

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**FRECUENCIA DE COLONIZACIÓN POR CANDIDA Y
CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO**

MARILOGI ALVAREZ XURUC

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos Del Adulto
Para obtener el grado de**

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos Del Adulto

Octubre 2019



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.143.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Marilogi Alvarez Xuruc

Registro Académico No.: 100022809

No. de CUI: 1707060010901

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Del Adulto**, el trabajo de TESIS **FRECUENCIA DE COLONIZACIÓN POR CANDIDA Y CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO**

Que fue asesorado por: Dr. Edilzar Gilberto González Velásquez, MSc.

Y revisado por: Dr. Harlleé Omar Esteban Pamech Salguero, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **octubre 2019**

Guatemala, 11 de octubre de 2019


Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Sáenz Morales, MA.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/ce

Guatemala, 23 de Octubre de 2018

Doctor

Harillee Omar Esteban Pamech

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Critica y Cuidados Intensivos del Adulto

Hospital General San Juan de Dios

Presente

Respetable Dr. González:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **MARILOGI ALVAREZ XURUC**, Carné No. 100022809 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Critica y Cuidados Intensivos del Adulto el cual se titula: "**FRECUENCIA DE COLONIZACION POR CANDIDA Y CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRITICO**".

Luego de la asesoría, hago constar que Alvarez Xuruc ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Edilzar González V.

Neumólogo Col. 12,364

Depto. de Cuidados Intensivos

Hospital General San Juan de Dios

Dr. Edilzar Gilberto González Velásquez, MSc.

Asesor de Tesis

Guatemala, de 23 de octubre de 2019

Doctor
Edgar Axel Oliva González, MSc.
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Presente.

Respetable Dr. Oliva:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **MARILOGI ALVAREZ XURUC** Carné No. 100022809 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos del Adulto, el cual se titula: **"FRECUENCIA DE COLONIZACION POR CANDIDA Y CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRITICO"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Alvarez Xuruc**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Harllee Omar Esteban Pamech Salguero MSc.

Revisor de Tesis

Harllee Pamech Salguero
MSc. Medicina Crítica y
Cuidado Intensivo del Adulto
Colegiado 11,768



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Harlee Omar Esteban Pamech Salguero, MSc.**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y
Cuidado Intensivo del Adulto
Hospital General San Juan de Dios

Fecha Recepción: 02 de mayo 2019

Fecha de dictamen: 11 de junio 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Marilogi Alvarez Xuruc

"Frecuencia de colonización por Cándida y candidemia en el paciente crítico"

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.
Unidad de Apoyo Técnico de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MVPM/karin

AGRADECIMIENTO

A Dios padre, a Jesucristo Hijo y a Espíritu Santo sin Ustedes no hubiera sido posible la ejecución de este trabajo de investigación, por ser mi compañía en los momentos más difíciles de esta especialidad. Mi eterno agradecimiento.

INDICE

Resumen	III
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
2.1 Definición de los aspectos fisiopatológicos de Candida SPP.....	4
2.2 <i>Colonización e Infección candidiásica</i>	7
2.2.1 Epidemiología.....	7
2.2.2 Agentes etiológicos	9
2.2.3 Vías de Infección	10
2.2.4 Patogénesis.....	10
2.2.5 Inmunogenética de las infecciones por Candida.....	11
2.2.6 Formas Clínicas	12
2.2.7 Diagnóstico de laboratorio	18
2.2.7.4 Tratamiento.....	20
2.2.7.4.1 Tratamiento Temprano	21
2.2.7.4.2 Elección de la Terapia Antimicótica.....	21
2.3 Epidemiología de la Resistencia Antimicótica.....	22
2.3.1 Mecanismos de Resistencia Antifúngica	23
2.3.2 Factores Externos que Contribuyen a la Resistencia.....	25
2.3.2.1 Factores farmacológicos	25
2.3.2.2 Factores relacionados al huésped:.....	26
2.3.2.3 Métodos para la Detección de la Resistencia Antifúngica	27
2.3.2.4 Resistencia Emergente.....	29
III. OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo General:.....	30
3.2 Objetivos Específicos:.....	30
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	31
4.1 Tipo de Estudio.....	31
4.2 Población:	31
4.3 Selección y tamaño de la muestra.....	31
4.4 Unidad de análisis	32
4.5 Criterios de Inclusión y exclusión.....	32
4.6 Variables estudiadas.....	32
4.7 Operacionalización de variables	33
4.8 Instrumento utilizado para la recolección de Información	34

4.9	Procedimiento para la recolección de la información	35
4.10	Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación.....	35
4.11	Procedimientos de análisis de la información:.....	35
V.	RESULTADOS	36
VI.	DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS	41
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
VIII.	ANEXOS	54
8.1	Boleta de recolección de datos	55

RESUMEN

Titulo:

Frecuencia de colonización por *Candida* y Candidemia en el paciente crítico.

Objetivo general:

Se Determinó la frecuencia de Colonización por *Candida* y Candidemia en la unidad de Cuidados intensivos en hospital General San Juan de Dios.

Metodología:

Estudio ambilectivo, descriptivo. Revisión sistemática de 61 expedientes médicos de pacientes mayores de 13 años, con cultivo positivo por *Candida*, desarrollados en la estadía de la unidad de Terapia Intensiva del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo correspondiente de septiembre 2017 a mayo 2018.

Resultados:

487 pacientes ingresaron al Intensivo del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de septiembre 2017 a mayo 2018; en estos la frecuencia de colonización por *Candida* fue del 13% (61 pacientes) y de estos el 1.8% (9 pacientes) presentaron Candidemia. La muestra del estudio fue de 61 pacientes. *C. tropicalis* (51%), *C. albicans* (38%) *C. glabrata* (16%), *C. krusei* (5%), *C. parapsilosis* (3%) y *C. dubliniensis* (2%) las especies más frecuentes de *Candida*. La orina extraída del dispositivo de drenaje urinario (69%), Aspirado de secreción traqueal (38%), Dispositivo endovascular (8%), Herida operatoria (5%) los lugares de colonización más frecuentes.

La resistencia a los azoles de 11 % en Fluconazol y 6% Voriconazol, la sensibilidad del 81 y 91% Respectivamente.

Conclusiones:

La frecuencia de Candidemia observadas en los extremos de la edad. Nutrición parenteral fue de los principales factores de riesgo asociados a colonización por *Candida* y Candidemia

SUMMARY

Title:

Frequency of colonization by *Candida*, Candidemia in the critical patient.

Overall objective:

The frequency of colonization by *Candida* and Candidemia was determined in the intensive care unit in San Juan de Dios General Hospital.

Methodology:

Amblective, descriptive study. Systematic review of 61 medical records of patients older than 13 years, with positive culture by *Candida*, developed during the stay of the intensive care unit of the San Juan de Dios General Hospital, during the corresponding period from September 2017 to May 2018.

Results:

487 Patients entered the San Juan de Dios General Hospital Intensive, during the period from September 2017 to May 2018; in these the frequency of colonization by *Candida* was 13% (61 patients) and of these 1.8% (9 patients) presented Candidemia. The study sample was of 61 patients. *C. tropicalis* (51%), *C. albicans* (38%) *C. glabrata* (16%), *C. krusei* (5%), *C. parapsilosis* (3%) and *C. dubliniensis* (2%) the most frequent species of *Candida*. Urine extracted from the urinary drainage device (69%), tracheal secretion aspirate (38%), endovascular device (8%), operative wound (5%) the most frequent colonization sites.

Resistance to azoles of 11% in Fluconazole and 6% Voriconazole, sensitivity of 81 and 91% Respectively.

Conclusions:

The frequency of Candidemia observed at the extremes of age. Parenteral nutrition was one of the main risk factors associated with colonization by *Candida* and Candidemia

I. INTRODUCCIÓN

Candida albicans ha sido el principal patógeno y, actualmente, es responsable de 59% de las infecciones del torrente sanguíneo a nivel mundial y de 45% en Latinoamérica; es el cuarto patógeno en frecuencia aislado a partir de hemocultivos en caso de infecciones nosocomiales, de 25 a 50% ocurre en la unidad de cuidados intensivos. La mortalidad se reporta entre 29 y 40%. (1) Además, el desplazamiento global a favor de las especies de *candida* no *albicans* es preocupante, entre ellas podemos mencionar *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, y que estas están creando resistencia a los antimicóticos. (1)

La resistencia a los antifúngicos es un serio problema de salud sobre todo para pacientes inmunocomprometidos debido a la gravedad de las infecciones fúngicas las cuales pueden ser fatales, los fármacos que generan mayor resistencia son los azoles y esto representa mayores costos para la salud.(9) Las consecuencias clínicas de esta resistencia se observan en los fallos en el tratamiento y en los cambios de prevalencia de las especies fúngicas, los hongos son organismos que presentan una gran adaptabilidad ante los cambios ambientales y se han descrito mecanismos de resistencia a los principales antifúngicos. (10)

Conceptualizando el termino de colonización por *Candida* es la existencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras no estériles (exudados de heridas o mucosas, orina, heces, liquido gástrico, aspirado bronquial, drenajes, catéteres), con o sin signos de infección diseminada. La infección es la existencia de una o más cepas de *Candida spp*. En una o más muestras significativas (sangre, líquido cefalorraquídeo, pleural, pericárdico, peritoneal o articular, biopsias de tejido, pus o exudados de cavidades o absceso) que deben obtenerse por un procedimiento estéril. (11) La relación existente entre colonización e infección en el paciente en cuidados intensivos radica en que la colonización puede alcanzar tasas de hasta el 80%, y pueden ocurrir infecciones graves en presencia de factores preparatorios, además de correr mayor riesgo de infecciones fúngicas en pacientes previamente colonizados. (12)

El posterior surgimiento de los azoles en la década de los setenta y los triazoles, con su representante más importante, el fluconazol, a partir de los años ochenta, ha permitido su

uso más generalizado, entre otras razones porque coincidió con la pandemia de SIDA y las indicaciones terapéuticas para este síndrome.(7)(8)

Anna F. Lau y colaboradores en un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo en Australia de pacientes ingresados en UCI llevado a cabo entre junio de 2007 y enero de 2012. Donde reporta que 6.015 pacientes fueron estudiados, 73 (1%) desarrollaron CI (candidiasis invasiva) en la UCI. Cincuenta y ocho (79%) de estos tenían infección comprobada, es decir, candidemia. De los 73 pacientes que desarrollaron CI, la colonización de *Candida* se detectó en 63 (86%) antes de la infección: 56 (89%). La mayoría de los pacientes fueron colonizados con *C. albicans* (n = 2,854, 81%), seguidos por "otros" *Candida spp.* (n = 1,059, 30%), *C. tropicalis* (n = 343, 10%) y *C. krusei* (n = 123, 4%). (13)

En México, Íñiguez RC y colaboradores realizaron, estudio observacional, prospectivo y descriptivo de siete meses de duración, en los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Ecatepec, Las Américas. Se incluyeron 54 pacientes. Se tomaron muestras de orina, sangre, secreción bronquial y herida quirúrgica, del total de pacientes, 42.6% resultó colonizado con alguna especie de *Candida*, 16 eran hombres (69.5%) y siete mujeres (30.5%). el sitio de mayor colonización fue el aspirado de secreción bronquial en 57.7%. El género *Candida albicans* se aisló en 91.3% de los pacientes y en cinco sujetos (21.7%) se encontraron dos sitios colonizados. 50% de los pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos tienen colonización por alguna especie de *Candida*, especialmente *albicans*. De los 23 pacientes colonizados, en 21 de ellos se aisló *Candida albicans* (91.3%) y en dos *Candida krusei* (8.7%). (14)

En Estados Unidos, en 2003, se reportó infección por *C. albicans* en 62.3% de los casos, por *C. tropicalis* en 7.5% y por *C. famata* en 0.3%.(5) Si comparamos lo anterior con datos epidemiológicos de Latinoamérica (sin incluir a México), *C. albicans* se encontró en 50%, *C. tropicalis* en 20% y *C. parapsilosis* en 16%. (15) Se ha informado que las tasas de incidencia de candidemia oscilan entre 2 y 14 casos por 100.000 personas en estudios basados en la población.(16) Desde el punto de vista clínico la candidemia se manifestará como sepsis, sepsis grave o shock séptico de origen nosocomial. (17)

En un estudio retrospectivo de series de tiempo realizado en Colombia sobre la incidencia de candidemia en las UCI reportó que *Candida albicans* fue aislada en 55.4% de los casos. Las especies de *C. no albicans* más frecuentemente identificados fueron *C. tropicalis* 66%, *C. parapsilosis* 61%. (18)

Se ha determinado que el uso de antibióticos de amplio espectro en la UCI, la hospitalización a largo plazo en la UCI y el uso del catéter venoso central son factores de riesgo independientes para la colonización por *candida*. (16).

Se ha observado un incremento importante en el número de pacientes con micosis que no responden a los tratamientos siendo el uso inadecuado de los medicamentos para su manejo, el principal factor que contribuye a la resistencia con levaduras como *Candida Spp.* (19)

Anteriormente la alta mortalidad que tiene el paciente con infección por hongos especialmente el incremento de *Candida albicans* y *C. no albicans* en las últimas décadas, aunado a esto la resistencia a los antifúngicos que se presentan siendo esto de causa multifactorial, especialmente en la unidad de cuidados intensivos, más de la mitad de muertes en unidad de cuidados intensivos es debido a shock séptico causado por distintos microorganismos entre ellos las de origen candidiásica, es importante conocer la frecuencia con que estas se presentan, encaminando nuestra conducta terapéutica apropiada, otro punto importante es determinar la frecuencia de resistencia antifúngica que nos permitirá tomar mejores decisiones en cuanto al antifúngico apropiado.

En el hospital general San Juan de Dios de Guatemala, en la Unidad de Terapia Intensiva de adultos se ha observado alta mortalidad asociada a procesos infecciosos severos, aunque las bacterias juegan un papel importante en este proceso no se debe subestimar las infecciones asociadas a procesos fúngicos, es diferente referir un paciente colonizado por *Cándida* de un paciente que está infectado por *Cándida*, especialmente la diferenciación en el paciente crítico no es fácil en cuanto a estos dos términos. Se determino la frecuencia de colonización de *candida* y candidemia en el paciente crítico.

II. ANTECEDENTES

Refiriéndonos en especial a la colonización/infección por especies de *Candida*, su incidencia ha aumentado de manera significativa a lo largo de las últimas décadas (2) La candidemia es la más frecuente y esta se refiere al aislamiento de alguna especie patógena de *Candida* en uno o más hemocultivos. Un hemocultivo con desarrollo de *Candida* nunca debe ser considerado como contaminación y requiere inicio inmediato de tratamiento antifúngico, así como las medidas generales pertinentes. (1),(3)

Se ha informado que las tasas de incidencia de candidemia oscilan entre 2 y 14 casos por 100.000 personas en estudios basados en la población (1). Desde el punto de vista clínico la candidemia se manifestará como sepsis, sepsis grave o shock séptico de origen nosocomial.(4) En un estudio realizado en la Habana Cuba informaron que la tasa de mortalidad por candidemia fue del 67.3%.(5) Se ha demostrado que la fungemia por sí misma es un factor de riesgo directo de muerte. Dentro de las micosis, las especies de *Cándida* representan más del 80% de todas las infecciones nosocomiales. (6)

En el presente estudio ambilectivo, descriptivo el cual consistió en una revisión sistemática de 61 expedientes médicos de pacientes mayores de 13 años, con cultivo positivo por *Cándida*, desarrollados en la estadía de la unidad de Cuidados Intensivos del adulto, del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo correspondiente de septiembre 2017 a mayo 2018. Se determinó que la frecuencia de colonización por *Candida* fue del 13% (61 pacientes) y de estos el 1.8% (9 pacientes) presentaron Candidemia. La muestra del estudio fue de 61 pacientes colonizados por *candida*. *C. tropicalis* (51%), *C. albicans* (38%) *C. glabrata* (16%), *C. krusei* (5%), *C. parapsilosis* (3%) y *C. dubliniensis* (2%) las especies más frecuentes de *Cándida*.

2.1 Definición de los aspectos fisiopatológicos de Candida SPP

2.1.1 Infección candidiásica

Se define por la presencia de uno de los siguientes criterios: a) crecimiento de especies de *Candida* en al menos un hemocultivo; b) fondo de ojo compatible con endoftalmitis candidiásica en un paciente con clínica de sepsis; c) aislamiento de especies de *Candida* en muestras no típicas (p. ej; líquido ascítico, pleural o pericárdico) o en muestras obtenidas de cavidad

abdominal durante un procedimiento quirúrgico; d) candidiasis documentada histológicamente. De aquí se extraen las tres entidades principales, dentro del concepto de candidiasis invasiva en el paciente adulto no neutropénico: la candidemia, candidiasis intraabdominal (que incluye la Peritonitis candidiásica y la pancreatitis con afectación glandular o sin esta) y la coriorretinitis/endoftalmitis. Otras manifestaciones como candidiasis pulmonar y endocarditis ocurren con menor frecuencia. (20)

2.1.2 Candidemia

Es el aislamiento de una especie de *Candida* en sangre, que se considerará probada si el paciente tiene signos de infección en el momento de su detección. Varios trabajos han demostrado que la candidemia debe ser considerada siempre como una infección profunda y debe tratarse con antifúngico. La diferenciación existente entre candidemia relacionada con catéter y candidemia como manifestación de candidiasis invasiva de probable etiología digestiva tiene connotaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas diferentes. (21)

2.1.3 Colonización candidiásica

Es el aislamiento de especies de *Candida* en una o más muestras orgánicas (al menos en dos sitios anatómicos diferentes) con referencia especial a orina, muestras respiratorias, exudados abdominales, herida quirúrgicas, entre otras, junto a la presencia de sintomatología clínica de infección (fiebre, leucocitosis, entre otras). (22)

De hecho la denominada colonización es muy frecuente; entre el 50% y 75% de estos pacientes, tanto médicos como quirúrgicos, pueden considerarse como colonizados, la mayoría de los cuales lo estaba a su ingreso en UCI. (22)

La máxima colonización ocurre entre los primeros 10 y 15 días de estancia en UCI, aunque algunas candidemias pueden presentarse en los primeros 5 días. Estudios más recientes han podido demostrar que la candidemia se desarrolla, en la mayoría de las ocasiones, entre la 2.^a y 3.^a semanas, alcanzando un máximo a los 21 días de estancia en unidad de cuidados

intensivos. De todas maneras, aunque parece claro que la Colonización Candidiásica está invariablemente relacionada con el desarrollo de Candidiasis Invasiva, esta solo sucede en una pequeña proporción (3-25%).(22)

En los últimos años, se han descrito recientes aportaciones al significado e importancia de las distintas muestras colonizadas por *Candida*. Las variables por considerar incluyen la localización anatómica de la colonización (orina, respiratoria, digestivo, entre otras), su intensidad (ligera o pesada) y si se mantiene en el tiempo o son aislamientos aislados o puntuales. Magill y cols; en un interesante trabajo, muestran una relación significativa entre la presencia de Candidiasis Invasiva y la Colonización Candidiásica detectada en tres localizaciones: orina, tracto respiratorio y recto, no encontrando relación con las muestras de orofarínge, gástricas o drenajes. (22)

La candiduria, detectada en algún momento de la evolución de los pacientes, estuvo asociada con la mortalidad. El conjunto de estos datos clínicos y experimentales sugiere que la combinación de determinados factores del huésped con un alto inóculo fúngico está involucrada en el proceso que lleva desde la colonización hasta la infección. De acuerdo con esto, los pacientes que son más propensos a desarrollar una Candidiasis Invasiva, son aquellos que afrontan un estado de colonización fúngica intensa compuesta de levaduras virulentas y poseen un alto riesgo de rotura de las barreras naturales.(23)

El índice de Pittet puede servir de referencia, aunque, para aislamientos en muestras accesibles (no recto, o frotis rectal, o mucosa nasal) y delimitando bien los focos (aspirado traqueal, jugo gástrico, orina o exudados de heridas operatorias o, incluso, drenajes) y la necesidad de implementar la valoración del tipo de cultivo (cualitativo o cuantitativo), sin apartarse mucho de la práctica clínica habitual, y contando siempre con la sobrecarga asistencial que puede suponer para un servicio de microbiología. (23)

2.2 Colonización e Infección candidiásica

Las infecciones por *Candida spp.* Son una de las mayores causas de morbi-mortalidad en humanos, debido a la gran variedad de manifestaciones patológicas que ocasionan, desde enfermedad superficial y de mucosas hasta enfermedad invasora asociada a candidemia y metástasis. Ciertamente la candidiasis no es un término que se refiere a una única enfermedad, sino que representa varias enfermedades, donde cada especie de *Candida* presenta sus propias características respecto al tropismo tisular, predisposición a causar infección invasiva, virulencia y susceptibilidad a los antifúngicos. *Candida Albicans* es la especie que se identifica con mayor frecuencia, pero las especies no *Albicans* representan el 50% de las identificadas en hemocultivos. (5),(16)

En cuanto a las condiciones más serias dentro del espectro de la enfermedad, la candidemia y la candidiasis invasiva presentan desafíos importantes en su abordaje. En primer lugar, este tipo de infección se asocia a una alta mortalidad, por lo que una terapia temprana brinda mejores resultados. Sin embargo, el desarrollo de métodos rápidos de diagnóstico ha sido lento (detección de antígenos y anticuerpos, detección de B-D.glucano, PCR); por lo que se sigue utilizando el cultivo como el estudio para este fin, aun cuando su sensibilidad ronda el 50% y necesita varios días para obtener un resultado, por lo que, de ser positivo lo hace hasta muy avanzada la enfermedad. Segundo, cada especie de *Candida* presenta diferentes características de virulencia, patogenicidad y susceptibilidad a antifúngicos y tercero, la aparición de resistencia a varias drogas complica las decisiones en el manejo de esta patología. (6)

2.2.1 Epidemiología

La incidencia de candidemia es específica de la edad, con las tasas máximas observadas en los extremos de la edad. La presencia de catéteres vasculares centrales, la cirugía reciente (particularmente la cirugía abdominal con anastomosis) y la administración de antibióticos de amplio espectro constituyen los principales factores de riesgo para la candidiasis invasiva. Aunque la candidemia ha sido descrita como la manifestación más común de candidiasis invasiva, las formas negativas para el cultivo de sangre incluyen síndromes tales como la candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica) en pacientes con cánceres hematológicos y la infección profunda de otros órganos o sitios, como los huesos, Músculos, articulaciones, ojos o sistema nervioso central. (16)

Las infecciones en la mayoría de estos sitios surgen de una infección sanguínea anterior o no diagnosticada. Por el contrario, la introducción directa de *candida* puede ocurrir en un sitio estéril, resultando, por ejemplo, en candidiasis renal ascendente o peritonitis *candida* después de una cirugía intestinal. Infecciones profundamente arraigadas pueden permanecer localizada o conducir a la candidemia secundaria. Los limitados datos publicados disponibles sugieren que la candidiasis abdominal invasiva puede ser mucho más común de lo que se reconoce. (24)

Infecciones profundamente arraigadas pueden permanecer localizada o conducir a la candidemia secundaria. Los limitados datos publicados disponibles sugieren que la candidiasis abdominal invasiva puede ser mucho más común de lo que se reconoce. Infecciones profundamente arraigadas pueden permanecer localizada o conducir a la candidemia secundaria. (24)

Tabla 2: Factores de Riesgo de Cándiasis

Factores de Riesgo de Candidiasis
Enfermo crítico, con particular riesgo en pacientes con estancia prolongada en Unidad de Cuidados intensivos (UCI)
Cirugía abdominal, con particular riesgo entre pacientes que tienen pérdidas anastomóticas o que han tenido laparotomías repetidas
Pancreatitis necrotizante aguda
Enfermedad maligna hematológica
Trasplante de órgano sólido
Tumores de órgano sólido
Neonatos, particularmente los de bajo peso al nacer, y niños pretermino
Uso de antibióticos de amplio espectro
Presencia de catéter venoso central, nutrición parenteral total
Hemodiálisis
Uso de glucocorticoides o quimioterapia por cáncer
Colonización por <i>cándida</i> , particularmente si es multifocal (índice de colonización > 0.5 ó índice de colonización corregida >0.4)

Kullberg BJ, Arendrup MC. N Engl J Med 2015;373:1445-1456.

2.2.2 Agentes etiológicos

Los agentes patógenos son levaduras (el estado anamorfo) del género *Candida* pertenecientes al Phylum Ascomycotina. Muchas especies se han aislado de vegetales, suelo, agua, aire, alimentos y algunas de ellas forman parte de la biota normal de la piel y membranas mucosas (boca, vagina, vías respiratorias altas, tracto gastrointestinal) de mamíferos. Este género incluye aproximadamente 150 especies identificadas. (25)

Candida spp. se identifica como levaduras mitospóricas alargadas o ligeramente redondas de 2 - 6 x 3 - 9 µm que se reproducen por gemación (blastoconidios). A excepción de *C. glabrata*, el resto de las especies asociadas a candidosis pueden formar pseudomicelios; *C. albicans* y *C. dubliniensis* además son formadoras de hifas. (26)

Aunque se han reportado más de 17 especies patógenas, el 90% de las infecciones se atribuyen a: *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. (26)

Figura 1: Especies de *Candida* implicadas en infecciones y su frecuencia (%) en las especies más comunes

Especies más comunes 2-70 %	<i>C. albicans</i> (37-70%)	<i>C. parapsilosis</i> (20-30%)	
	<i>C. glabrata</i> (15-25%)	<i>C. tropicalis</i> (7-25%)	
	<i>C. Krusei</i> (2-4%)		
Especies menos frecuentes 0.1-6.6%	<i>C. guillermundii</i> (0.6-6.6%)	<i>C. rugosa</i>	
	<i>C. Kefyr</i> (<1%)	<i>C. dubliniensis</i>	
	<i>C. lusitaniae</i> (<1%)	<i>C. novogensis</i>	
	<i>C. metapsilosis</i>	<i>C. famata</i>	
	<i>C. inconspicua</i>	<i>C. orthopsilosis</i>	
	<i>C. zeylanoides</i>	<i>C. lipolytica</i>	
	<i>C. pelliculosa</i>		
Especies raras <0.1%	<i>C. blankii</i>	<i>C. bracarensis</i>	<i>C. catenulata</i>
	<i>C. chiropterorum</i>	<i>C. cifferi</i>	<i>C. eremophila</i>
	<i>C. fabianii</i>	<i>C. fermentati</i>	<i>C. freyschussii</i>
	<i>C. haemulonii</i>	<i>C. intermedia</i>	<i>C. magnoliae</i>
	<i>C. nirvariensis</i>	<i>C. palmioleophila</i>	<i>C. valida</i>
	<i>C. pararugosa</i>	<i>C. pseudorugosa</i>	<i>C. ullis</i>
	<i>C. pintolopesii</i>	<i>C. pulcherrima</i>	<i>C. Thermophila</i>
	<i>C. viswanathii</i>	<i>C. membranaefciens</i>	<i>C. lambica</i>
	<i>C. pseudohaemuloni</i>		

Quindós G. Candidiasis Asiva. Una cara cambiante. Epidemiología de la candidemia. Rev Iberoam Micol. 2014;5(1):185-90.

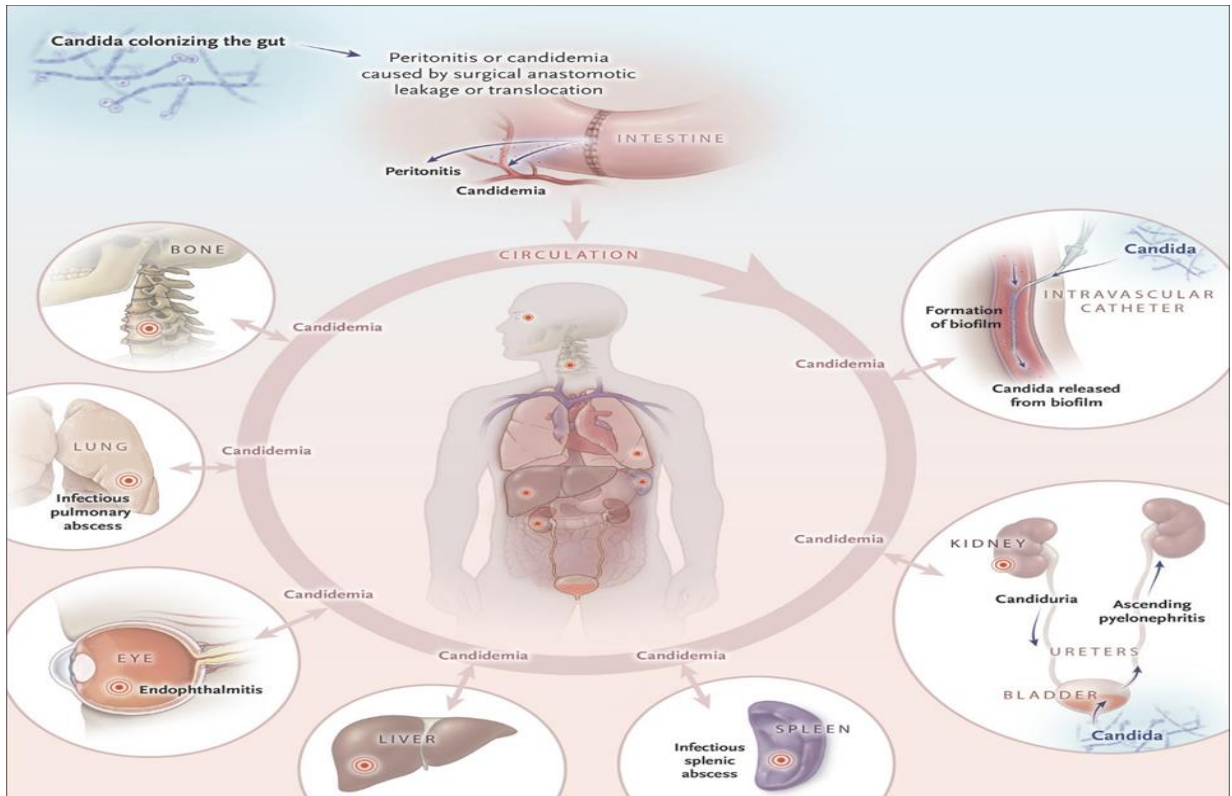
2.2.3 Vías de Infección

La mayor parte de las infecciones son de origen endógeno a partir de los reservorios mucocutáneos o cutáneos (introducidos a partir de catéteres u otros dispositivos de uso médico, que interrumpen la barrera cutánea), aunque también pueden ser exógenas, por ejemplo en los hospitales, donde pacientes transplantados o inmunosuprimidos a partir de materiales quirúrgicos, equipos de diálisis o endoscopios mal descontaminados o por transmisión horizontal a partir de la existencia de infecciones por levaduras en manos o uñas del personal que trabaja en unidades de cuidados intensivos (UCI), sin la debida protección. (27)

2.2.4 Patogénesis

Las especies de *Candida* que colonizan el intestino invaden a través de la translocación o a través de una fuga anastomótica después de la laparotomía y causan infección localizada y profunda (p. Ej., Peritonitis) o candidemia. En pacientes con catéteres intravasculares permanentes, la candidemia que se origina en el intestino o la piel conduce a la colonización del catéter y la formación de biopelícula. Los hongos son posteriormente liberados de la biopelícula, causando candidemia persistente. Una vez que se ha desarrollado la candidemia, ya sea de un catéter intravascular colonizado o por otros medios, los hongos pueden diseminarse, dando lugar a infecciones metastásicas secundarias en el pulmón, el hígado, el bazo, los riñones, los huesos o los ojos. Estas infecciones profundas pueden permanecer localizadas o provocar una candidemia secundaria. Durante la candidemia, los hongos en el torrente sanguíneo pueden ingresar a la orina, lo que produce candiduria. (28)

Figura 2: Patogenia de la Candidiasis



Campion EW, Kullberg BJ, Arendrup MC. Candidiasis Invasiva. N Engl J Med [Internet]. 2015;373(1):1445–56.

Available from: https://www.abdn.ac.uk/mmfi/documents/2015_NEJM_Kullberg_Candidiasis_review.pdf

2.2.5 Inmunogenética de las infecciones por *Candida*

La mayoría de los pacientes en la UCI no adquieren candidiasis invasiva, aunque comparten factores de riesgo similares. Por lo tanto, es probable que la variación en los genes que confieren susceptibilidad a la infección por *Candida* hace que algunos pacientes más propensos a la infección. Un gran estudio clínico reveló que la susceptibilidad a la candidemia se incrementó entre los pacientes europeos y norteamericanos que tenían polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en la vía de interferón-1 del receptor de tipo toll, en comparación con una cohorte de control clínico igualada para la enfermedad subyacente. Fueron identificados en un estudio de asociación del genoma completo en el que se evaluó la susceptibilidad a la candidemia, tres nuevos genes asociados con un mayor riesgo de enfermedad.

Los pacientes en la UCI que llevaron dos o más alelos en estos lugares particulares tenían un riesgo de candidemia que era 19 veces más alto que el riesgo

entre los pacientes que no tenían esos alelos. Del mismo modo, progresión de la enfermedad y candidemia persistente a pesar de la terapia antifúngica se asociaron con polimorfismos de citoquinas que condujeron a cualquiera de aumento de los niveles circulantes de antiinflamatoria interleucina-10 o disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias interleucina-12b. Estos resultados ponen de relieve la importancia del equilibrio de citoquinas con respecto tanto a la susceptibilidad a la adquisición de la candidiasis invasiva y la capacidad para eliminar la infección una vez que ha sido difundido. (16)

La identificación de alelos específicos relacionados con el riesgo de enfermedad y de vías de citocinas asociadas con resultados desfavorables sugiere que las estrategias de cribado basadas en la presencia o ausencia de ciertos SNPs pueden ayudar a identificar pacientes en riesgo que podrían beneficiarse del tratamiento antifúngico profiláctico o inmunoterapia complementaria. (16)

2.2.6 Formas Clínicas

Las candidosis superficiales están relacionadas con alteraciones en la hidratación y cambios en el pH de la piel, boca, faringe y otros tejidos superficiales. Las formas sistémicas de candidosis son invasivas y se observan en aproximadamente el 1% de los enfermos con SIDA avanzado, pero existen otros factores predisponentes relacionados: catéteres venosos colocados por tiempo prolongado, catéteres centrales, neutropenia o aplasias medulares (por drogas o invasión por otras infecciones), hiperalimentación parenteral, administración de antibióticos y citostáticos. (29)

El cuadro clínico es poco característico y constituye una de las causas de fiebre de origen desconocido. Las autopsias han demostrado que las localizaciones más frecuentes son los pulmones, el esófago, los riñones, el hígado, el bazo y el intestino delgado y las manifestaciones clínicas dependerán de la localización de la infección; entre otras se incluyen esofagitis, neumonitis, cistitis, pielonefritis y endocarditis. (30)

2.2.6.1 Bucal

- 2.2.6.1.1 Seudomembranosa. La forma aguda es la más frecuente y predomina en los recién nacidos y ancianos; localizada en lengua, carrillos y paladar se caracteriza por una capa blanca, adherente y membranosa, de bordes difusos y dispuesta sobre una base eritematosa, cuyo síntoma es el dolor. La membrana blanca es el conjunto de células epiteliales descamadas, fibrina, leucocitos, pseudohifas y levaduras unidos al epitelio inflamado. Los pacientes refieren pérdida de la sensación gustativa, ardor, disfagia alta y sialorrea.(31)
- 2.2.6.1.2 Atrófica eritematosa o estomatitis hipertrófica. Principalmente en personas que usan dentadura postiza, el epitelio es delgado, brillante y eritematoso, se presenta macroglosia, lengua escrotal (fisurada), gingivitis, hemorragias frecuentes de las encías y queilitis angular. (32)
- 2.2.6.1.3 Hiperplásica o leucoplaquia. Localizada en el dorso de la lengua, caracterizada por una capa blanca persistente, firme, rugosa, de margen irregular y eritematoso. Asociada a estomatitis, queilitis angular (localizada en las comisuras labiales, pudiéndose extender a los pliegues de la cara).(32)
- 2.2.6.1.4 Glositis romboide. Se afecta el dorso de la lengua, con atrofia de las papilas; puede ser una variante de la candidosisseudomembranosa crónica.(33)
- 2.2.6.1.5 Intertriginosa. Predomina en individuos obesos, cualquier pliegue puede estar afectado, se caracteriza por placas eritematosas, maceración, descamación fina, fisuras, lesiones satélites (pústulas, pápulas o vesículas). En caso de afectarse los espacios interdigitales, el signo principal es la maceración intensa, con escamas gruesas y blancas. (32), (33)

2.2.6.2 Vulvovaginitis

Esta forma se asocia con mayor frecuencia a etapas del ciclo menstrual y al embarazo. La mucosa vaginal y la vulva presentan eritema intenso que puede extenderse a pliegues inguinales y periné, en la periferia de las lesiones cutáneas se observan lesiones satélites. Generalmente se presenta dispareunia y leucorrea. El 75 % de las mujeres en edad reproductiva, presenta algún episodio de vulvovaginitis por *Candida* y en el 33 % es reiterado. Los síntomas son los habituales: prurito, sensación urente, disuria y dispareunia. Existe un riesgo mayor de recaídas en las pacientes HIV positivas. (34)

2.2.6.3 Balanitis

La piel del pene de individuos no circuncidados puede estar colonizada por *Candida*, sin evidencia de sintomatología. En los casos leves, se caracteriza por la presencia de pápulas o pústulas localizadas al glande con discreto eritema y dolor. En los casos severos o crónicos los cambios inflamatorios son persistentes sobre el glande y el prepucio. (35)

2.2.6.4 Candidiasis del área del pañal

Es un padecimiento generalmente secundario a una dermatitis por contacto, al permanecer húmeda la zona por el contacto con la orina al no haber un cambio constante del pañal. Se caracteriza por placas eritematosas, descamación, algunas veces áreas denudadas, acompañadas de pápulas o pústulas satélites. Suele haber infección mixta por bacterias. (36)

2.2.6.5 Onicomycosis y perionixis

La infección de las uñas por *Candida* se puede manifestar principalmente por onicolisis asociada a paroniquia o perionixis. En algunas ocasiones *Candida* puede penetrar la cara dorsal de la lámina ungueal y manifestarse por leuconiquia. En raras ocasiones se puede observar destrucción total de la lámina ungueal, con fisuras periungueales. Es frecuente que se asocie a una reacción de perionixis con inflamación, edema, dolor y exudado. (37)

2.2.6.6 Candidiasis mucocutánea crónica

Afección que se origina por deficiencias de la inmunidad mediada por células y en la que el compromiso cutáneo y ungueal es casi constante.

(6)

2.2.6.7 Esofagitis

La candidiasis esofágica es la segunda localización en orden de frecuencia y la causa más común de esofagitis en los pacientes infectados por el HIV. Los casos sintomáticos producen se presenta disfagia, odinofagia, náuseas, vómito, hematemesis y dolor retroesternal. Mediante endoscopía se observan placas blanquecinas difusas o focales asociadas a una mucosa hiperémica y friable, así como exulceraciones bien circunscritas; pero hay casos sin síntomas, en los que sólo la endoscopía muestra lesiones. La radiografía contrastada de esófago presenta defectos de relleno, ocasionados por las múltiples ulceraciones superficiales de la mucosa. Su aspecto es muy característico, llamado esófago en empedrado, aunque no es patognomónico. Los hongos del género *Candida* pueden complicar las lesiones esofágicas de otro origen como las aftas, las herpéticas y las producidas por Citomegalovirus. (38)

La colonización del intestino por el género *Candida* es habitual en los pacientes con SIDA. Los recuentos de colonias de levaduras en muestras de materia fecal están elevados en más del 70% de los casos. La aparición de diarrea, acompañada o no de fiebre en estos enfermos, es muy común, pero resulta muy difícil establecer el papel que desempeñan estos hongos en la producción de este cuadro clínico. (39)

2.2.6.8 Neumonía

Es una entidad de predominio en pacientes severamente inmunocomprometidos. La afección pulmonar generalmente es secundaria a una diseminación sanguínea, pero también la candidiasis bucal puede propagarse hacia el aparato respiratorio en los enfermos HIV positivos, su frecuencia es baja pero produce en ellos traqueítis, bronquitis y neumonía. Los exámenes endoscópicos del aparato respiratorio superior han puesto en evidencia la propagación de las

infecciones por *Candida* hacia la laringe, tráquea y bronquios. (40) En las mucosas se observan pseudomembranas sobre una base eritematosa y congestiva, es una de las causas de tos, uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes infectados por el HIV. (1)

Los estudios de autopsia han permitido comprobar que pueden también producir neumonitis. La evolución de la neumonía es grave y generalmente con desenlace fatal, los signos y síntomas más frecuentemente reportados son: tos productiva, fiebre, diaforesis nocturna, disnea y estertores alveolares. Radiológicamente se pueden observar áreas de consolidación e infiltrado intersticial difuso.(41)

2.2.6.9 Endocarditis

Es una patología que va en aumento. Se presenta en pacientes que reciben nutrición parental por infección de las válvulas cardíacas o después de la cirugía abierta de corazón. La drogadicción parenteral entre estos enfermos ha provocado un incremento de las endocarditis infecciosas por *Candida* en las cavidades derechas y en la válvula tricuspídea, es un hecho relativamente frecuente en los adictos a drogas por vía venosa, siendo *Candida parapsilosis*, la causa micótica más común. Las manifestaciones clínicas son muy similares a la endocarditis bacteriana: fiebre, insuficiencia de las válvulas, soplo cardíaco, insuficiencia cardíaca derecha y tromboembolismo pulmonar. La ecocardiografía bidimensional y transesofágica permite el reconocimiento de las vegetaciones que, cuando son de gran tamaño, incrementan la sospecha de endocarditis fúngica. (42)

2.2.6.10 Tracto urinario

Candida es la causa del 11% de las infecciones del tracto urinario. El principal factor de riesgo es el uso de sonda urinaria. La afección renal es por vía hematógenas a partir de un foco primario gastrointestinal. Puede causar abscesos perinefríticos, con daño a la corteza y finalmente obstrucción renal. Es frecuente que curse con pielonefritis y fungemia secundaria. Las manifestaciones son similares a las bacterianas, caracterizadas por fiebre, dolor en el flanco y mal estado general. La

función renal se puede deteriorar y el material fúngico acumulado en la pelvis renal causa obstrucción del sistema, con consecuente anuria y falla renal. En la cistitis los principales síntomas son la urgencia urinaria, disuria y hematuria. (43)

La uretritis por *Candida* es una entidad muy rara e incluye sensación de “quemadura” y prurito, con descargas mucoides. En mujeres se asocia a vaginitis por *Candida*.(23)

2.2.6.11 Sistema Nervioso Central

Se observa como hallazgo de autopsia en el 90% de los casos con candidiasis diseminada. Afecta a las meninges y al parénquima con formación de microabscesos, abscesos parenquimatosos, vasculitis granulomatosa y meningitis. Aparentemente, el aumento en la mortalidad se debe a una hipertensión intracraneana y disminución de la glucosa.(44)

2.2.6.12 Peritonitis

Es la complicación que se presenta en el 3% al 10% en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria, y en pacientes con cirugía de intestino, especialmente es secundaria a perforación de úlcera duodenal. En la mayoría de los casos la peritonitis es causada por *C. albicans*, aunque se ha observado una tendencia mundial al aumento de las especies *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. guilliermondii*.(45)

2.2.6.13 Ocular

La infección se produce por diseminación hematológica, o secundaria a la inoculación directa traumática o posterior a cirugía. En la endoftalmitis, los hallazgos en el fondo de ojo son lesiones blancas, algodonosas, que se extienden al humor vítreo. También se presentan dolor ocular, visión borrosa, escotomas. Si no se administra tratamiento, deja ceguera.(46).

2.2.7 Diagnóstico de laboratorio

2.2.7.1 Examen directo:

En fresco de orina, líquido cefalorraquídeo, materia fecal o agregando KOH al 15% en muestras de esputo, lavado/cepillado bronquial y/o macerados de fragmentos de tejido.(47)

2.2.7.2 Frotis de cualquiera de los productos biológicos mencionados, teñidos con Gram:

En ambas técnicas podrán apreciarse levaduras únicas o en gemación (blastoconidios) con o sin la presencia de pseudomicelio. En frotis las estructuras son Gram positivas. Se da mayor validez al papel patógeno de *Candida*, cuando se aprecian más de cuatro levaduras por campo, cuando son observadas a un aumento de 40x y/o existe pseudomicelio.(48)

2.2.7.3 Cultivo en agar dextrosa Sabouraud con y sin cicloheximida:

Crecimiento de colonias levaduriformes, de bordes enteros, limitadas, poco elevadas y de color blanco. Crecen en un promedio de 3 a 5 días a temperatura ambiente. Al examen microscópico, se observan múltiples levaduras, redondas u ovales, únicas o en gemación y en ocasiones formando pseudomicelio. Algunas cepas de *C. albicans* y *C. dubliniensis* son resistentes a la cicloheximida. El crecimiento de colonias 'puras' aisladas del mismo producto en cultivos consecutivos, apoya el papel patógeno de *Candida*. (7)

El arsenal terapéutico disponible para el diagnóstico de la candidiasis invasiva incluye la detección directa, en que unas muestras de sangre o tejido de normalmente sitios estériles se cultivan, y la detección indirecta, en el que se utilizan marcadores indirectos y de la polimerasa en cadena-reacción (PCR). Ninguna prueba es perfecta, por lo que es necesario realizar varias pruebas diagnósticas para lograr la máxima precisión. El cultivo es actualmente el único enfoque diagnóstico que permite la posterior prueba de susceptibilidad. La sensibilidad de los hemocultivos está lejos de ser ideal, con una sensibilidad de 21 a 71% en estudios de autopsia. (48)

Mientras que los hemocultivos pueden establecer un diagnóstico durante el período en que la *Candida* reside en el torrente sanguíneo, los cultivos de sangre obtenidos de pacientes con infecciones hematógenas y profundas suelen dar resultados negativos debido a que la *Candida* ha sido eliminada del torrente sanguíneo en el momento en que la muestra de sangre es recogida. Los hemocultivos están limitados por tiempos de respuesta lentos y por el hecho de que un resultado positivo puede ser revelado sólo tarde en el curso de la enfermedad. Los hemocultivos positivos deben estimular la iniciación inmediata de la terapia y la búsqueda de focos metastásicos. (48)

Los antígenos de manzana de *Candida* y los anticuerpos antimannanos y β -D-glucano son los principales marcadores sustitutos para la candidiasis invasiva. El rendimiento informado de los ensayos para estos marcadores varía algo según la mezcla de casos, la frecuencia de muestreo y la elección del comparador. (47)

Los estudios que incluyen controles sanos o pacientes menos gravemente enfermos pueden sobrestimar la especificidad, ya que hay muchas fuentes potenciales de contaminación de la prueba de β -D-glucano que pueden producir resultados falsos positivos, y estos se encuentran más frecuentemente en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva. (47)

Se han evaluado varias pruebas de PCR internas para la detección de candidiasis invasiva. Sin embargo, la validación y la estandarización limitadas han obstaculizado su aceptación e implementación. Nguyen et al. informó que un ensayo interno de PCR tenía una sensibilidad del 89% para la candidiasis profunda que no se detectó en hemocultivos. Dos pruebas de PCR comerciales se han comercializado - la SeptiFast y el Panel T2*Candida* multiplex totalmente automatizado, que fue lanzado en 2015. El Panel T2*Candida* recientemente se ha probado en un ensayo clínico que produjo resultados prometedores. (16)

2.2.7.4 Tratamiento

En la práctica clínica habitual, existen dos situaciones bien diferenciadas, la candidiasis documentada (candidemia, peritonitis candidiásica y menos frecuentemente, endoftalmitis), y la candidiasis probable o posible (que recoge todas las situaciones clínicas que no están incluidas en la situación anterior). En este último grupo, se incluyen pacientes críticos con comorbilidades asociadas, larga estancia en UCI y con factores de riesgo, en los que se documentan aislamientos en dos o más factores no contiguos, de manera aislada o permanente, y en los que existe una clínica infecciosa más o menos grave asociada. Curiosamente, este grupo de pacientes es el que más problemas plantea en su manejo diagnóstico-terapéutico, pues resulta muy numeroso y frecuente, y en los que, de manera empírica, el clínico implementa en bastantes ocasiones (1 de cada 3), terapia antifúngica. Esta última condición clínica podría pasar por Colonización Candidiásica de alto grado. (49)

La problemática del tratamiento en aquellos pacientes críticos que no tienen una infección candidiásica documentada se abordó en forma diferente. Existe un grado de confusión en la literatura en cuanto al tipo de paciente sobre el que se desarrollan las complicaciones infecciosas fúngicas. No es lo mismo un paciente médico que quirúrgico e, incluso, entre estos últimos, no es lo mismo un paciente quirúrgico con cirugía abdominal que torácica, vascular o traumatológica.(50)

También existe cierto grado de confusión en cuanto a los diferentes aspectos fisiopatológicos que concurren en la colonización/ infección candidiásica en el Paciente adulto no neutropénico. Las diferentes situaciones a las que se enfrenta el clínico, en un selectivo grupo de pacientes, obviamente, tienen mecanismos fisiopatológicos distintos, puesto que los factores de riesgo para una Candidemia no deben ser los mismos que para una peritonitis o endoftalmitis candidiásica. (51)

El mecanismo fisiopatológico de una Candidemia es diferente si esta está relacionada con un catéter que si no lo está (probablemente provenga de intestino); las complicaciones derivadas de esta situación, el tratamiento y el resultado también difieren. (51)

Otra cuestión confusa es el tema de las definiciones, tenemos problemas en los conceptos de candidiasis probable, posible o probada, dado que, aunque empleemos la misma terminología que en los pacientes inmunodeprimidos y que fue bastante bien determinado recientemente por Ascoglu y col; esta clasificación es difícilmente aplicable al paciente adulto no neutropénico.(52)

A expensas del desarrollo y disponibilidad de la nueva generación de pruebas diagnósticas rápidas y sensibles, el valor de la clínica y la presencia de colonización candidiásica siguen siendo fundamentales para guiar el establecimiento de tratamiento antifúngico temprano en pacientes con alto riesgo de infección candidiásica. (53)

2.2.7.4.1 Tratamiento Temprano

Estudios observacionales retrospectivos han sugerido que la terapia antimicótica presuntiva temprana (terapia basada en síntomas o biomarcadores) se asocia con una reducción de la mortalidad entre los pacientes con candidiasis invasiva. Los análisis multivariados recientes, que corrigieron los factores de confusión que probablemente introdujeran sesgo en los estudios de cohortes observacionales, han proporcionado apoyo. (7)

Estos análisis identificaron consistentemente el uso temprano de una terapia antifúngica apropiada y el control de la fuente de infección como determinantes principales de la supervivencia. Por lo tanto, aunque es plausible que el tratamiento precoz y presuntivo de pacientes con candidiasis invasiva sea beneficioso, estas estrategias no han sido validadas por estudios prospectivos.(7)

2.2.7.4.2 Elección de la Terapia Antimicótica

Tres clases de fármacos antifúngicos están disponibles para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Y cada nuevo fármaco antifúngico se ha comparado con un régimen estándar preexistente en ensayos aleatorios. Sin embargo, estos estudios fueron impulsados por la no inferioridad, y los estudios prospectivos destinados a evaluar la superioridad de una clase de fármaco antifúngico sobre otro y para identificar las estrategias más eficaces de tratamiento antimicótico no están disponibles. (54)

Los primeros estudios mostraron que el fluconazol, el voriconazol y la caspofungina eran tan eficaces como el desoxicolato de anfotericina B y se asociaban con niveles significativamente más bajos de efectos tóxicos y de interrupción del tratamiento. Los resultados de estos estudios marcaron el fin del uso de anfotericina B desoxicolato como una opción de tratamiento para la candidiasis invasiva, excepto en ambientes con recursos limitados. La micafungina ha demostrado ser tan eficaz como caspofungina y anfotericina B liposomal en dos ensayos comparativos posteriores. (55)

Pocos datos están disponibles para respaldar las recomendaciones relativas a la duración total de la terapia o el procedimiento de reducción de las equinocandinas a los azoles intravenosos u orales. Dado que se supone que el tratamiento inicial con las equinocandinas es más eficaz en la prevención de la muerte, el requisito primario para la transición a los azoles debería ser la estabilización clínica del paciente más que la identificación de la especie infectante y su susceptibilidad a los azoles solamente - Excepción de la infección por *C. parapsilosis*. (56)

2.3 Epidemiología de la Resistencia Antimicótica

La resistencia es un cambio de sensibilidad o susceptibilidad al antifúngico que puede medirse in vitro por métodos de laboratorio apropiados. Los mecanismos de resistencia antifúngica se clasifican en dos categorías, resistencia microbiológica y resistencia clínica. (57) La resistencia microbiológica se define como el crecimiento del microorganismo a dosis normales del antifúngico, sin embargo, éste puede ser inhibido a una concentración más alta. La resistencia clínica se define como el crecimiento del microorganismo a pesar de la administración de un agente antifúngico lo que esto se asocia con una alta probabilidad de falla terapéutica. En otras palabras el patógeno no se puede inhibir a dosificaciones normales pero si a concentraciones más altas las cuales podrían ser no seguras para el paciente.(58)

El estudio de vigilancia antifúngica Artemis DISK (1997 a 2003) menciona que en 10 especies la resistencia al fluconazol se incrementó de manera notable: *C. albicans* 0.8 a 1.5%, *C. tropicalis* 3 a 6.6%, *C. parapsilosis* 2 a 4.2%, *C. lusitaniae* 1.6 a 6.6% y *C. kefyr* 0 a 5.7%; en otras especies se ha mantenido durante 6.5 años. (15) En México, aunque no se han cuantificado los casos de resistencia en hospitales de atención general y de especialidades, se ha observado un incremento importante en el número de pacientes con micosis que no responden a los tratamientos.

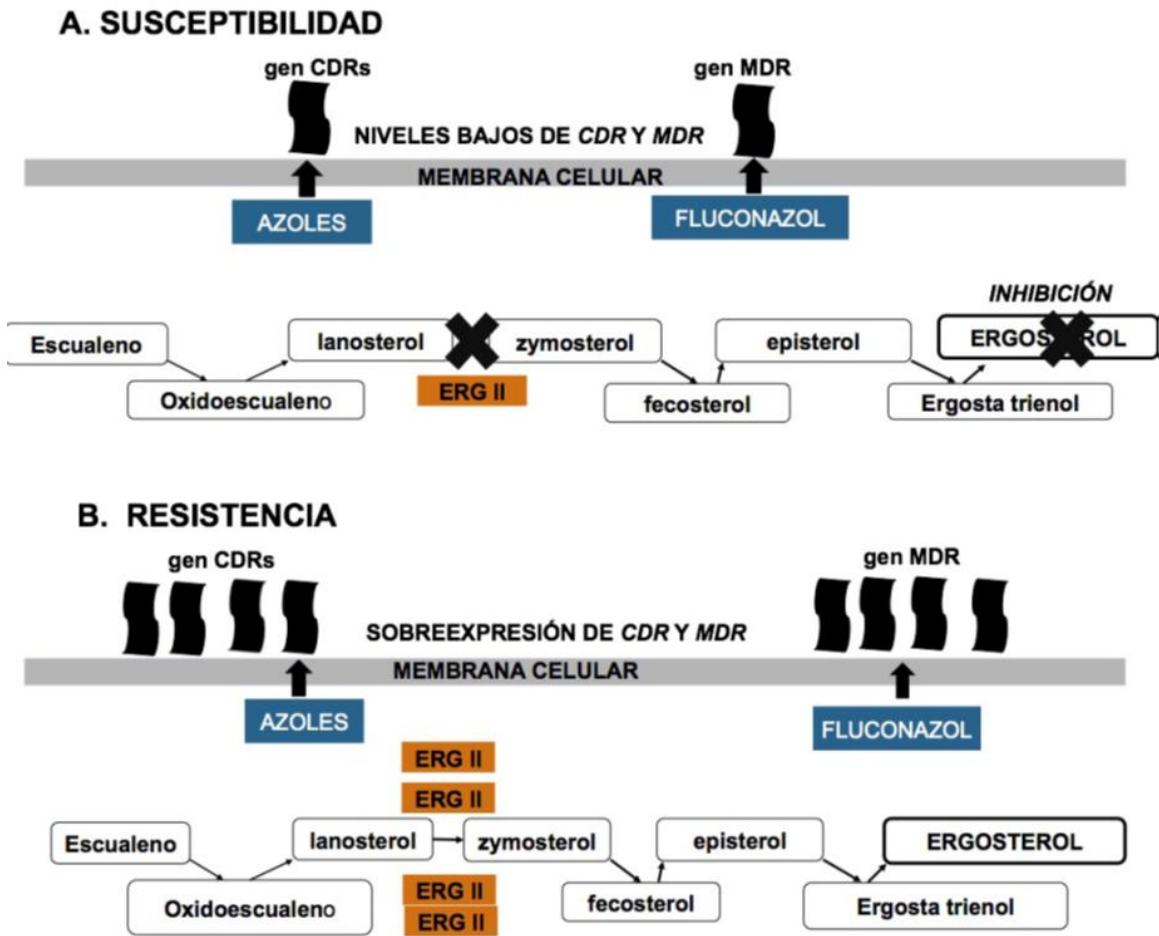
2.3.1 Mecanismos de Resistencia Antifúngica

Existen dos mecanismos por los que *Candida* puede adquirir resistencia a un azol. El primer mecanismo se debe a mutaciones moleculares de la enzima diana del antifúngico, como la alteración de las enzimas relacionadas en la síntesis del ergosterol; el segundo mecanismo se debe a la formación de barreras de permeabilidad o sistemas de bombeo del antifúngico fuera de la célula, como la alteración en las bombas de expulsión: ATP-bindingcassette (ABC) y facilitadores mayores (MF). (59)

Alteración en las bombas de expulsión: ATP-bindingcassette (ABC) y Facilitadores Mayores (MF). Los transportadores ATP-bindingcassette (ABC) y Facilitadores mayores (MF) son un sistema de bombeo activo mediado por ATP, se localizan en la membrana citoplasmática y contribuye a la resistencia de casi todos los azoles, expulsando el fármaco hacia el exterior de la célula. Los transportadores ABC son codificados por los genes CDR (*CandidaDrugResistance*) y los transportadores MF son codificados por los genes MDR (*MultidrugResistance*). (60) La sobreexpresión de los transportadores es la causa más frecuente de resistencia a los antifúngicos (todos los azoles), mientras que la sobreexpresión por los genes MDR sólo confiere resistencia al fluconazol En una célula susceptible, los antifúngico azólicos entran por difusión pasiva actuando sobre la enzima lanosteroldesmetilasa, que es producto del gen ERG11, lo cual inhibe la síntesis del ergosterol. (61)

Estas células sensibles presentan expresión de niveles bajos de los genes CDR y el gen MDR. En una célula resistente, los azoles son menos efectivos contra el lanosterol 14-alfa-desmetilasa por la sobreexpresión de los genes CDR y MDR. Las células resistentes pueden tener uno o ambos mecanismos de resistencia. (62)

Figura 3: Mecanismo de Resistencia



López-Ávila et al; Resistencia a *Candida albicans*; Vol. 27, No. 3, septiembre-diciembre de 2016

2.3.2 Factores Externos que Contribuyen a la Resistencia

2.3.2.1 Factores farmacológicos

Diversos factores relacionados a la farmacocinética, farmacodinamia, interacciones fármaco-fármaco o bien con la dosificación de los antifúngicos se encuentran asociados con la resistencia antimicótica. (61) Los antifúngicos presentan con frecuencia efectos secundarios y colaterales, por lo que su margen terapéutico es estrecho, limitando su utilización. Cada uno muestra características farmacológicas distintas, que deben tomarse en consideración a la hora de tratar a enfermos con micosis sistémicas. El perfil de actividad de los azoles depende de cada fármaco pero en términos generales, muestran un espectro de acción amplio. (63)

La resistencia ante los tratamientos antimicóticos no es el único motivo de preocupación; también la toxicidad y las interacciones medicamentosas clínicamente importantes a través de sus efectos sobre las enzimas humanas del citocromo P450, motivan a la realización de estudios farmacocinéticos profundos de estos compuestos, contemplando los grupos poblacionales a los que van dirigidos los tratamientos, además de las características demográficas, clínicas y genéticas de cada individuo y del contexto ambiental en el que éste se desarrolla. Por otro lado, las vías de administración son otra línea de investigación para encontrar una formulación con la capacidad de integrar todo el compuesto activo, causando la menor toxicidad posible.(64)

Los azoles pueden interactuar con fármacos favoreciendo la disminución en el pH gástrico, lo cual altera su absorción hasta un 40% por ser altamente lipofílicos. También pueden inducir cambios en la pKa de otros medicamentos y tener múltiples interacciones medicamentosas (especialmente, voriconazol e itraconazol), produciendo hepatotoxicidad, aunque este efecto es más raro con los nuevos azoles.(65) Se ha demostrado que la acumulación de los azoles como el ketoconazol, altera la síntesis de la membrana celular de los hongos, previene la formación de las pseudo hifas de *Candida* e incrementa la fagocitosis de los hongos; aunque es uno de los fármacos más utilizados en la onicomicosis, su toxicidad hepática es muy importante. (66)

2.3.2.2 Factores relacionados al huésped:

Candida albicans tiene varios atributos de virulencia para colonizar el huésped y ocasiona daño de forma directa, al activar, resistir o desviar los mecanismos de defensa del mismo. Las infecciones oportunistas se presentan fundamentalmente en huéspedes inmunocomprometidos con disfunción de mecanismos de defensa. Entre los factores epidemiológicos que contribuyen para la presencia de estas infecciones se encuentra el aumento de la población susceptible, mayor número de pacientes con VIH-SIDA, pacientes oncológicos, pacientes trasplantados y pacientes con enfermedades autoinmunes. (67)

Así mismo, este hongo, ha sido el principal patógeno y, actualmente, es responsable de 59% de las septicemias a nivel mundial y de 45% en Latinoamérica; es el cuarto patógeno en frecuencia aislado a partir de hemocultivos en caso de infecciones nosocomiales, de 25 a 50% ocurre en la unidad de cuidados intensivos. La mortalidad se reporta entre 29 y 40%. (68) Los pacientes oncológicos pueden padecer de inmunosupresión por su misma enfermedad, por un padecimiento concomitante, puesto que la neutropenia característica de estos pacientes predispone a infecciones por *Candida* y *Aspergillus*. Se ha reportado que el 80% de las infecciones fúngicas son en pacientes con cáncer y en más de 50% por *C. albicans*. (69)

En los pacientes trasplantados, estas infecciones son la más importantes, en el trasplante de hígado, la candidiasis son de un 62 a 83%, riesgo que se ve influido por el procedimiento quirúrgico; de los pacientes trasplantados de riñón, la infección es hasta de un 95%, la mayoría se limita al tracto genitourinario y sólo 5% presenta enfermedad diseminada. Los factores de riesgo son diabetes, diálisis, enfermedad hepática. (1) En pacientes con VIH-SIDA, las más comunes son la candidiasis esofágica, vaginal, traqueal, bronquial o pulmonar.

En cuanto al conteo de linfocitos T CD4 con el que se presenta esta infección, en diversas series se documentan conteos variables para las diferentes formas de candidiasis mucocutánea y, generalmente, se considera que los pacientes con candidiasis orofaríngea presentan conteo de CD4 menor de 300 células/ μ l, a diferencia de la infección vulvo-vaginal que generalmente se asocia a conteos mayores de 300 CD4/ μ l. Algunos autores plantean que con conteos de CD4 menores de 300 células/ μ l, se presentan infecciones recurrentes y estas infecciones se convierten en marcadores de progresión de la enfermedad. (70) Debido a que muchos de los factores de riesgo no son prevenibles o modificables, se requiere proteger a los pacientes susceptibles a la exposición a hongos. Aún queda por definir el tipo de paciente, el agente antifúngico, la vía de administración, el momento adecuado para la terapia profiláctica y el correcto seguimiento de la dosis y horarios para su administración. (71)

2.3.2.3 Métodos para la Detección de la Resistencia Antifúngica

La cuantificación de la actividad in vitro de los antifúngicos se evalúa habitualmente mediante algunas de las variantes de los métodos de dilución. Los métodos utilizados para su determinación pueden realizarse en medios sólidos (dilución en agar) o líquidos (dilución en caldo). De manera general, se utilizan diluciones dobles seriadas de un antifúngico determinado para enfrentar a una suspensión fúngica: la menor concentración de antifúngico (expresada en unidades/ml o mg/ml) que inhibe el desarrollo del hongo se denominará Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Estos resultados pueden ser interpretados y trasladados a las categorías cualitativas de sensible (S), moderadamente sensible (MS), intermedio (I) o resistente (R). La CMI se ha establecido como “gold standard” frente a otros métodos que evalúan susceptibilidad antifúngica; además de confirmar resistencias inusuales, da respuestas definitivas cuando el resultado obtenido por otros métodos es indeterminado. (72)

Actualmente, hay disponibles dos comités que se encargan de la determinación de resistencia antifúngica: El Instituto de Estándares para el Laboratorio y la Clínica (CLSI por su sigla en inglés) en Estados Unidos y el subcomité para las Pruebas de Sensibilidad Antifúngica de la Unión Europea, de la Sociedad de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (EUCAST, por sus siglas en inglés), en Europa. Ambos cuentan con estándares que permiten determinar la concentración mínima inhibitoria frente a las levaduras, permitiendo conocer el perfil de sensibilidad de las distintas especies y permitir al igual la detección de resistencia con el fin de elegir el tratamiento inicial adecuado. (73) El objetivo de ambos comités ha sido establecer puntos de corte para interpretar los resultados de los estudios de sensibilidad. Actualmente, los procedimientos del EUCAST y del CLSI para definir puntos de corte son muy similares y se fundamentan en el análisis poblacional de las CMI de los microorganismos, así como en la aplicación de diferentes variables farmacocinéticas y farmacodinámicas, que permiten relacionar los resultados del antibiograma con la respuesta clínica a un determinado antimicrobiano. Asimismo, se han definido los puntos de corte epidemiológicos, valores que ayudan a separar la población normal sensible de un grupo de microorganismos de la población resistente, que en muchas ocasiones presenta mecanismos de resistencia. Estos puntos de corte epidemiológicos pueden utilizarse para interpretar los resultados de los estudios de sensibilidad, en casos en los que no hay suficiente información para establecer puntos de corte clínico.(74)

El CLSI, desarrolló la metodología para pruebas de sensibilidad antifúngica para *Candida* spp. y *Cryptococcus neoformans* por microdilución en caldo (M27-A2), como estándar de referencia para evaluar la sensibilidad de diferentes especies micóticas a agentes antifúngicos. Con base en estos estudios, el subcomité EUCAST, propuso un método de referencia de microdilución en caldo para determinar la sensibilidad de las levaduras, que fue desarrollado para probar clínicamente aquellas que puedan fermentar significativamente la glucosa, el cual es válido principalmente para *Candida* spp. (74)

2.3.2.4 Resistencia Emergente

La resistencia al tratamiento antifúngico puede surgir ya sea mediante la selección de especies con resistencia intrínseca o una inducción de resistencia en aislamientos de especies que son normalmente susceptibles. La antigua ruta es la más común, como se ilustra por la aparición de *C. glabrata* después de la introducción de fluconazol y de *C. parapsilosis* en entornos en los que no había aumento del uso de equinocandina. Además, la insuficiencia de la dosificación de los azoles se ha asociado con la aparición de resistencia. (75)

Los aislamientos de *Candida* con resistencia adquirida a las equinocandinas se han reportado con frecuencia creciente. *C. glabrata* está excesivamente representados entre los aislados-equinocandina resistente, con tasas de resistencia de 2 a 5% y hasta un 8 a un 12% en los centros seleccionados para la atención terciaria. La resistencia adquirida a las equinocandinas también ha sido reportada para *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* y *C. dubliniensis*. (76)

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

Establecer la frecuencia de Colonización por *Candida* y Candidemia en la unidad de Cuidados intensivos en hospital General San Juan de Dios.

3.2 Objetivos Específicos:

- 3.2.1 Establecer la Frecuencia de Resistencia terapéutica antifúngica a los Azoles en pacientes con cultivos positivos a *Candida*.
- 3.2.2 Conocer las comorbilidades más frecuentes asociadas a la colonización por *Candida* spp.
- 3.2.3 Establecer la distribución de Especies por *Candida*.
- 3.2.4 Determinar los sitios anatómicos asociados a colonización por *Candida* en la unidad de terapia intensiva

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudio

Estudio Descriptivo Ambilectivo.

4.2 Población:

Pacientes mayores de 13 años, con cultivo positivo por *Candida*, desarrollados en la estadía de la unidad de Terapia Intensiva del Hospital General San Juan de Dios.

4.3 Selección y tamaño de la muestra

Pacientes diagnosticados con *Candida* por cultivos positivos que oscilan entre 5 a 7 por mes.

Formula:

$$n = \frac{Nz^2pq}{d^2(N-1) + z^2pq}$$

Dónde:

N= Población Total. **72**

Z=Puntaje. **1.96**

P=Proporción de la población que posee la característica de interés.

Se dio .5 para darle el máximo valor de n. **0.5**

q=1-p. **0.5**

d=coeficiente de confiabilidad * Error estándar. **0.5**

Quedando la fórmula de la siguiente manera:

$$n = \frac{72(1.96)^2(0.5)(0.5)}{(.05)^2(72-1) + (1.96)^2(0.5)(0.5)}$$

Siendo n = **61**.

4.4 Unidad de análisis

Pacientes mayores de 13 años, con cultivo positivo por *Candida*, desarrollados en la estadía de la unidad de Terapia Intensiva del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo correspondiente de septiembre 2017 a mayo 2018.

4.5 Criterios de Inclusión y exclusión

4.5.1 Inclusión

4.5.1.1 Pacientes mayores de 13 años.

4.5.1.2 Cultivos positivo por *Candida* en el laboratorio bacteriológico.

4.5.1.3 Resultados de antifungigrama de cultivos positivos a *Candida*.

4.5.2 Exclusión:

4.5.2.1 Resultados de cultivos que reporten muestra contaminada.

4.5.2.2 Pacientes adultos críticos neutropénicos con cultivos positivos a *Candida*.

4.6 Variables estudiadas

Características epidemiológicas:

Edad.

Sexo.

Comorbilidades.

Características de la infección:

Especie de *Candida*.

Lugar de colonización por *Candida*.

Tratamiento inmunosupresor

Tratamiento antifúngico

Resistencia antifúngica.

4.7 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.	Años	Cuantitativa
Sexo	Clasificación en hombre y mujer de acuerdo a los órganos reproductivos y funciones del complemento constitucional.	Sexo referido en la boleta de recolección de datos femenino o masculino.	Cualitativa
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades referidas por el paciente o familia	Cualitativa
Especie de <i>Candida</i>	<i>Candidas</i> patógenas aisladas en colonias que pueden o no causar infección en el ser Humano.	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. dubliniensis</i>	Cualitativa
Lugar de colonización por <i>Candida</i>	Es la presencia de <i>Candida</i> en lugares no significativos de infección e invasión es la capacidad del hongo de invadir tejidos provocando o No infección	Vascular por uso de dispositivos intravasculares Dispositivo Urinario Esofágico Herida operatoria Secresiones traqueales Gástrico Colónico	Cualitativa

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable
Tratamiento Inmunosupresor	Medicamento para suprimir o reducir la capacidad de respuesta inmune	Esteroides. Quimioterapicos Inmunoterapia. DMARS. Otros:	Cualitativa
Antibióticos de amplio espectro	Antibiótico que actúa de forma extendida hacia diversas bacterias patógenas	Carbapenemicos Aminoglicosidos Linezolid Vancomicina Tigeciclina Fosfomicina Polimixina B Otros	Cualitativa
Resistencia antifúngica	Fenómeno Infrecuente asociado a altas tasas de Mortalidad. Trata de la perdida de sensibilidad de ciertos tipos de candidas a ciertos antifúngicos comúnmente utilizados	Sensibilidad Resistencia	Cualitativa

4.8 Instrumento utilizado para la recolección de Información

Expedientes médicos de los pacientes.

4.9 Procedimiento para la recolección de la información

Se realizó una carta de solicitud a Director, Jefe de Docencia e Investigación, para obtener acceso a los expedientes médicos de los pacientes de pacientes atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General San Juan de Dios periodo correspondiente Septiembre 2017 a Mayo 2018 que cumplieran criterios de inclusión. A la vez se solicitó autorización al Jefe de laboratorio clínico y micología para acceder a libros de reporte de cultivos, de los pacientes.

4.10 Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación

Debido a que este estudio consiste en la revisión sistemática de expedientes clínicos y no existirá contacto directo con los pacientes, se clasifica como un estudio sin riesgo ya que los datos obtenidos en los expedientes clínicos serán utilizados únicamente para el estudio a realizar. Los datos serán manejados con privacidad y confidencialidad.

4.11 Procedimientos de análisis de la información:

4.11.1 Se tabularon todos los datos obtenidos a través de la boleta de recolección de datos, Los datos obtenidos fueron registrados y analizados en Epi Info 3.5.4. Se utilizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas frecuencias simples y porcentajes, para la relación entre variables cualitativas se aplicó prueba exacta de Fisher y chi cuadrado.

4.11.2 Seguidamente se discutieron y analizaron los resultados, obteniéndose las conclusiones correspondientes y se formularon las recomendaciones pertinentes.

4.11.3 Llevados a cabo todos los pasos anteriormente mencionados se elaboró y presentó un informe final al comité de la Escuela de Estudios de Postgrado.

V. RESULTADOS

487 pacientes ingresaron al Intensivo del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de septiembre 2017 a mayo 2018; en estos la frecuencia de colonización por *Candida* fue del 13% y de estos el 1.8% presentaron Candidemia. (Tabla 1).

Tabla 1: Frecuencia de Colonización por *Candida* y Candidemia

	n	%
Total, de pacientes ingresados a intensivo	487	100
Pacientes con colonización por <i>Candida</i> y candidemia	73	15
Pacientes excluidos del estudio	12	16
Muestra y n de pacientes colonizados por <i>candida</i>	61	13
n de pacientes con Candidemia	9	1.8

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

La muestra del estudio fue de 61 pacientes colonizados por *candida*; de los cuales el 51% perteneció al sexo femenino y el 49% al masculino. El rango de edad más frecuente fueron pacientes mayores de 62 años con un 28% en segundo lugar pacientes entre 21 a 28 años de edad con un 21%. (Tabla 2).

Tabla 2: Características epidemiológicas

Variable		N	%
Sexo	Femenino	31	51
	Masculino	30	49
	Total	61	10
Edad	13-20	7	11
	21-28	13	21
	29-36	6	10
	37-44	8	13
	45-52	4	7
	53-61	6	10
	>62	17	28
	Total	61	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Las comorbilidades más frecuentes en pacientes colonizado por *candida*, ingresados al intensivo, fueron: Diabetes Mellitus (36%), Insuficiencia Renal Crónica (18%), Hipertensión arterial (7%). El 77% de los pacientes colonizados por *candida* recibieron algún tipo de tratamiento quirúrgico, siendo los más frecuentes Craneotomía (28%) y seguido de laparotomía exploratoria (23%), 14% de pacientes con candidemia, fueron sometidos a algún tipo de tratamiento quirúrgico (Tabla 3).

Tabla 3: Comorbilidades más frecuentes asociadas a colonización

Comorbilidades		Colonización	%	Candidemia	%	
Antecedentes médicos	Diabetes Mellitus	22	36	1	2	
	Insuficiencia Renal Crónica	11	18	1	2	
	Hipertensión arterial	4	7			
	Cáncer	4	7	1	2	
	Miastenia Gravis	3	5			
	Evento Cerebrovascular	2	3			
	Distrofia Muscular	1	2	1	2	
	Cirrosis Hepática	1	2			
	Esclerosis Múltiple	1	2			
	Tratamiento quirúrgico	Craneotomía	17	28	1	2
		Laparotomía exploratoria	14	23	2	4
Cirugía Gastrointestinal		9	15	5	8	
Otros		7	11			

* Eventos de respuesta múltiple, la suma de porcentajes es mayor a 100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

De los 61 pacientes colonizados por *candida* el 20% fue tratado con Esteroides y el 5% con Inmunoterapia. El 95% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico con Carbapenemicos, 87% con Vancomicina, 34% Tigecilina, el 13% Fosfomicina 10%

Aminoglicosidos, 7% linezolid y Polimixina B. (Tabla 4). El 37% de pacientes con candidemia, estuvieron bajo tratamiento antibiótico de amplio espectro. Del total de los pacientes que recibieron nutrición parenteral 71% presentaron candidemia. (Tabla 4).

Tabla 4: Factores de riesgo para Candidemia

Tratamiento		Colonización	%	Candidemia	%
Inmunosupresor	Esteroides	12	20	1	2
	Inmunoterapia	3	5	0	0
Antibiótico	Carbapenemicos	58	95	9	15
	Vancomicina	53	87	8	13
	Tigeciclina	21	34	4	7
	Fosfomicina	8	13	0	0
	Aminoglicosidos	6	10	0	0
	Linezolid	4	7	1	2
	Polimixina B	4	7	0	0
Nutrición parenteral	Si	2	3	5	8
	No	50	82	4	7

* Eventos de respuesta múltiple, la suma de porcentajes es mayor a 100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Respecto a las características de pacientes colonizados por *candida*, las especies más frecuentes detectadas en cultivo fueron: *C. tropicalis* con el 51%, *C. albicans* 38% y *C. glabrata* 16% de los casos. Los lugares de colonización más frecuentes fueron: Orina del dispositivo de drenaje urinario 69%, secreción endotraqueal 38%, vascular por uso de dispositivos intravasculares 8%, Herida operatoria 5%. (Tabla 5).

Tabla 5: Características de la Colonización

Características		n	%
Especie de <i>Candida</i>	<i>C. tropicalis</i>	31	51
	<i>C. albicans</i>	23	38
	<i>C. glabrata</i>	10	16
	<i>C. krusei</i>	3	5
	<i>C. parapsilosis</i>	2	3
	<i>C. dubliniensis</i>	1	2
	Lugar de colonización	Orina del Dispositivo de drenaje Urinario	42
Secreción del tubo endotraqueal		23	38
Catéter Vascular		5	8
Herida operatoria		3	5
Líquido cefalorraquídeo del Dispositivo de drenaje		1	2
Esofágico		0	0
Gástrico		0	0
Colónico		0	0

* Eventos de respuesta múltiple, la suma de porcentajes es mayor a 100

Fuente: Boleta de recolección de datos

Al asociar la cantidad de pacientes con hemocultivo positivo y especie de *Candida*, se observó que el 45% de los hemocultivos fueron positivos para *C. albicans*, seguido del 22% para *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, solo un 11% para *C glabrata*. (Tabla 6).

Tabla 6: Asociación entre Hemocultivo positivo y especie de *Candida*

Especie de <i>Candida</i>	Total	%
<i>C. albicans</i>	4	45
<i>C. tropicalis</i>	2	22
<i>C. parapsilosis</i>	2	22
<i>C. glabrata</i>	1	11

* Eventos de respuesta múltiple, la suma de porcentajes es mayor a 100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se observó mediante antifungigrama la sensibilidad a los Azoles Fluconazol y Voriconazol en el 81 y 91% respectivamente, y resistencia 11 y 6% respectivamente. Estos resultados corresponden a 104 muestras colonizadas de diferentes sitios anatómicos de 61 pacientes (Tabla 7).

Tabla 7: Sensibilidad y Resistencia a los Azoles en Antifungigrama

Terapia antifúngica	Respuesta	Total	%
Fluconazol	Sensibilidad	84	81
	Intermedio	8	8
	Resistencia	12	11
Voriconazol	Sensibilidad	95	91
	Intermedia	3	3
	Resistencia	6	6

* Eventos de respuesta múltiple, la suma de porcentajes es mayor a 100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

VI. DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

487 Pacientes ingresaron al Intensivo del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de septiembre 2017 a mayo 2018; en estos la frecuencia de colonización por *Candida* fue del 13% (61 pacientes) y de estos el 1.8% (9 pacientes) presentaron Candidemia. Acorde con la literatura la infección por *Candida spp.* es una de las mayores causas de morbilidad en humanos, por su gran variedad de manifestaciones patológicas que ocasionan, desde enfermedad superficial y de mucosas hasta enfermedad invasora asociada a candidemia y metástasis. (5)

La muestra del estudio fue de 61 pacientes colonizado por *candida* y candidemia; dentro de las características epidemiológicas no se observó diferencia en cuanto a la frecuencia de colonización entre el sexo masculino (49%) y femenino (51%). En los pacientes mayores de 62 años se observó mayor frecuencia de colonización por *Candida* (28%); la confiabilidad de esta información se apoya en la literatura que describe que la incidencia de Candidemia es específica de la edad, con las tasas máximas observadas en los extremos de la edad.(16)

El 61 % de pacientes colonizados por *candida* presentaron algún tipo de comorbilidad como: Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Insuficiencia renal crónica siendo estas las más frecuentes, el 8% de los pacientes comorbilidosos desarrollo candidemia. El 77% de los pacientes fueron ingresados al Intensivo posterior a tratamiento quirúrgico fueron colonizados por *candida*, siendo los más frecuentes Craneotomía (28%) y laparotomía exploratoria (23%), el 14 % desarrollo candidemia.

De los 61 pacientes el 27% se administró tratamiento inmunosupresor, el 95% de los pacientes colonizados por *candida* recibieron tratamiento con Carbapenemicos, 87% Vancomicina, 34% Tigecilina, no se encontró asociación significativa entre el uso de antibióticos de amplio espectro y el resultado del cultivo, dado que el valor p de la prueba exacta de Fisher, es mayor que el nivel de significancia (ver anexo tabla 1). Esto a pesar de que existen estudios acerca del uso de tratamiento inmunosupresor y antibióticos intravenosos como factor de riesgo para Candidemia. (77)

De las más de 17 especies de *Candida* reconocidas como patógenos frecuentes en el humano descritas en la literatura, en este estudio *C. tropicalis* (51%), *C. albicans* (38%) *C.*

glabrata (16%), *C. krusei* (5%), *C. parapsilosis* (3%) y *C. dubliniensis* (2%) fueron las especies más frecuentes, lo cual apoya a la literatura que describe que el 90% de las infecciones se atribuyen a: *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. Impresiona la predominancia del 77% de *Candida* no *albicans* en el presente estudio (26)

La literatura afirma que La mayor parte de las infecciones son de origen endógeno a partir de los reservorios mucocutáneos o cutáneos (introducidos a partir de catéteres u otros dispositivos de uso médico, que interrumpen la barrera cutánea),(27) por lo que los resultados de este estudio son acordes a lo que se describe ya que la orina extraída del dispositivo de drenaje urinario (69%), Aspirado de secreción traqueal (38%), Dispositivo vascular (8%), Herida operatoria (5%) fueron los lugares de colonización más frecuentes.

De los nueve pacientes con hemocultivo positivo, el 45% de los hemocultivos fueron positivos para *C. albicans*, esto es debido a que *Candida albicans*, es la especie de *Candida* más tradicional, forma parte normal de la microbiota humana por lo que en pacientes que se encuentran invadidos con algún dispositivo biomédico como lo fueron estos casos es común encontrarla. (78) no debemos pasar por alto que si englobamos a *Candidas albicans* de las *no albicans* en hemocultivos fue más predominante las especies no *albicans* en 55% Diversos estudios catalogan la nutrición parenteral como uno de los principales factores de riesgo de Candidemia,(79) por lo que este estudio no podía ser la excepción, se evidenció que del total de pacientes (7 pacientes) que recibieron nutrición parenteral el 71% desarrollo candidemia. Se encontró asociación significativa entre nutrición parenteral y cultivos positivos a *Candida*; Los pacientes con nutrición parenteral tenían 31.3 veces el riesgo de presentar cultivos positivos a *Candida* con relación los que no tenían nutrición parenteral (Ver anexo tabla 2).

La resistencia antifúngica se define como el crecimiento del microorganismo a dosis normales del antifúngico, sin embargo, éste puede ser inhibido a una concentración más alta. La resistencia clínica se define como el crecimiento del microorganismo a pesar de la administración de un agente antifúngico lo que esto se asocia con una alta probabilidad de falla terapéutica.(58) En este estudio se evaluó la resistencia a los azoles Fluconazol y Voriconazol mediante el antifungigrama, evidenciando una resistencia del 11 y 6% respectivamente, con sensibilidad del 81 y 91% Respectivamente.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 487 Pacientes ingresaron al Intensivo del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de septiembre 2017 a mayo 2018.
- 6.1.2 La Frecuencia de colonización por *Candida* fue del 13% y 1.8% de Candidemia.
- 6.1.3 La resistencia a los azoles Fluconazol y Voriconazol mediante el antifungigrama, es de 11 (12) y 6% (6) respectivamente, con sensibilidad del 81 (84) y 91% (94) Respectivamente
- 6.1.4 Las comorbilidades más frecuentes en pacientes colonizado por *candida*, ingresados al intensivo, fueron: Diabetes Mellitus (36%), Insuficiencia Renal Crónica (18%), Hipertensión arterial (7%)
- 6.1.5 Las especies más frecuentemente aislados fueron: *C. tropicalis* (51%), *C. albicans* (38%) *C. glabrata* (16%), *C. krusei* (5%), *C. parapsilosis* (3%) y *C. dubliniensis* (2%)
- 6.1.6 Sitios más frecuentemente colonizados fueron: orina extraída del dispositivo de drenaje urinario (69%), Aspirado de secreción traqueal (38%), Dispositivo vascular (8%), Herida operatoria (5%)

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 En los pacientes con cirugía previa, bajo tratamientos antibióticos o quimioterapia se sugiere diseñar una estrategia que recomiende el uso de antifúngicos no azólicos al iniciarse una terapéutica empírica.
- 6.2.2 Mejorar los protocolos de asepsia y antisepsia de los dispositivos intravasculares y equipo biomédico dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vásquez del Mercado E, Arenas R. Micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. *Gac Med Mex* [Internet]. 2008;144(2):131–3. Available from: https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n2/52_vol_144_n2.pdf
2. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh R a, Gaynes RP. Tendencia secular de candidemia adquirida en el hospital entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos en los Estados Unidos durante 1989-1999. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002;35(5):627–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173140>
3. Hernández Flores O, Espejel Ledezma JC, Barón Torres H, Maldonado Sil J, Conde Mercado J. Terapia de decontaminación selectiva del tracto digestivo como profilaxis antifúngica en pacientes críticos. *Clin UNR*. 2009;1(1):1–7.
4. López Ávila K, Lugo Caballero C, Arias León J, Zavala Castro J, Dzul Rosado R. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. *Rev Biomed* [Internet]. 2016;27(3):127–36. Available from: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb162735.pdf%0AVol>.
5. Ramírez Serafin Y, Larrondo Muguercia H, Halley Posada M, Hidalgo Costa T, León Pérez D. Comportamientos de la Candidemia en una unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Cuba Med Intensiva y Emergencias*. 2013;12(4):22–3.
6. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(8):483–91.
7. Manzano Gayosso P, Méndez Tovar LJ, Hernández Hernández F, López Martínez R. La resistencia a los antifúngicos: Un problema emergente en México. *Gac Med Mex*. 2008;144(1):23–6.
8. Gómez Quintero CH. Resistencia de levaduras del género *Candida* al fluconazol.

Infectio. 2010;14(2):172–80.

9. Mayer FL, Wilson D, Hube B. Mecanismos de patogenicidad de *Candida albicans*. *Virulence*. 2013;27(3):175–8.
10. Fortún J. Actualización en terapia antifúngica: nuevos fármacos e indicaciones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011;29(5):38–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(11\)70042-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(11)70042-8)
11. Daef E, Moharram A, Eldin SS, Elsherbiny N, Mohammed M. Evaluación de medios cromogénicos y PCR seminested en la identificación de especies de *Candida*. *Brazilian J Microbiol*. 2014;45(1):255–66.
12. Caballero Trejo A, Aguirre Morales CE, González González G, Cortés Palma Z, Miranda Novales MG. Colonización por *Candida* en una unidad de Cuidados Intesivos Neonatales. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):s16–23.
13. Lau AF, Kabir M, Chen SCA, Playford EG, Marriott DJ, Jones M, et al. La colonización por *Candida* como marcador de riesgo para la candidiasis invasiva en unidades mixtas médico-quirúrgicas de cuidados intensivos: desarrollo y evaluación de un protocolo simple y estándar. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1324–30.
14. Aguilar García CR. Colonización por *Candida* en pacientes no neutropénicos en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Interna Mex*. 2013;29(1):595–9.
15. De la Torre Saldaña V, Martínez Velásquez M, Resénidiz Sánchez J. Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México. *Med Interna Mex* [Internet]. 2014;30(1):121–32. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim142b.pdf>
16. Champion EW, Kullberg BJ, Arendrup MC. Candidiasis Invasiva. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(1):1445–56. Available from: https://www.abdn.ac.uk/mmfi/documents/2015_NEJM_Kullberg_Candidiasis_review.pdf

17. Arechavala AI, Bianchi MH, Robles AM, Santiso G, Negrón R. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levaduras aisladas de flujo vaginal. *Rev Iberoam Micol.* 2007;24(4):305–8.
18. Delaloye J, Calandra T. Candidiasis invasiva como causa de sepsis en el paciente crítico. *Virulence.* 2014;15(1):161–9.
19. Blanco C. Candidemia y Candidiasis diseminada en pacientes no neutropénicos. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;40(10):3551–7.
20. Margariños Losada M del M, Rodríguez Pascual C. Candidiasis. *Tratado Geriatr [Internet].* 2010;58(4):443–8. Available from: <http://www.cabdirect.org/abstracts/19851308467.html>
21. Almirante B, Garnacho Montero J, Maseda E, Candel González FJ, Grau Cerrato S, Guinea J, et al. Abordaje de la candidemia y la candidiasis invasiva en el paciente crítico: papel de las equinocandinas. *Rev Española Quimioter [Internet].* 2017;30(5):355–67. Available from: <http://seq.es/wp-content/uploads/2017/10/almirante25sep2017.pdf>
22. Arendrup MC. Epidemiología de la Candidiasis Invasiva. *Curr Opin Crit Care.* 2010;1(1):85–90.
23. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. Candiduria. Infección del tracto urinario. *Clin Infect Dis.* 2011;11(2):285–90.
24. Yapar N. Epidemiología y factores de riesgo de la Candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10(1):95–105.
25. Quindós G. Candidiasis Asiva. Una cara cambiante. *Epidemiología de la candidemia. Rev Iberoam Micol.* 2014;5(1):185–90.

26. Chinchá O, Cornelio E, Valverde V, Acevedo M. Infecciones intrahospitalarias asociadas a dispositivos invasivos en unidades de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;8(1):256–9.
27. McCarty TP, Pappas PG. Candidiasis Invasiva. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;10(2):485–90.
28. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiología de la candidiasis invasiva: un problema de salud pública persistente. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133–63.
29. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*: biología, epidemiología, patogenicidad y resistencia antifúngica. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):288–305.
30. Gow NAR, Van De Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. La morfogénesis de *Candida albicans* y la defensa del huésped: invasión discriminatoria de la colonización. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(2):112–22.
31. Falgós Franco J. Patología bucal. *Pediatr Integr*. 2015;5(2):175–9.
32. Lopez Verdin S, Torrecilla Ramirez A, Horta Sandoval AC, Andrade Villanueva JF, Bologna Molina R. La candidiasis bucal como marcador clínico de falla a la terapia antirretroviral altamente efectiva en pacientes infectados con VIH/sida. *Infectio*. 2014;75(5):125–30.
33. Harris Ricardo J, Herrera Herrera A. Candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA asociada a niveles de linfocitos T CD4 y terapia antirretroviral. *Rev Cubana Estomatol*. 2016;30(1):145–50.
34. Powell AM, Nyirjesy P. Vulvovaginitis recurrente. *Clin Obstet Gynaecol*. 2014;15(2):225–8.

35. Lisboa C, Santos A, Dias C, Azevedo F, Pina Vaz C, Rodrigues A. Candida Balanitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;2(1):78–81.
36. Zambrano E, Torrelo A, Zambrano A. Dermatitis del pañal. *Asoc Española Pediatría.* 2015;5(1):450–3.
37. Alvarado A, Hernández Álvarez G, Fernández R, Arenas R. Onicomicosis por Candida en las uñas de las manos. *Dermatología Rev Mex.* 2014;58(4):323–30.
38. Pavez C. Candidiasis esofágica. *Gastron Latinoam.* 2010;1(1):56–9.
39. Yan L, Yang C, Tang J. Interrupción de la barrera mucosa intestinal en infecciones por *Candida albicans*. *Microbiol Res.* 2013;168(7):389–95.
40. Garita Alonso RM, Zambrano Tobòn BG. Prevalencia y microbiología de neumonia nosocomial en el servicio de Medicina Interna. *Med Interna Mex.* 2016;26(3):186–9.
41. Hernández BL, Fuentes PV, Vidal AM, Fuenzalida PA. Neumonías asociadas a los cuidados de salud y nuevas guías clínicas . Toma de decisiones desde la urgencia. *Rev Chil Med Intensiva.* 2018;33(1):41–7.
42. Lefort A, Chartier L, Sendid B, Wolff M, Mainardi JL, Podglajen I, et al. Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2012;12(2):356–8.
43. De Lira TMA, Flores SA, Fragoso MLE, Oliva RBY, Lopez LE, Marquez SML, et al. Infecciones del tracto urinario asociadas a catéter vesical. Áreas de cirugía y medicina interna de dos hospitales del sector público. *Microbiol Res.* 2013;33(1):13–8.
44. Fennelly AM, Slenker AK, Murphy LC, Moussouttas M, Desimone JA. *Candida* cerebral abscesos: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Med Mycol.* 2013;51(7):779–84.
45. Hasibeder W, Halabi M. Peritonitis por *Candida*. *Minerva Anesthesiol.* 2014;6(1):231–

3.

46. Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Manifestaciones Oculares en Candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2011;3(1):110–3.
47. Lasso B M. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *Rev Chil infectología*. 2011;3(1):215–121.
48. Zimmermann JB, Paiva OA, Costa AC, Souza AM. Validez diagnóstica clínica de candidiasis vulvovaginal. *Rev da Univ juiz fora*. 2009;5(2):321–3.
49. Izquierdo G, Santolaya M. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev Chil Infectol*. 2014;14(2):315–22.
50. Cadavid M, Restrepo B, Cardona N. Estudio etiológico y epidemiológico de las micosis cutáneas en un laboratorio de referencia – Antioquia – Colombia. *Rev CES Med*. 2013;12(3):459–61.
51. Figueras C, Heredia CD De, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr*. 2011;2(1):146–9.
52. Bedout C de, Gómez BL. Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*. 2010;5(1):198–201.
53. Intensiva SA de T. *Infectología Crítica*. 2015. 58 p.
54. Carrillo Muñoz AJ, Tur Tur C, Hernández Molina JM, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol*. 2010;2(1):145–7.
55. Menezes EA, Cunha M da C dos SO, Ferreira EB, Capelo LG, Braz BHL, Cunha FA. Perfil de susceptibilidad de *Candida tropicalis* a antifúngicos sistémicos. *Iran J Microbiol*. 2013;3(4):183–8.

56. Moreno X, Reviakina V, Panizo MM, Ferrara G, Garcia N, Alarcon V, et al. Identificación molecular y susceptibilidad antifúngica in vitro de aislados de sangre del complejo de especies de *Candida parapsilosis* en Venezuela. *Rev Iberoam Micol.* 2017;34(3):165–70.
57. Gutiérrez Martínez MJ, Araiza Santibáñez J, Hernández MA, Chávez Mayol JM, Rodríguez-Pieyro OM, Bonifaz A. Estudio in vitro de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD. *Dermatologia Rev Mex.* 2012;56(2):93–101.
58. Pfaller MA. Resistencia a los medicamentos antifúngicos: mecanismos, epidemiología y consecuencias para el tratamiento. *Am J Med.* 2012;125(1):s3–13.
59. Ortigoza-Medrano E, Arroyo-Espinosa DI. Susceptibilidad in vitro de las especies de *Candida* a los antifúngicos en el hospital de especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente. *Med Interna Mex.* 2014;30(4):373–80.
60. Debnath S, Addya S. Bases estructurales para el fenotipo heterogéneo de resistencia a azol dependiente de ERG11 en aislamientos clínicos de *C.albicans*. *Springerplus.* 2014;6(3):660.
61. Morschhäuser J. Regulación de la resistencia a múltiples fármacos en hongos patógenos. *Fungal Genet Biol.* 2010;47(2):94–106.
62. Prasad R, Goffeau A. Transportadores de casete de unión a ATP con levadura que confieren resistencia a múltiples fármacos. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66(1):39–63.
63. Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Antifúngicos para uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;9(2):78–80.
64. Soriano-García F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;3(1):145–8.

65. Díaz A, Garcés C. Uso actual de los antifúngicos triazoles en niños. *Infectio*. 2012;2(1):126–59.
66. Vázquez-González D, Peralta-Prado A. Antimicóticos. *Micol médica básica*, 5e. 2015;3(2):158–60.
67. Shapiro RS, Robbins N, Cowen LE. Circuitos reguladores que rigen el desarrollo de hongos, la resistencia a los medicamentos y las enfermedades. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2011;75(2):213–7.
68. De la Calle-Rodríguez N, Santa-Vélez C, Cardona-Castro N. Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. *Micol médica básica*. 2012;2(1):325–9.
69. Hernández-Hernández F, Córdova-Martínez E, Manzano-Gayosso P, López-Alvarez R, Bazán-Mora E, López-Martínez R. Frecuencia de micosis en pacientes inmunosuprimidos de un hospital regional de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex*. 2013;3(2):526–8.
70. Calle J, Cardona N. Micosis más prevalentes en pacientes con VIH/SIDA, correlación con el estado inmunológico del huésped. *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2009;8(1):589–90.
71. Maldonado I, Canigia FL, Vivot W, Domecq P, Davel G, Córdoba S. Evaluación de tres métodos para la detección de la sensibilidad in vitro de especies de *Candida* a los antifúngicos. *Rev Argent Microbiol*. 2011;
72. Horna G, Silva M, Vicente W, Tamariz J. Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina en bacterias uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Rev Medica Hered*. 2012;

73. Van Belkum A, Durand G, Peyret M, Chatellier S, Zambardi G, Schrenzel J, et al. Bacteriología clínica rápida y su futuro impacto. *Ann Lab Med*. 2013;33(1):14–27.
74. Bourgeois N, Dehandschoewercker L, Bertout S, Bousquet PJ, Rispail P, Lachaud L. Susceptibilidad antifúngica de 205 *Candida* spp. aislados principalmente durante la Candidiasis invasiva y la comparación del sistema Vitek 2 con los métodos de microdilución y ensayo del caldo CLSI. *J Clin Microbiol*. 2010;48(1):154–61.
75. Arendrup MC. Actualización sobre la resistencia antifúngica en *Aspergillus* y *Candida*. *Clin Microbiol Infect*. 2014;6(1):42–8.
76. Zapata-Gonzales F, Cardona-Castro N. Lo que debemos saber sobre los métodos de sensibilidad a los antifúngicos. *CES Med*. 2012;4(1):125–8.
77. Fiz Valero MJ, Andrés Dirube A. Relación entre la toma de antibiótico y la aparición de candidiasis. *Rev Trimest Farm Comunitarios* [Internet]. 2015;4(1):1–2. Available from:
<http://www.farmaceuticoscomunitarios.org/es/journal-article/relacion-entre-toma-antibiotico-aparicion-candidiasis>
78. Tobar A E, Silva O F, Olivares C R, Gaete G P, Luppi N M. Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. *Rev chil infectol* [Internet]. 2011;28(1):41–9. Available from:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182011000100008
79. Galbán B, Mariscal F. Epidemiología de la Candidemia en UCI. *Rev Iberoam Micol órgano la Asoc Española Espec en Micol* [Internet]. 2006;23(1):12–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499423>

VIII. ANEXOS

8.1 Boleta de recolección de datos



Universidad de San Carlos de Guatemala
Postgrado Ciencias Médicas
Hospital General San Juan de Dios
Medicina Crítica y Cuidados Intensivos del Adulto

Frecuencia de Colonización por Cándida y Candidemia en el Paciente Crítico

Estudio Descriptivo, Ambielectivo, sobre la frecuencia de Colonización por Cándida y Candidemia en pacientes atendidos en Unidad Terapia Intensiva de Adultos del Hospital General San Juan de Dios, septiembre 2017 a Mayo 2018, Guatemala.

Boleta Recolectora de Datos

1. No. De registro _____

2. No. De Cultivos _____

3. Genero del paciente:
 - Femenina
 - Masculino.

4. Edad:
 - 13-20
 - 21-28
 - 29-36
 - 37-44
 - 45-52
 - 53-61
 - Mayor de 62 años

5. Comorbilidades

- Diabetes Mellitus
- Insuficiencia Renal Cronica
- Enfermedades

Autoinmunes: _____

- Patología Oncologica: _____
- Patología Hematologica _____
- Miastenia Gravis
- Otros _____

6. Tratamiento Quirurgico:

- Sí Que tipo de cirugía: _____
- No

7. Antecedente de uso de tratamiento Inmunosupresor:

Si:

No

- Esteroides.
- Quimioterapicos
- Inmunoterapia.
- DMARS.
- Otros: _____

8. Uso de antibióticos de amplio espectro:

Si.

No.

Carbapenemicos

Aminogluocosidos

Linezolid

Vancomicina

Tigeciclina

Fosfomicina

9. Tipo de Candida Aislada:

- *Candida albicans*.
- *Candida tropicalis*
- *Candida krusei*
- *Candida glabrata*
- *Candida parapsilosis*
- *Candida dubliniensis*
- Otros _____

10. Sitio anatómico Colonizado por Candida.

- Vascular por uso de dispositivos intravasculares
- Dispositivo Urinario
- Esofágico
- Herida operatoria
- Secreciones traqueales
- Gástrico
- Colónico

11. Hemocultivo positivo a Candida:

- Positivo
- Negativo

12. Asociado a Nutrición Parenteral:

- Si.
- No.

13. Antifúngicos Administrados:

- Fluconazol
- Voriconazol
- Caspofungina
- Anfotericina B
- Otros: _____

14. Según antifungigrama existe:

- Sensibilidad
- Resistencia

15. Existe Resistencia antifungia

- Sí Que antifungicos: _____
- No

16. Muerte de Paciente:

- Si
- No

Tabla 1.

Evaluación de la relación entre antibióticos de amplio espectro y resultado del cultivo

Antibióticos de amplio espectro		Candidemia según cultivo				Valor p
		-		+		
		F	%	F	%	
Carbapenems	No	3	5.8%	0	0.0%	0.614
	Sí	49	94.2%	9	100.0%	
Aminoglucósidos	No	46	88.5%	9	100.0%	0.367
	Sí	6	11.5%	0	0.0%	
Linezolid	No	49	94.2%	8	88.9%	0.481
	Sí	3	5.8%	1	11.1%	
Vancomicina	No	7	13.5%	1	11.1%	0.664
	Sí	45	86.5%	8	88.9%	
Tigeciclina	No	35	67.3%	5	55.6%	0.731
	Sí	17	32.7%	4	44.4%	
Fosfomicina	No	44	84.6%	9	100.0%	0.256
	Sí	8	15.4%	0	0.0%	

No se encontró diferencia en la frecuencia con la que se administraron antibióticos de amplio espectro según resultado de cultivo, es decir, no se encontró asociación significativa entre el uso de carbapenems, aminoglucósidos, linezolid, vancomicina, tigeciclina, y fosfomicina y el resultado del cultivo, dado que el valor p de la prueba exacta de Fisher, en cada caso es mayor que el nivel de significancia.

Tabla 2.

Evaluación de la asociación entre nutrición parenteral y resultado de cultivo

Nutrición Parenteral	Cultivos positivos a Cándida	
	Sí f (%)	No f (%)
Sí	5 (55.6%)	2 (3.8%)
No	4 (44.4%)	50 (96.2%)

Valor p < 0.001
OR = 31.3

Se encontró asociación significativa entre nutrición parenteral y cultivos positivos a cándida; Los pacientes con nutrición parenteral tenían 31.3 veces el riesgo de presentar cultivos positivos a cándida con relación los que no tenían nutrición parenteral.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y cualquier medio La tesis titulada “Frecuencia de Colonización por *Candida* y Candidemia en el Paciente Crítico” realizado en el Hospital General San Juan de Dios, durante septiembre 2017 a mayo 2018, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.