Si	No
Quinolona	Si	No
Nitroimidazol	Si	No
Triazol	Si	No
Glicilciclinas	Si	No
Antiviral	Si	No

Procedimientos realizados		
	Inicio	Termino
Cateter venoso central		
Intubación		
Cirugía abdominal		
Nutrición parenteral total		
Traqueostomía		
Sonda urinaria		

Signos vitales					
Fecha					
Frecuencia cardiaca					
Frecuencia respiratoria					
Temperatura					
Pulso					
Presión arterial					

Gasometría					
Fecha					
pH					
pO2					
pCO2					
HCO3					
Sat %					
Lac					

Biometría hemática					
Fecha					
Hemoglobina					
Leucocitos					
Neutrófilos					
Linfocitos					
Plaquetas					

Química sanguínea					
Fecha					
Glucosa					
Urea					
Creatinina					

Electrolitos séricos					
Fecha					
Sodio					
Potasio					
Cloro					

Coagulación					
Fecha					
TP/Testigo					
TTPA/Testigo					
Fibrinógeno					

Pruebas de función hepática					
AST					
ALT					
Albúmina					
Globulinas					
Bilirrubina total					
Bilirrubina directa					
Bilirrubina indirecta					
FA					
GGT					