

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANDIDEMIA EN
PACIENTES CRÍTICOS DE SIETE UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO DE
COLOMBIA

ADRIANA FRANCO
ALEJANDRO CAMARGO
DAVID BALLESTEROS
DIANA ALVAREZ
GUILLERMO ORTIZ
JOHANA OSORIO
JORGE ENRIQUE CALDERÓN
SANDRA VALDERRAMA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2012

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANDIDEMIA EN
PACIENTES CRÍTICOS DE SIETE UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO DE
COLOMBIA

ADRIANA FRANCO
ALEJANDRO CAMARGO
DAVID BALLESTEROS
DIANA ALVAREZ
GUILLERMO ORTIZ
JOHANA OSORIO
JORGE ENRIQUE CALDERÓN
SANDRA VALDERRAMA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Medicina Interna.

Asesor
Dra, JOHANNA VANESA OSORIO PINZON
Infectóloga,
Epidemióloga

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2012

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Diciembre del 2012

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos:

La presente Tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas leyendo, opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dando ánimo, acompañándome en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad.

A Dios, por estar con nosotros en cada paso que damos, por haber puesto en el camino a aquellas personas que han sido un soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A la Dra. Johanna Vanessa Osorio Pinzón por haber confiado en mi persona, por sus valiosos aportes y la paciencia en la tutoría de este trabajo.

A todos y cada uno de los docentes del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo por sus enseñanzas, aportes, paciencia y dedicación en mi formación como médico internista.

A los Doctores Cesar Pérez y Diego Fernando Salinas Cortes, por su atenta lectura y aportes a este trabajo.

Gracias también a mis queridos compañeros, que me apoyaron y me permitieron entrar en su vida durante estos tres años de convivir dentro y fuera del hospital.

A todos mil gracias...

CONTENIDO

| | Pág. |
|---|------|
| INTRODUCCIÓN | 12 |
| 1. JUSTIFICACION | 14 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 15 |
| 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 16 |
| 4. OBJETIVOS | 17 |
| 4.1 OBJETIVO GENERAL | 17 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS | 17 |
| 5. MARCO TEÓRICO | 18 |
| 6. DISEÑO DEL ESTUDIO | 28 |
| 6.1 POBLACIÓN | 28 |
| 6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CASOS | 28 |
| 6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES | 28 |
| 6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS CASOS | 28 |
| 6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES | 29 |
| 6.6 MUESTRA | 29 |
| 6.7 FUENTE | 29 |
| 7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES | 30 |
| 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 36 |
| 8.1 CONTROL DE SEGOS | 36 |

| | | Pág. |
|-----|----------------------------|------|
| 8.2 | CONSIDERACIONES ÉTICAS | 36 |
| 9. | RESULTADOS | 37 |
| 10. | DISCUSION | 50 |
| 11. | CONCLUSIONES | 56 |
| | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 58 |
| | ANEXOS | 66 |

LISTA DE TABLAS

| | | Pág. |
|----------------|---|------|
| Tabla 1 | Descripción general de la población | 38 |
| Tabla 2 | Puntaje APACHE II al Ingreso a UCI | 39 |
| Tabla 3 | Especies de <i>Cándida</i> aisladas en hemocultivos | 40 |
| Tabla 4 | Diagnósticos de Ingreso a UCI por Institución | 42 |
| Tabla 5 | Antibióticos administrados en UCI | 44 |
| Tabla 6 | Análisis univariado de factores de riesgo | 48 |
| Tabla 7 | Análisis Multivariado factores de riesgo | 49 |

LISTA DE GRAFICAS

| | | Pág. |
|-------------------|--|------|
| Grafica 1 | Distribución de casos por institución | 37 |
| Grafica 2 | Distribución por grupo etareo (casos y controles) | 39 |
| Grafica 3 | Especies de Cándida aisladas en hemocultivos (HUN) | 40 |
| Grafica 4 | Especies de Cándida por institución | 41 |
| Grafica 5 | Especies de Cándida aisladas en el estudio | 41 |
| Grafica 6 | Distribución principales diagnósticos de ingreso | 43 |
| Grafica 7 | Distribución principales diagnósticos infecciosos | 43 |
| Grafica 8 | Antibióticos administrados en UCI | 45 |
| Grafica 9 | Uso de esteroides por más de 7 días (HUN) | 46 |
| Grafica 10 | Recuento plaquetario el día del aislamiento de candida en hemocultivos (HUN) | 46 |
| Grafica 11 | Antimicótico utilizado en UCI (HUN) | 47 |

LISTA DE ANEXOS

| | | Pág. |
|----------------|---------------------------------------|------|
| Anexo A | Cronograma de actividades | 67 |
| Anexo B | Presupuesto | 68 |
| Anexo C | Formato de recolección de información | 69 |

RESUMEN

Las infecciones nosocomiales en cuidado intensivo son un problema frecuente. En los últimos años se ha descrito un aumento en el aislamiento de *Candida* spp. Incluso en pacientes no neutropénicos la candidemia no es equiparable a otra infección intrahospitalaria dada su elevada mortalidad y costo económico. Teniendo en cuenta estas complicaciones, es relevante identificar tempranamente a los pacientes con riesgo de candidiasis invasora. El objetivo de este trabajo fue la evaluación en el ámbito local de los factores de riesgo asociados a candidemia, lo cual contribuirá para mejorar la intervención frente a esta infección.

Métodos: estudio analítico, retrospectivo, multicentrico de casos y controles,(1 caso: 2 controles) en siete unidades de cuidado intensivo médico-quirúrgicas y cardiovasculares de tres hospitales universitarios en Colombia.

Resultados: 243 Pacientes admitidos a la unidad de cuidado intensivo fueron analizados, entre ellos, 81 fueron diagnosticados con candidemia durante su estancia en la unidad de cuidado intensivo. Los casos tenían una edad media de 61 años y un promedio de APACHE de 17. Las poblaciones fueron comparables. Las principales especie de *Candida* aislada fueron: *C. albicans*, (42) *C. tropicalis* (14) y *C. parasilopsis* (14) y los principales factores de riesgo identificados fueron: ideas de estancia antes del aislamiento (OR 5,6 IC 3,4-9,1), sepsis severa (OR 4,62 IC 2 ,4–8,76), uso de antibióticos de amplio espectro (OR 6,78 IC 2,5-17,7), cirugía abdominal reciente (OR 2,74 IC 1, 5-4,8) y hemodiálisis (OR 3,25 IC 1,85 - 5,83).

Conclusiones: Identificamos que en los pacientes de cuidado intensivo de 7 unidades de Colombia, los factores de riesgo para candidemia: uso de antibióticos de amplio espectro, sepsis severa o choque, hemodiálisis y cirugía abdominal son similares a los descritos en la literatura. No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos.

Palabras claves. *Candida*, factores de riesgo, mortalidad, cuidado intensivo, candidiasis invasiva.

ABSTRACT

Nosocomial infections are a common problem in intensive care. In recent years, it has been described an increase in the *Candida* sp. Isolation from blood cultures, even in non neutropenic patients. Candidemia is not comparable to other nosocomial infections due to its high mortality and economic burden. Because of these complications, it is important to identify patients at risk for invasive candidiasis. The aim of this study was to evaluate the local risk factors associated with candidemia, which will help to improve the intervention against the infection.

Methods: analytical study, retrospective, multicenter case-control, (1 case: 2 controls) comprising 7 medical, surgical and cardiovascular intensive care units in 3 Colombian university hospitals.

Results: 243 patients admitted to the intensive care unit were analyzed, 81 of which had a candidemia diagnosed during the stay in the intensive care unit. Cases had mean age of 61 years and an APACHE II score of 17. The populations were comparable. Principal species of isolated *Candida* they were: *C. albicans*, (42) *C. tropicalis* (14) and *C. parasilopsis* (14) and the principal factors of risk identified were: ideas of stay before the isolation (OR 5,6 IC 3,4-9,1), sepsis severe (OR 4,62 IC 2, 4-8,76), I use of antibiotics of wide spectrum (OR 6,78 IC 2,5-17,7), abdominal recent surgery (OR 2,74 IC 1, 5-4,8) and hemodiálisis (OR 3,25 IC 1,85 - 5,83).

Conclusion: There were no differences in mortality between groups. We identified that in patients of 7 intensive care units in Colombia, the risk factors for developing candidemia were severe sepsis, previous use of broad spectrum antibiotics, recent abdominal surgery and hemodialysis. These risk factors are similar to those identified in the literature.

Keywords. *Candida*, risk factors, mortality, intensive care, nosocomial.

INTRODUCCIÓN

La candidiasis invasora viene cobrando cada día mayor importancia en los pacientes críticamente enfermos tanto por el incremento en su frecuencia como su impacto en la estancia hospitalaria, morbimortalidad y costos de la atención médica. (1, 2).

Para establecer este diagnóstico se debe aislar cualquier especie de *Candida* en sangre, tejidos o fluidos corporales normalmente estériles. La presentación clínica es inespecífica y corresponde a la de cualquier proceso infeccioso de presentación usual en este grupo de pacientes. (3, 4).

Es por eso que los médicos que asisten pacientes críticos deben tener un alto grado de sospecha clínica y tener en mente siempre la posibilidad de este tipo de infección para lo cual pueden apoyarse en herramientas diagnósticas como el índice de colonización, pruebas microbiológicas, moleculares y serológicas, scores de predicción clínica, sumados a la presencia de ciertos factores de riesgo típicamente presentes en los pacientes internados en las unidades de cuidado intensivo. (5). Del diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado de esta patología depende que se logre modificar positivamente en la morbimortalidad cruda y atribuible que según estudios recientes oscila entre el 40% al 70%; eso sin mencionar lo relacionado con los costos en la atención. (6).

Existen factores ampliamente conocidos y reportados en la literatura que se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar candidemia en este grupo de pacientes. Entre ellos los más consistentemente reconocidos son la cirugía previa, ser receptor de nutrición parenteral, falla renal aguda y la presencia de un catéter venoso central (7, 8). Otros como el uso de antibióticos de amplio espectro. Estancia prolongada en UCI, inmunosupresión, uso de esteroides, ventilación mecánica, score APACHE II al momento del ingreso a la unidad y pancreatitis aguda; vienen siendo cada vez más relacionados en los estudios revisados por lo que también deben ser considerados. (9).

El objetivo principal del presente estudio es determinar los factores de riesgo asociados al aislamiento de especies de *Candida* en la sangre de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos adultos de 3 hospitales de Colombia durante un periodo de tiempo de aproximadamente 4 años. También se buscó determinar la frecuencia de las especies de *Candida* aislada, describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes y evaluar la mortalidad cruda. Con este propósito se elaboró el diseño del presente estudio retrospectivo

de casos y controles y se contó con un equipo de profesionales pertenecientes a las diferentes instituciones participantes. Adicionalmente se describen algunos aspectos clínicos y hallazgos específicos del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo que pueden ser de gran utilidad en la toma de decisiones clínicas y como sustrato de futuras investigaciones.

1. JUSTIFICACION

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados a esta infección: colonización de varios sitios corporales, uso de antibióticos de amplio espectro, inmunosupresión, uso de glucocorticoides, neutropenia, quemaduras > del 50%, disrupción de las barreras físicas en el tracto digestivo, cirugía abdominal mayor, cirugía del tracto urinario en presencia de candiduria, trauma mayor, nutrición parenteral, hemodiálisis, score APACHE II, catéter venoso central, , diabetes, falla renal, estancia prolongada en UCI (> de 7 días), múltiples transfusiones. Los cuales varían en su frecuencia y fuerza de asociación en los diferentes países y unidades de cuidados intensivos analizadas dependiendo de características particulares en cada una de ellas. Sin embargo algunos son más predominantes en la mayoría de los reportes (cirugía abdominal, sepsis, nutrición parenteral). (7,8,9,24,25,29,30,37,38,39).

Dada la importancia que el tema reviste por lo anteriormente expuesto y publicado en la literatura, se busca determinar los factores de riesgo asociados a candidemia, así como las principales especies de Cándida y mortalidad en 7 unidades de cuidados intensivos de 3 hospitales Universitarios de Colombia, con el fin de contribuir en el reconocimiento temprano de estos factores y de esta forma impactar positivamente en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta entidad y en disminución de costos en la atención relacionados con la morbimortalidad, retraso en el inicio del tratamiento o por un tratamiento inadecuado.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a lo revisado en la literatura mundial encontramos que de todas las infecciones adquiridas intrahospitalarias que se presentan en la unidad de cuidados intensivos el aislamiento de *Candida* spp en hemocultivos caracteriza a una población con elevada mortalidad y morbilidad. Las sepsis producidas por hongos han aumentado dramáticamente según lo observado en los diferentes estudios epidemiológicos realizados en USA y Europa. (1, 2, 16, 17, 18,19). De igual manera son numerosos los reportes que destacan el incremento de las infecciones por candida en pacientes críticos relacionado con múltiples factores de riesgo presentes en este grupo de pacientes que favorecen la fisiopatología de la infección. (7,8,9,13,14,20,21,22,23,24,25). En Colombia algunos estudios reportan que las infecciones fúngicas representan el 4.1% de las infecciones del torrente sanguíneo, siendo la levadura de especies de candida el 99% de los aislamientos. Este mismo estudio reporta que el 5.2% de los cultivos de pacientes de UCI son positivos para candida. (26).

Los estudios no solamente reportan un incremento en la incidencia de candidiasis invasora en los pacientes críticos, también documentan un viraje en las especies de candida aisladas con disminución en la frecuencia de la *C. albicans* e incremento de las especies no *albicans* lo que tiene implicaciones clínicas importantes en el enfoque diagnóstico y terapéutico. (20, 21, 23, 31,32)

El retraso en el diagnóstico y tratamiento adecuado de las infecciones invasivas por especies de candida influye directamente en la morbimortalidad y costos de la atención médica. (32,33,34). Sin embargo debido a que la presentación clínica es indistinguible de la observada en procesos sépticos por otros microorganismos, la colonización progresiva de los pacientes en la UCI por candida spp sin que necesariamente desarrollen infección sistémica, la confluencia de muchos factores de riesgo en los pacientes críticos, la baja sensibilidad de los hemocultivos y el alto costo y poca accesibilidad de otras pruebas diagnósticas no microbiológicas; convirtiendo su diagnóstico en un verdadero reto para el clínico; se han desarrollado y validado diferentes reglas de predicción clínica que involucran tanto los índices de colonización como los factores de riesgo y que sumados al juicio clínico faciliten el enfoque diagnóstico y el tratamiento oportuno y adecuado de esta patología. (36, 37, 39, 51, 52,54).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la presentación de infecciones por *Candida* spp en sangre en pacientes de 7 unidades de cuidados intensivos de 3 hospitales de III nivel de Colombia (fundación clínica SHAIQ, Hospital Santa Clara ESE, Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo ESE; durante cuatro años?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo asociados al aislamiento de *Candida* spp en hemocultivos de pacientes hospitalizados en siete (7) unidades de cuidados intensivos de tres (3) hospitales universitarios de Colombia.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la frecuencia de las especies de *Cándida* que causan candidemia en las UCI de los hospitales participantes.

Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes que presentaron Candidemia.

Evaluar la mortalidad en la población estudiada.

5. MARCO TEÓRICO

Candida spp., es un organismo unicelular que puede encontrarse como levadura, pseudo hifa o hifa. Existen alrededor de 200 especies pero solo 20 son patógenas para el ser humano (entre ellas: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parasilopsis*) (10). Una de las especies patógenas más reconocidas es *Candida albicans*, la cual es encontrada como huésped comensal en la cavidad oral, tracto respiratorio, gastrointestinal y área genital de las personas (11). Por lo menos 30% de los individuos sanos son colonizados por *C. albicans* en algún momento. (11)

La candida produce enzimas proteolíticas y toxinas que afectan las defensas e incrementan la posibilidad de colonizar e invadir al huésped. (12). La cantidad de organismos de candida en las diferentes partes del cuerpo es controlada por la flora bacteriana local (por competencia de nutrientes, producción de enzimas, peróxido de hidrogeno y ácido láctico). Esto explica porque el uso de antibióticos de amplio espectro favorece la colonización. En los pacientes diabéticos el alto contenido de glucosa en los tejidos como sustrato nutricional favorece la colonización. (12). Los receptores de patrones moleculares asociados a patógenos presentes en las células endoteliales y linfocitos T ayudadores interactúan con moléculas presentes en la pared celular (mannano, manano proteínas, b – glucano y quitina) limitando su capacidad de invadir los tejidos. Cuando se altera la integridad del epitelio por mecanismos físicos o químicos, la levadura entra al tejido submucoso e inicia la formación de hifas liberando quimiocinas que atraen neutrófilos capaces de fagocitar las levaduras y las hifas. Las dos formas de candida se enfrentan a varias células de la defensa del huésped. Los macrófagos producen varias citoquinas pro inflamatoria y factor de necrosis tumoral alfa para activar a los linfocitos T CD4. Las células natural killer producen interferón gamma que incrementa la capacidad fungicida de los neutrófilos y monocitos.

Los linfocitos T ayudadores producen IL 17 que atrae más neutrófilos. Es precisamente el neutrófilo el que juega un papel importante en la defensa contra los hongos lo cual explica por qué la neutropenia favorece las infecciones fúngicas. (12) La lesión de las barreras naturales (piel y mucosas) en pacientes con altos índices de colonización facilita la patogenia de las candidiasis invasoras en huésped susceptibles o con factores de riesgo. En candidemias y enfermedad invasora la *C. albicans* sigue siendo la más frecuente pero con una clara tendencia a disminuir su prevalencia en los últimos años. Le sigue en frecuencia y con un patrón de incremento la *C. glabrata* con gran potencial de desarrollar resistencia al fluconazol. Luego la *C. parasilopsis* en infecciones intrahospitalarias relacionadas con nutrición parenteral, uso de catéteres venosos y cirugías recientes. La candidemia por *C. tropicalis* ha venido disminuyendo su frecuencia y en América Latina se ubica alrededor del 15%. (7, 13, 14).

Dentro de las infecciones adquiridas en el medio intrahospitalario, y específicamente, en la unidad de cuidados intensivos, el aislamiento de hongos y específicamente de *Candida* spp en hemocultivos caracteriza a una población con elevada mortalidad y morbilidad. (15) En el clásico estudio de la “Epidemiología de la sepsis”, desarrollado en Estados Unidos entre 1975– 2000, se documentó un aumento en más del 200% de los casos de sepsis causadas por hongos. (16) Adicionalmente, en Europa, un análisis retrospectivo del estudio de la prevalencia de infecciones en cuidado intensivo (EPIC II) reportó las infecciones por *Candida* spp en sangre asociadas a altas tasas de mortalidad y a un mayor uso de recursos en cuidado intensivo (17).

La candidiasis invasiva definida como el aislamiento de especies de *Candida* en sangre o muestras normalmente estériles, excluyendo el tracto urinario (7), actualmente se encuentra en aumento; principalmente porque la población en riesgo de sufrirla ha aumentado en los últimos años. (18, 19). Estudios realizados hace más de 10 años en USA y Europa documentaron que la candidemia constituía la 4 causa más frecuente de infección en sangre en los pacientes hospitalizados, siendo más afectados los pacientes de UCI, donde la incidencia fue estimada en 10% y de candidiasis invasiva en general en 5%-10% de todos los pacientes críticos. (1, 2,17). En Latinoamérica se ha descrito una incidencia elevada de hasta 2,49 casos por 1000 admisiones. (21). La mortalidad cruda para esta entidad varía entre el 35 al 70% lo cual depende del grupo de pacientes estudiados y del país donde se realiza el análisis. Probablemente entre el 30 al 50% de los fallecidos se pueden atribuir directamente a la infección fúngica. (9). Es claro que la mayor proporción intrahospitalaria de casos de pacientes con candidemia provienen de las unidades de cuidado intensivo (45 -70%), con una incidencia 7 veces superior a la de sala general. (22). En la UCI después de cierto tiempo el paciente se coloniza de *Candida* spp lo cual en presencia de factores de riesgo y dispositivos invasores, sumado a las condiciones de inmunocompromiso del paciente crítico, facilita la infección sistémica. (23, 24,25).

En el informe sobre resistencia bacteriana realizado por el GREBO (Grupo Para el Control de la Resistencia Antimicrobiana en Bogotá) en 2009, el cual incluyó datos obtenidos de 36 instituciones de alta complejidad de Colombia (29 de Bogotá y 7 de otras ciudades: Armenia, Ibagué, Manizales, Neiva, Popayán, Tunja y Valledupar), la infección por *Candida* tanto en Unidades de Cuidado intensivo (UCI) como en servicios no UCI se encontró dentro de las 10 primeras causas de infección representando aproximadamente un 3% de todas las infecciones nosocomiales (26).

Con el paso de los años, se han presentado algunos cambios en aspectos epidemiológicos de la infección invasiva por *Candida* que han generado un nuevo

pensamiento en el uso de la terapia antifúngica profiláctica. Estudios recientes, como uno llevado a cabo en Italia por Bassetti y Cols. Han demostrado que por cada 1.000 pacientes admitidos a UCI, independiente del tiempo de estancia se presentan 1,73 episodios de candidemia, y que de estos casos el 50% corresponde a especies no albicans, situación que impacta en las tasas de resistencia a los antimicóticos y en desenlaces clínicos, siendo la infección por *Candida krusei* asociada a una mayor mortalidad (20).

De todas las infecciones sistémicas el género candida se encuentra dentro de los 10 primeros microorganismos más comunes. En USA, la Candida es la cuarta causa más común de infecciones sistémicas y en estudios europeos, la candida se encuentra entre el quinto o decimo patógeno más común y representa el 2.3% de todos los episodios de infección sistémica en 93 hospitales de Francia. (9). Datos epidemiológicos de USA y Europa reportan un rango de incidencia de Candidemia en UCI entre 1.7 a 10 episodios por 100.000 habitantes y se estima que el 35 – 55% de todos los episodios ocurren en la UCI. (1, 2,17).

En una institución hospitalaria de Madrid (hospital Gregorio Marañón) se documentó un incremento progresivo de las candidemias en un periodo de más de 20 años (1985-2007). (20). La principal razón para esta evolución es el cambio de la población en riesgo con incremento en la sobrevida de pacientes con enfermedades graves, uso más agresivo de la cirugía, procedimientos invasivos, inmunosupresión y uso de potentes antibióticos de amplio espectro.

Durante las últimas dos décadas la mayoría de las instituciones han reportado un viraje progresivo en las especies que causan candidemia. Inicialmente la gran mayoría de los aislamientos eran de Candida Albicans, pero en años recientes cerca del 50% de todos los episodios de candidemia han sido causados por especies no albicans.(13). En un estudio reportado por Almirante y col. En Barcelona España; el 51% de las candidemias fueron causadas por *C. albicans*, 23% por *C. parasilopsis*, 10% por *C. tropicalis* y los casos remanentes por especies tales como *C. glabrata* o *C. krusey*, en las cuales la resistencia al fluconazol es muy común. (27).

Un reciente estudio multicentrico realizado en Francia del 2005 al 2006 reporto candidemia en el 39.5% de los pacientes hospitalizados en la UCI. En el 37% de los casos se presentó en los 5 primeros días de ingreso a la UCI. La *C. albicans* represento el 57% de los aislamientos seguida de *C. glabrata* (16.7%); *C. parasilopsis* (7.5%); *C. krusei* (5.2%) y *C. tropicalis* (4.9%). En el 17.1% de los aislamientos la candida fue menos susceptible o resistente al fluconazol. La mortalidad en la UCI fue del 45.9% y estuvo relacionada con los siguientes

factores de riesgo: diabetes mellitus, inmunosupresión, ventilación mecánica y temperatura corporal. (9).

El grupo de investigación de enfermedades infecciosas de la universidad nacional de Colombia y del hospital san Ignacio llevaron a cabo un estudio para conocer la frecuencia de presentación y las especies de hongos responsables de las infecciones sistémicas en 27 hospitales de III nivel de varias ciudades de Colombia durante el periodo del 2001 al 2007. (Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia). Encontraron que las infecciones sistémicas por hongos representan el 4.1% de todos los aislamientos microbiológicos en sangre. Las candidemias representan el 5.2% de los aislamientos en UCI. *Candidaalbicans* fue el microorganismo más identificado con descenso en su frecuencia en los últimos años del estudio. (26). Le siguen la *candida tropicalis*. Estos datos son muy similares a los reportados en otros estudios latinoamericanos.

Diekema Y Cols., documentaron los cambios que se han presentado en las últimas 3 décadas en la epidemiología de la candidemia en un hospital de tercer nivel. Entre los resultados que obtuvieron, se destaca la reducción en la proporción de casos por *Candida albicans* y un aumento en la proporción de casos por *C. glabrata*. La mortalidad intrahospitalaria a 30 días es más baja en la actualidad, en comparación con la era pre fluconazol y pre equinocandinas (13).

Como la *Candida spp.* forma parte de la flora comensal de la piel, las mucosas, el tracto gastrointestinal y los aparatos genital y urinario diversas son la puertas de entrada al torrente sanguíneo en un paciente hospitalizado. En base a estudios experimentales, epidemiológicos, y por medio de técnicas de biología molecular, se puede afirmar que los orígenes más frecuentes son el tracto gastrointestinal (por translocación bacteriana) y la piel (en pacientes críticos por el catéter venoso central). (12, 28).

A nivel nosocomial es más frecuente la diseminación hematógena por *Candidaspp.* en presencia de ciertos factores de riesgo (estancia en UCI, uso de catéter venoso central, insuficiencia renal en hemodiálisis, cirugía abdominal, pancreatitis aguda, neutropenia, uso de antimicrobianos de amplio espectro, nutrición parenteral total) los cuales como lo mencionamos previamente se relacionan con alteración de los mecanismos de defensa del huésped (facilitan la colonización, la invasión sistémica, presentan alteración de la inmunidad celular, entre otros) (29, 30,). Al respecto, es importante tener en cuenta que en el caso de candidiasis invasiva, el patrón de oro para el diagnóstico es el cultivo de muestras normalmente estériles y el estudio histopatológico. (28). Sin embargo; los

hemocultivos pueden arrojar resultados falsamente negativos hasta en la mitad de los casos de candidiasis documentada por patología; lo que significa que probablemente nos encontramos frente a un subdiagnóstico de candidiasis invasiva y que la incidencia de infecciones por éste hongo pueden ser mucho más común de lo que se ha establecido. Estas dificultades para el diagnóstico, llevan a retrasos en el inicio del tratamiento, afectando negativamente el pronóstico de los pacientes, específicamente en mortalidad (31, 32, 33, 34).

Esta claramente demostrado que la colonización por especies de candida es frecuente y progresiva en los pacientes durante su estancia en UCI a tal punto que se considera un importante factor de riesgo para candidiasis invasiva; sobre todo relacionada con la cantidad y los lugares colonizados. (16, 35, 36).

Diferentes factores se han considerado que favorecen la colonización y posterior infección por especies de candida (catéteres venosos, nutrición parenteral, uso de antibióticos de amplio espectro, pancreatitis aguda, cirugía abdominal (22, 37, 38,39). Existe controversia en algunos estudios en cuanto a que si la exposición previa al fluconazol se asocia con incremento en las infecciones por especies no albicans y/o especies resistentes (40, 41, 42). Clínicamente se acepta que el uso previo de fluconazol y/o una condición clínica grave del paciente son condiciones que se deben tener en cuenta en el momento de iniciar la terapia antifúngica empírica.

Dado su impacto económico y alta mortalidad es fundamental conocer los factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva.(38, 39). En éste sentido, es relevante el estudio realizado por la doctora Chow y colaboradores donde identificaron los siguientes factores de riesgo. 1. Catéter venoso central, 2. Cirugía abdominal, incluido trasplante de órganos, 3. Estancia prolongada en UCI, 4. Uso de antibióticos de amplio espectro, 5. Nutrición parenteral, 6. Inmunosupresión incluida neutropenia, 7. Colonización severa previa con *Candida albicans*, 8. Uso de corticoesteroides.(7)

Por otro lado, Shorr y colaboradores identificaron seis factores de riesgo (edad < 65 años, temperatura < 36,6°C o alteración en el estado de conciencia, caquexia, hospitalización en los 30 días previos al ingreso actual, admisión de otra institución, requerimiento de ventilación mecánica) para desarrollar candidemia a nivel hospitalario; estableciendo que al presentar los seis factores de riesgo la tasa de candidemia era de 27,3 %. (43).

Podemos afirmar entonces que el diagnóstico presuntivo de candidiasis invasiva es eminentemente clínico y se basa en la aparición de signos y síntomas de sepsis en un paciente con factores de riesgo y/o colonización para *Candida spp.* Posterior al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, con características clínicas y paraclínicas indistinguibles de otros procesos infecciosos sistémicos. (44, 45).

En el contexto del paciente crítico se deben descartar procesos infecciosos frecuentes (como neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones del tracto urinario, bacteremias asociadas a catéteres, complicaciones infecciosas quirúrgicas). Siempre se debe evaluar el riesgo de candidiasis invasora, para lo cual la presencia de los factores de riesgo clínico y la presencia de colonización favorecen el diagnóstico precoz. (46). No siempre es posible la identificación de la *Candida spp.* en los tejidos y como se mencionó previamente es común la colonización en el paciente de la UCI (hasta 50%). Con el fin de identificar adecuada y oportunamente que pacientes pueden desarrollar una infección sistémica y por lo tanto requieran se han desarrollado diferentes herramientas que incluyen índices clínicos predictores de candidiasis invasiva y la determinación de biomarcadores de *Candida spp.*(37, 47, 48).

Los índices de colonización se definen como la razón entre el número de sitios corporales colonizados con cepas de *Candida* genotípicamente idénticas sobre el número total de sitios examinados. Un valor mayor o igual a 0.5 permite identificar a los pacientes infectados en promedio 6 días antes del desarrollo de candidiasis invasiva. (35,36).

El puntaje *Candida* se construyó evaluando pacientes de UCI y diagnóstico de certeza para candidiasis invasiva en un estudio prospectivo con más de 1720 pacientes. (31). Incluye las variables cirugía al ingreso a UCI (1 punto), nutrición parenteral (1 punto), sepsis severa (2 puntos) y colonización multifocal (1 punto). Un estudio adicional estableció como punto de corte mayor o igual a 3 en el puntaje *Candida* como altamente sensible y específico y con elevados valores predictivos positivo y negativo para discriminar la infección principalmente si está presente la colonización multifocal. (35, 36, 49,50).

Debido a la alta morbilidad y mortalidad asociada a la candidiasis invasiva y a las implicaciones que tiene el retraso de la terapia antimicótica adecuada, el uso de reglas de predicción clínica ayuda a determinar en los pacientes de más alto riesgo quienes se benefician de terapia antimicótica profiláctica. (37)

En el año 2005 Paphitou y colaboradores publicaron una regla de predicción clínica para candidiasis invasiva en pacientes de UCI que incluían como factores de riesgo la diabetes, uso de nutrición parenteral, la hemodiálisis y la exposición a antibióticos de amplio espectro. (51). Dos años después Ostrosky-Zeichner y colaboradores trataron de mejorar la regla publicada en el 2005. Encontraron que cualquiera de los factores de riesgo mayores (catéter venoso central, uso de antibióticos de amplio espectro) en combinación con por lo menos dos factores menores (pancreatitis, cirugía mayor, nutrición parenteral, corticoesteroides, inmunosupresores o diálisis); fueron predictores de candidiasis invasiva.(52,53)

Elizabeth D. Hermsen y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles para evaluar las reglas de predicción clínica antes mencionadas para candidiasis invasiva (Paphitou,Ostrosky-Zeichner) en pacientes de cuidados intensivos (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos), de un hospital universitario. Incluyeron 352 pacientes (88 casos y 264 controles). Aplicaron un modelo de regresión logística para evaluar los factores de riesgo de las reglas de predicción. Encontraron una incidencia de candidiasis invasiva del 2.3 %. Las reglas de predicción clínica fueron similares exhibiendo bajos valores predictivos positivos y altos valores predictivos negativos. A su vez desarrollaron su propia regla de predicción clínica (Nebraska Medical Center) con valores predictivos positivos y negativos similares. (54)

En cuanto a los biomarcadores, el más analizado es el (1,3)- β - D-glucano (BG), aunque con resultados no concluyentes. El BG es un componente de la pared celular del hongo que puede también detectarse en otras infecciones fúngicas (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Pneumocystis jiroveci*), y también se han descrito falsos positivos en caso de bacteriemia por Gram positivos, hemodiálisis, uso de albúmina o inmunoglobulinas (12, 47, 55). El uso de este biomarcador junto con el Candida score incrementa la rentabilidad diagnóstica al diferenciar la mera colonización de la candidiasis invasiva (55). En 57 pacientes críticos quirúrgicos un test de b- D Glucano positivo (punto de corte ≥ 80 pg. /ml) identificó la candidiasis invasiva con una especificidad del 73%, positivizándose 4 a 8 días antes del diagnóstico (55). También se encuentran en desarrollo e implementación con resultados bastante alentadores en cuanto a sensibilidad y especificidad, técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa para medir algunas moléculas de la candida spp como manano, alfa y beta oligomanosas (antígenos y anticuerpos) y anticuerpos para el tubo germinativo (CAGTA) para *candida albicans*. La limitante de estas pruebas sigue siendo el costo de alguna de ellas, no están ampliamente disponibles en todos los laboratorios y no son relativamente rápidas. (47, 48).

Los hemocultivos con estudios de susceptibilidad antimicótica siguen siendo una herramienta diagnóstica expedita y económica en la mayoría de las instituciones. Sin embargo debemos tener en cuenta que en el mejor de los casos son positivos en el 50 a 60% de los casos y además se debe esperar entre 72 a 96 horas desde el momento de la toma y el aislamiento e identificación de la especie de candida. Para mejorar su rendimiento se ha propuesto tomar como mínimo 2 muestras de aproximadamente 20 ml. El valor predictor del hemocultivo positivo para candidemia es alto e implica inicio de tratamiento antimicótico. (46,56).

En el manejo de la candidiasis invasiva en el paciente crítico reviste particular importancia el inicio temprano y adecuado de terapia antifúngica lo cual ha demostrado en numerosos estudios disminuir la morbimortalidad y la carga de la enfermedad. (27, 57, 58, 59). Se han propuesto estrategias escalonadas de enfoque terapéutico que relacionan la probabilidad de la enfermedad con la evidencia microbiológica (desde improbable, probable, posible y probado). En la base de la escala se encuentra el tratamiento profiláctico, el cual debe limitarse exclusivamente a un grupo selecto de pacientes en los cuales se ha demostrado su utilidad (cirugía abdominal, sepsis grave, grandes quemados). El grupo de medicamentos más recomendado son los azoles(4, 27, 32, 40). Sigue la terapia preferente o anticipada para pacientes colonizados con puntajes de riesgo alto sin diagnóstico aun de candidemia. La terapia empírica se recomienda para pacientes sépticos que no responden a tratamiento antibiótico adecuado y en donde es posible la intervención temprana. (4, 27, 32).

Numerosos estudios han evaluado la utilidad de la profilaxis antifúngica con fluconazol principalmente en pacientes críticos quirúrgicos con diferentes conclusiones. Algunos meta análisis concluyen que disminuye la incidencia de infecciones fúngicas sistémicas sin impactar en la mortalidad. Otros consideran que si disminuye la mortalidad. Vale la pena resaltar que existe la posibilidad de aumentar la resistencia a los azoles, seleccionar especies de candida no albicans, aparición de efectos adversos e incrementar los costos. (41, 60, 61).

Podemos inferir entonces que esta estrategia de profilaxis con azoles solo debe considerarse en pacientes de alto riesgo ingresados en unidades de críticos con altas tasas de candidemia. (40).

En lo que respecta al tratamiento antifúngico preferente debemos puntualizar que el simple hecho de presentar colonización por *Candida spp.* no indica que debamos iniciar tratamiento, y ha de precisarse qué pacientes se beneficiarían de él. De otro modo si bien es cierto que algunos episodios de candidemia pueden ser transitorios y auto limitados; no existe posibilidad de discernir cuál de ellos se

asociará con complicaciones tardías a distancia tales como endocarditis, osteomielitis o endoftalmitis. Por ello, debe tratarse por vía intravenosa a todos los pacientes críticos con candidemia, y su inicio debe ser precoz, dado que un retraso en el inicio del tratamiento se asocia con una mayor mortalidad como ya se ha mencionado (31, 61, 62).

Parece razonable entonces de acuerdo a lo previamente revisado que el algoritmo de abordaje para el diagnóstico y manejo temprano de la candidiasis sistémica en el paciente crítico debe combinar los factores de riesgo con la dinámica de la colonización con candida spp (reglas de predicción, puntaje de candida, índices de colonización) con el fin de identificar tempranamente los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antimicótico empírico. (4)

Dentro del arsenal terapéutico para la candidiasis invasivas contamos con fármacos de diferentes grupos como los azoles, la anfotericina B y más recientemente las equinocandinas; cada uno con su propio perfil farmacocinético, farmacodinámico y potenciales efectos adversos. La decisión de cual utilizar inicialmente depende de la condición clínica del paciente, la identificación de la especie y el uso previo de fluconazol. (27,32).

Las equinocandinas son de elección en el tratamiento de una infección severa o si se ha utilizado previamente fluconazol. Se puede desescalar la terapia dependiendo del reporte del hemocultivo y se debe completar 14 días de tratamiento continuo contados desde el día que el hemocultivo se negativiza. (3,27).debe considerarse el fluconazol como terapia de inicio si el paciente se encuentra estable, su frecuencia de uso es baja o la epidemiología local se inclina a favor de las especies sensibles al mismo. La anfotericina B si bien presenta eficacia similar a las equinocandinas tiene un uso limitado relacionado con sus efectos adversos (principalmente falla renal). (63, 64,65).

Finalmente, un estudio llevado a cabo en el 2005, donde se evaluó la costo-efectividad de distintos regímenes de tratamiento empírico contra Cándida, en pacientes que no responde a tratamiento antibiótico, y se sospecha candidiasis invasiva, pero sin estar aún confirmada por cultivo; demostró que la única estrategia costo efectiva consiste en la utilización de fluconazol en pacientes que cumplen con los factores de riesgo, y que opciones como anfotericina o caspofungina resultan en gastos excesivos, sin aportar mucho mayor beneficio que el fluconazol. También se demostró que el único escenario posible en el cual la caspofungina resultaría costo-efectiva, sería; los sitios donde la prevalencia de Candida no albicans fuese mayor al 60 % y la tasa de resistencia a fluconazol

Superior al 24 %, lo cual se considera un escenario lejano de la realidad en la mayoría de las unidades de cuidado intensivo en nuestro medio. (40)

La identificación temprana de los factores de riesgo para desarrollar candidemia (peritonitis, cirugía abdominal, administración previa de antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, catéteres multilumen, colonización previa por *Candida*, hemodiálisis o ventilación mecánica) se ha convertido en la herramienta fundamental del tratamiento empírico de las infecciones invasivas por *Candida* en el paciente crítico para así reducir la alta mortalidad asociada a estas infecciones.(39, 41, 45,47,59)

Por todo lo anterior, se considera que los factores más importantes en la evaluación y manejo de pacientes con candidemia y candidiasis invasiva son: un alto grado de sospecha, relacionando los factores de riesgo descritos y el curso clínico de los pacientes, así como el inicio temprano de fluconazol como terapia empírica mientras se espera los reportes de cultivos. Un resultado negativo no descarta la presencia de la infección y la evolución del paciente posterior al inicio del antimicótico determina la continuidad del tratamiento.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico, retrospectivo, multicentrico de casos y controles

6.1 POBLACIÓN

Pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidado intensivo de los hospitales Fundación Clínica Abood SHAIQ; centro cardiovascular de carácter privado, hospital Santa Clara ESE centro de referencia de patologías pulmonares y Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo ESE de Neiva; centro de referencia del sur del país; durante el periodo comprendido entre el segundo semestre del año 2008 hasta el primer semestre del año 2012.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CASOS

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo por más de 48 horas, con aislamiento de *Candida* spp en 1 o más hemocultivos por el sistema de MicroScan de Siemens o vitek de Biomerieux.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo de cada una de las instituciones por más de 48 horas durante el mismo mes que se documentaron los casos.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS CASOS

Gestantes, Neutropenia definida como recuento absoluto de neutrófilos menor de quinientas (500) células /mm³

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES

Gestantes, Neutropenia definida como recuento absoluto de neutrófilos menor de quinientos células /mm³ aislamiento de *Candida* spp en algún cultivo, Utilización una semana previa de agentes antimicóticos sistémicos.

6.6 MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó con la función Stat calc del programa Epi-info con una significancia de 95%, poder de 80%, 2 controles por cada caso y un OR para la variable nutrición parenteral y candidemia de 2.5 encontrada en la revisión bibliográfica como medida de asociación entre el uso de nutrición parenteral y candidiasis invasora. Con esto se obtuvo un tamaño de la muestra de 76 casos y 152 controles. La cual fue ampliamente superada ya que se reunieron durante el tiempo del estudio 81 casos y 162 controles de las 3 instituciones participantes.

6.7 FUENTE

De los registros de laboratorio de microbiología de las instituciones participantes se identificaron los hemocultivos positivos para *Candida* spp. de pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos de adultos durante el periodo de tiempo del estudio. Los cultivos fueron realizados por método automatizado con BACTEC.

Historia clínica de los pacientes seleccionados como casos y controles.

Se analizaron las historias y se aplicó el instrumento de recolección de datos (ver Anexo A) que contiene las siguientes variables: Edad, Sexo, APACHE II en el momento del ingreso a unidad de cuidado intensivos, diagnóstico de sepsis severa, definida por los criterios de consenso de la Sociedad Americana de Medicina Critica (32), requerimiento de nutrición parenteral, realización de cirugía abdominal, hemodiálisis, uso de antibióticos de amplio espectro que incluye carbapenemicos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, piperacilina/tazobactam, quinolonas.

7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

| NOMBRE | DEFINICIÓN ETIQUETA | NATURALEZA | NIVEL DE MEDICIÓN | CATEGORIZACIÓN |
|------------------------|--|-------------|-------------------|---|
| Edad | Tiempo de vida en años cumplidos de cada sujeto | Continua | Razón | Número de años cumplidos del sujeto |
| Sexo | Genero de cada sujeto | Discreta | Nominal | 1. Masculino 2. Femenino |
| Cándida aislada | Especies de cándida aislada en sangre. | Cualitativa | Nominal | 1. <i>C. albicans</i> 2. <i>C. glabrata</i> 3. <i>C. tropicalis</i> 4. <i>C. parapsilosis</i> 5. <i>C. krusei</i> 6. <i>C. guilliermondii</i> |
| Diagnóstico de Ingreso | Diagnostico principal al ingreso descrito en la historia de ingreso al servicio de urgencias del paciente a la clínica | Cualitativa | Nominal | 1. Cardiovascular 2. Neuroquirúrgico 3. Cáncer 4. Gastrointestinal 5. Choque 6. Sepsis 7. Pulmonar 8. Renal 9. Politraumatismo y TCE 10. VIH 11. Intoxicación |
| Diabetes Mellitus | El paciente en la historia clínica de ingreso tenia diagnóstico de diabetes mellitus | Cualitativa | Nominal | 0. Si 1. No |

| | | | | |
|------------------------|--|-------------|---------|---|
| Inmuno-compromiso | Paciente según historia clínica de ingreso tiene antecedente de cualquiera de las siguientes: Quimioterapia SIDA O VIH Trasplante de órgano sólido Trasplante de medula ósea o uso de esteroides crónico (más de 7 días) | Cualitativa | Nominal | 0.SI 1.NO |
| Diagnostico infeccioso | Diagnósticos Infecciosos dados en la valoración por el servicio de infectología diferentes a candidemia | Cualitativa | Nominal | 1.NAC 2.NAV 3.Infección asociada a catéter 4. IVU 5.Peritonitis 6.Traqueobronquitis 7.Mediastinitis 8.ISO superficial 9.ISO profunda 10.Neumonía Nosocomial 11.Endocarditis 12.Ninguno |
| APACHE | Resultado del Score de APACHE II el día del aislamiento | Continua | Razón | Puntaje de APACHE |

| | | | | |
|---|---|-------------|---------|--------------|
| Días de hospitalización General | Días de estancia general desde el día de ingreso hasta el día de egreso | Continua | Razón | Días |
| Días de hospitalización en UCI | Días de estancia desde el ingreso a la unidad de cuidados intensivos hasta el egreso de la misma. | Continua | Razón | Días |
| Días de estancia en UCI antes del aislamiento | Los días de estancia desde el ingreso a UCI hasta el día del aislamiento de candida en sangre. | Continua | Razón | Días |
| Sepsis severa o choque séptico | En el momento del aislamiento, el paciente según la historia clínica se le dio diagnóstico de sepsis severa o choque séptico. | Cualitativa | Nominal | 0.SI 1.NO |

| | | | | |
|----------------------|---|-------------|---------|----------------|
| Nutrición Parenteral | El paciente durante su hospitalización requirió nutrición parenteral. | Cualitativa | Nominal | 1. SI 2. NO |
| Cirugía Abdominal | Paciente durante su hospitalización requirió ser llevado a cirugía en la cavidad abdominal | Cualitativa | Nominal | 1. SI 2. NO |
| Otra Cirugía | Paciente durante su hospitalización requirió ser llevado a un procedimiento quirúrgico no abdominal | Cualitativa | Nominal | 1. Si 2. No |
| Cirugía Cardíaca | Paciente durante su hospitalización requirió ser llevado a un Procedimiento quirúrgico en la cavidad cardiorácica | Cualitativa | Nominal | 1. SI 1. NO |

| | | | | |
|---|---|--------------------|----------------|--|
| <p>Uso de antibióticos de amplio espectro</p> | <p>Antes del aislamiento de <i>Candida</i> el paciente requirió administración de alguno de los siguientes antibióticos: Meropenem, Imipenem, Ertapenem, Doripenem, Cefepime, Cefalosporina de tercera generación, piperacilina, tazobactam, quinolonas, ninguno.</p> | <p>Cualitativa</p> | <p>Nominal</p> | <p>1. SI 2. NO</p> |
| <p>Antibiótico recibido</p> | <p>Cual antibiótico de amplio espectro recibió</p> | <p>Cualitativa</p> | <p>Nominal</p> | <p>1.Meropenem 2.Imipenem 3.Ertapenem 4.Doripenem 5.Cefepime 6. Cefalosporina de tercera generación 7.piperazilina tazobactam 8.quinolonas 9.ninguno</p> |
| <p>Hemodiálisis</p> | <p>El paciente requirió hemodiálisis durante su hospitalización independiente de la indicación.</p> | <p>Continua</p> | <p>Nominal</p> | <p>1.Si 2.No</p> |

| | | | | |
|------------|--|-------------|---------|----------------|
| Mortalidad | El paciente Falleció durante su hospitalización antes del egreso de UCI. | Cualitativa | Nominal | 1. Si 2. No |
|------------|--|-------------|---------|----------------|

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recolectada la información, los datos fueron ingresados y condensados en Excel y revisados en 2 oportunidades por investigadores diferentes para controlar sesgos en información. (Base de datos disponible). Posteriormente, se realizó el análisis estadístico empleado Stata 12. En éste, se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov para evaluar la distribución de las poblaciones. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las categóricas. Se empleó t student para variables cuantitativas o Mann-Whitney - Wilcoxon según el escenario y Chi cuadrado para variables categóricas. Adicionalmente, se calculó el Riesgo relativo Indirecto (OR) como medida de asociación con sus intervalos de confianza. Se consideró significancia estadística una $p < 0.05$. (Análisis univariado). Para el análisis multivariado se incluyeron las variables con una significancia estadística de $p < 0.20$ en el análisis univariado; controlando las variables de confusión y considerando como estadísticamente significativas aquellas con $p < 0.05$.

8.1 CONTROL DE SESGOS

- Manejo de los datos, Registro de los datos en el formato de recolección.
- Revisión en dos oportunidades por investigadores diferentes.
- Plan de Análisis (descrito anteriormente)

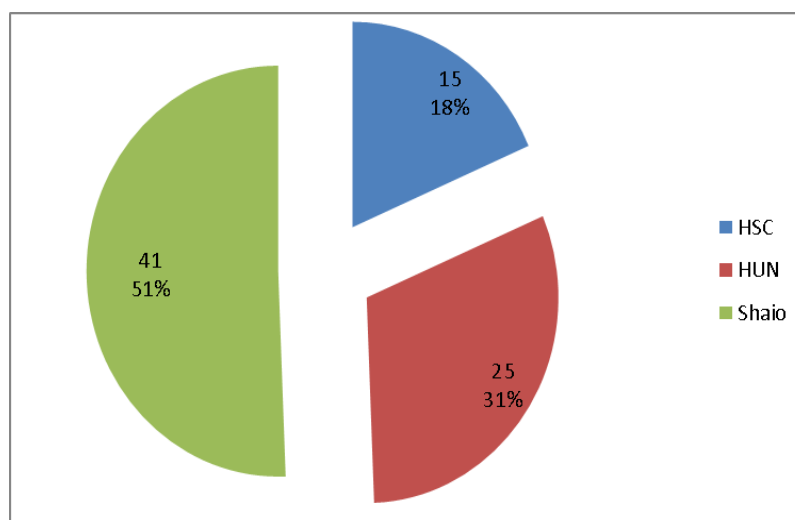
8.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se encuentra clasificado como una investigación sin riesgo para los pacientes (Resolución del Ministerio de Salud 8430 de 1993). No se realizó intervención alguna sobre pacientes. Dada su naturaleza documental no se registraron problemas relacionados con la seguridad de sujetos, ni conflictos mayores con las consideraciones éticas dispuestas en la declaración de Helsinki. Se mantuvo la confidencialidad sobre la revisión de las historias clínicas así como los datos allí consignados. Esta información sólo fue conocida por los investigadores y el análisis de la información se hizo de manera consolidada.

9. RESULTADOS

En siete unidades de cuidado intensivo de los diferentes hospitales (Shaio, Santa Clara y Hospital Universitario de Neiva) se incluyeron 81 casos y 162 controles distribuidos porcentualmente como lo muestra la gráfica 1.

Grafica 1. Distribución de casos por institución.



Fuente : HSC: Hospital Santa Clara. HUN: Hospital Universitario de Neiva

Las características demográficas de los participantes se resumen en la tabla 1, en donde se observa que no hay diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a edad, sexo o APACHE, por lo que se consideraron las poblaciones como comparables.

La media de edad para los casos fue de 61,5 años y 61,8 años para los controles. Tanto en los casos como en los controles predominó el sexo masculino. La media de puntaje de APACHE fue de 17,6 para los casos y 17,1 para los controles y la mortalidad fue superior al 35% en los dos grupos. El tiempo de estancia en UCI fue significativamente mayor para los casos (21.9 días vs 13.7 días). El promedio de días de estancia en UCI antes del aislamiento de la candida *stp* en sangre, en la UCI del hospital Universitario de Neiva fue de 18,7 días; siendo mayor en la fundación clínica SHAIIO y de manera general para las 3 UCIs fue de 31 días;

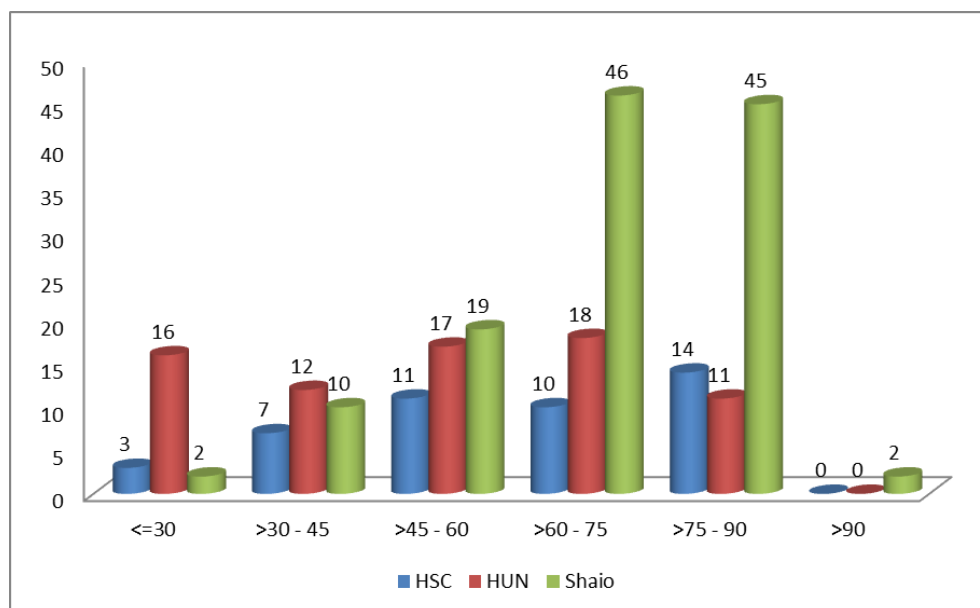
superior a los controles donde fue de 14 días. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad en los dos grupos (39.5% para los casos y 36.65% en los controles).

De acuerdo al número de ingresos a la UCI del HUHMP de Neiva durante el año 2011 y los 6 primeros meses del año 2012 se calculó la tasa de casos de candidemia por cada 1000 ingresos a la UCI encontrando que para el año 2011 fue de 0.54 y para el año 2012 se estima una proyección de 2.73 casos por cada 1000 admitidos a la UCI.

Tabla 1. Descripción general de la población.

| Característica | Descripción | Casos N=81 | Controles N=162 | Tipo De Prueba | Valor P |
|--|--------------------|---------------|--------------------|----------------------|------------|
| Edad En Años | Media | 61,5 | 61,8 | T test | 0,88 |
| Sexo (%) | n (%) Masculino | 42(51,85) | 96 (59,26) | Chi ² | 0,27 |
| | n (%) Femenino | 39 (48,15) | 66 (40,74) | | |
| Apache | Media | 17,6 | 17,1 | T test | 0,56 |
| Mortalidad | n (%) | 32(39,51) | 59 (36,65) | Chi ² | 0,66 |
| Estancia En UCI | Media | 21,9 | 13,7 | T test | 0,00 |
| Diabetes mellitus | n (%) | 24 (29.6%) | 33 (20.4) | Chi 2 | 0,108 |
| inmunosupresión | n (%) | 18 (22.2) | 30 (18.5) | Chi2 | 0.494 |
| días de estancia antes del aislamiento | Media | 31,2 | 13,7 | T Test | 0,000 |

Gráfico 2. Distribución por grupo etareo (casos y controles).



Fuente: HSC: Hospital Santa Clara. HUN: Hospital Universitario de Neiva

Tabla 2. Puntaje APACHE II al Ingreso a UCI.

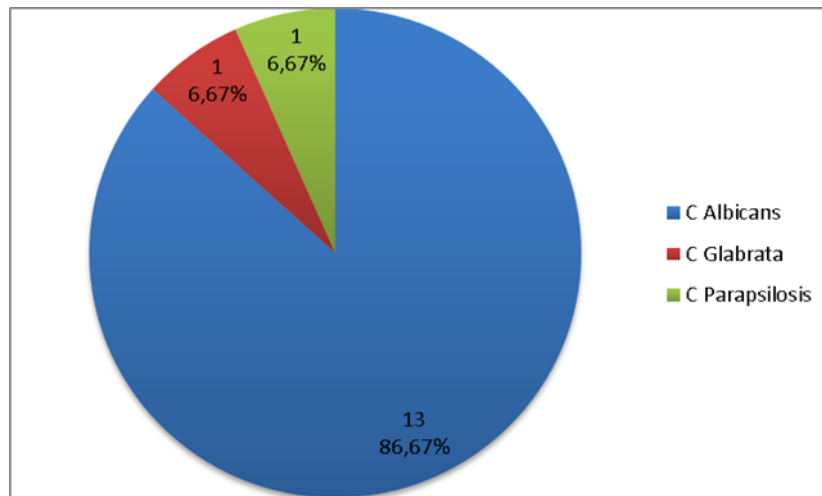
| PUNTAJE APACHE | CASOS | CONTROLES | TOTAL |
|----------------|-------|-----------|-------|
| >4 - 9 | 7 | 23 | 30 |
| >9 - 14 | 20 | 39 | 59 |
| >14 - 19 | 25 | 46 | 71 |
| >19 - 24 | 20 | 27 | 47 |
| >24 - 29 | 5 | 20 | 25 |
| >29 - 34 | 3 | 7 | 10 |
| >35 | 1 | 0 | 1 |
| Promedio | 17,67 | 17,14 | 17,31 |
| TOTAL | 81 | 162 | 243 |

Las especies de cándida aisladas en las tres instituciones (Tabla 3) más frecuentes fueron en primer lugar *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. Las especies en general de las 3 instituciones y discriminadas para cada institución participante se resumen en los gráficos 4 y 5.

Tabla 3. Especies de Cándida aisladas en hemocultivos.

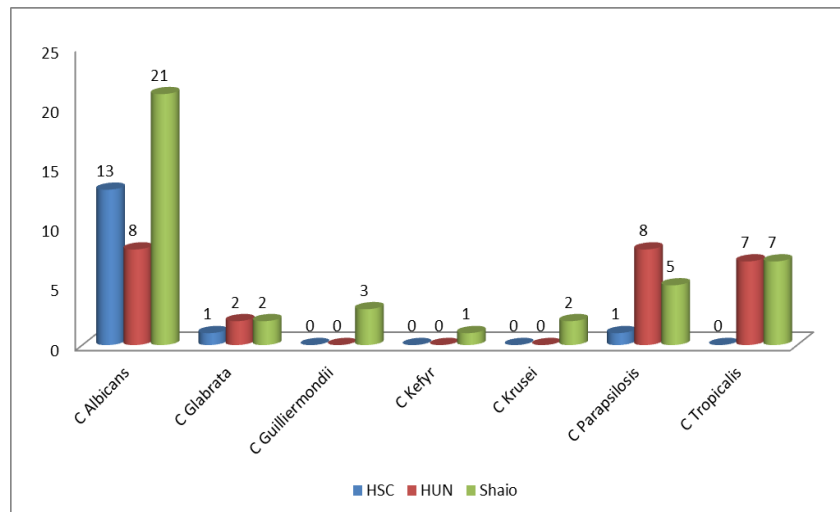
| TIPO DE CÁNDIDA | DESCRIPCIÓN | CASOS n=81 |
|--------------------------|-------------|------------|
| <i>C. albicans</i> | n (%) | 42 (51,85) |
| <i>C. glabrata</i> | n (%) | 5 (6,17) |
| <i>C. tropicalis</i> | n(%) | 14 (17,28) |
| <i>C. parapsilosis</i> | n (%) | 14 (17,28) |
| <i>C. krusei</i> | n (%) | 2 (2,47) |
| <i>C. guilliermondii</i> | n (%) | 3 (3,70) |
| <i>C. kefyr</i> | n (%) | 1 (1,23) |

Gráfico 3. Especies de Cándida aisladas en hemocultivos (HUN)



Fuente : HUN: Hospital Universitario de Neiva

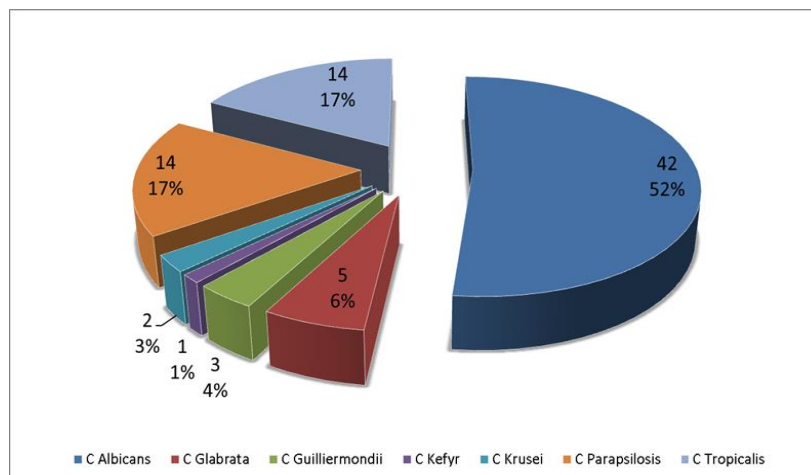
Gráfico 4. Especies de Cándida por institución.



Fuente: HSC: Hospital Santa Clara – HUN: Hospital Universitario de Neiva

En el caso particular de nuestra institución las principales especies de candida aisladas en los hemocultivos fueron: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (grafico 3); para las cuales se reportó una sensibilidad del 100% al fluconazol.

Gráfico 5. Especies de Cándida aisladas en el estudio.



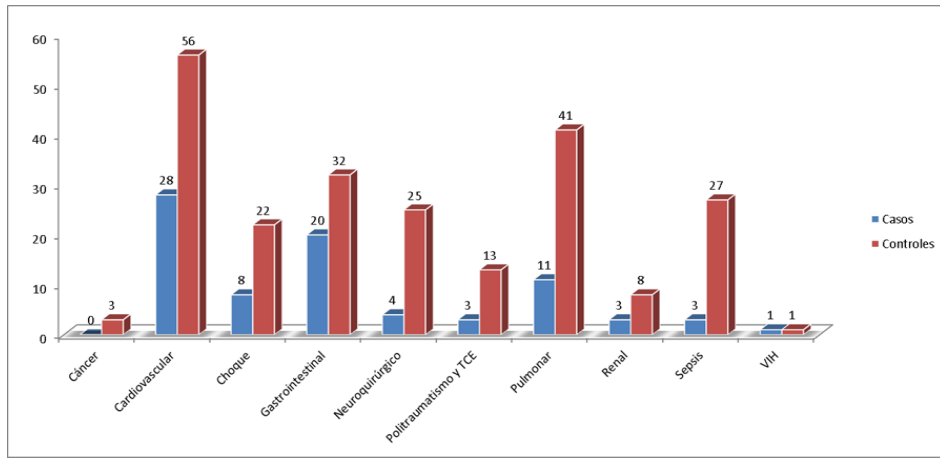
Como podemos apreciar en la tabla 4 y en el grafico 6; el principal grupo diagnóstico de ingreso en los casos fue el cardiovascular (IAM – Infarto Agudo de Miocardio; ICC – Insuficiencia Cardiaca Congestiva), seguido de gastrointestinal (HVD – Hemorragia de Vías Digestivas, EDA – Enfermedad Diarreica Aguda) y pulmonar (neumonía, falla respiratoria, TEP – Trombo Embolismo Pulmonar). En el grupo de los controles, el principal grupo diagnóstico fue el cardiovascular seguido del pulmonar y sepsis.

En el Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo los principales diagnósticos de ingreso en los casos se encontraron en los grupos gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular y sepsis. (Tabla 4).

Tabla 4. Diagnósticos de Ingreso a UCI por Institución.

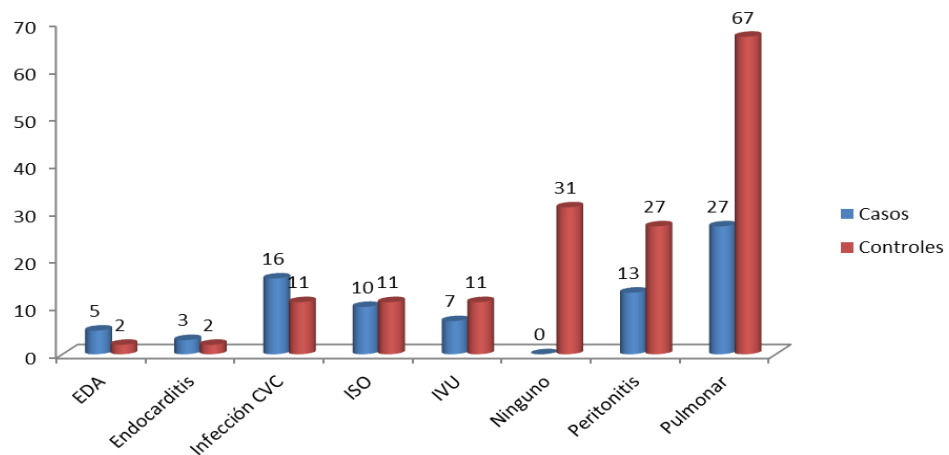
| HSN DIAGNÓSTICO DE INGRESO | HUN | | Shaio | | TOTAL | | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | CASOS | CONTROLES | CASOS | CONTRÓLES | CASOS | CONTRÓLES | CASOS | CONTRÓLES |
| Cáncer | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Cardiovascular | 5 | 5 | 4 | 10 | 19 | 18 | 28 | 56 |
| Choque | 5 | 0 | 2 | 2 | 1 | 17 | 8 | 22 |
| Gastrointestinal | 2 | 5 | 7 | 3 | 11 | 6 | 20 | 32 |
| Neuroquirúrgico | 0 | 8 | 3 | 4 | 1 | 9 | 4 | 25 |
| Politraumatismo y TCE | 0 | 2 | 3 | 3 | 0 | 5 | 3 | 13 |
| Pulmonar | 3 | 9 | 2 | 17 | 6 | 7 | 11 | 41 |
| Renal | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 8 |
| Sepsis | 0 | 1 | 2 | 5 | 1 | 18 | 3 | 27 |
| VIH | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| TOTAL | 15 | 30 | 25 | 49 | 41 | 83 | 81 | 228 |

Gráfico 6. Distribución principales diagnósticos de ingreso.



Los principales diagnósticos infecciosos durante la estancia en UCI en los casos fueron neumonía (nosocomial, NAC- Neumonía Adquirida en Comunidad; NAV – Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica) (33%) e infección asociada a catéter (20%). En el grupo de los controles los principales diagnósticos infecciosos fueron peritonitis y neumonía adquirida en la comunidad. (Gráfico 7)

Gráfico 7. Distribución principales diagnósticos infecciosos.



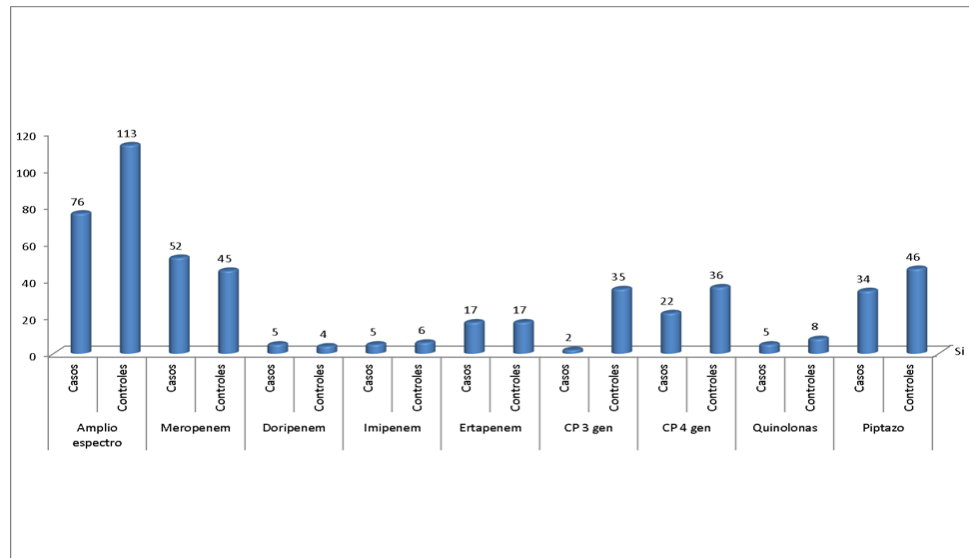
De la misma manera los principales diagnósticos infecciosos en el HUN fueron neumonía, peritonitis e infección del sitio hospitalario.

En la tabla 5 y grafica 8 se documentan los diferentes antibióticos empleados en ambos grupos. Es importante resaltar que en los casos predominó el uso del Meropenem, ertapenem y las cefalosporinas de 4 generación; mientras que en los controles el principal antibiótico utilizado fue la Piperacilina/Tazobactam antes que el meropenem.

Tabla 5. Antibióticos administrados en UCI.

| ANTIBIÓTICO | DESCRIPCIÓN | CASOS n=81 | CONTROLES n=162 |
|----------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| Piperacilina Tazobactam | n(%) | 34 (41,98) | 46 (28,40) |
| Quinolonas | n(%) | 5 (6,17) | 8 (4,94) |
| Cefalosporinas 4 | n(%) | 22 (27,16) | 35 (21,60) |
| Cefalosporinas3 | n(%) | 2 (2,47) | 36 (22,22) |
| Ertapenem | n(%) | 17 (20,99) | 17 (10,49) |
| Imipenem | n(%) | 5 (6,17) | 6 (3,7) |
| Doripenem | n(%) | 5 (6,17) | 4 (2,47) |
| Meropenem | n(%) | 52 (64,2) | 45 (27,68) |

Gráfico 8. Antibióticos administrados en UCI.



Se observó mayor uso de la nutrición parenteral total en el grupo de los controles y un mayor número de pacientes diabéticos en los controles muy discreto que no tiene significancia estadística.

Adicionalmente al análisis realizado en las 3 instituciones observamos en nuestra institución que el uso de esteroides por más de 7 días en los dos grupos (casos y controles) fue igual (grafico 9); el promedio de recuento plaquetario estuvo por debajo de 150000 / microlitro en el 36% de los casos el día del aislamiento de candida spp. (Grafico 10). Se decidió incluir este dato para los casos del HUN porque en la literatura se ha relacionado la trombocitopenia como predictor de mal pronóstico para candidemia. Los antimicóticos utilizados empíricamente antes del aislamiento en orden de frecuencia fueron fluconazol, caspofungina y en mucho menor porcentaje la anfotericina B. (Grafico 11).

Gráfico 9. Uso de esteroides por más de 7 días (HUN).

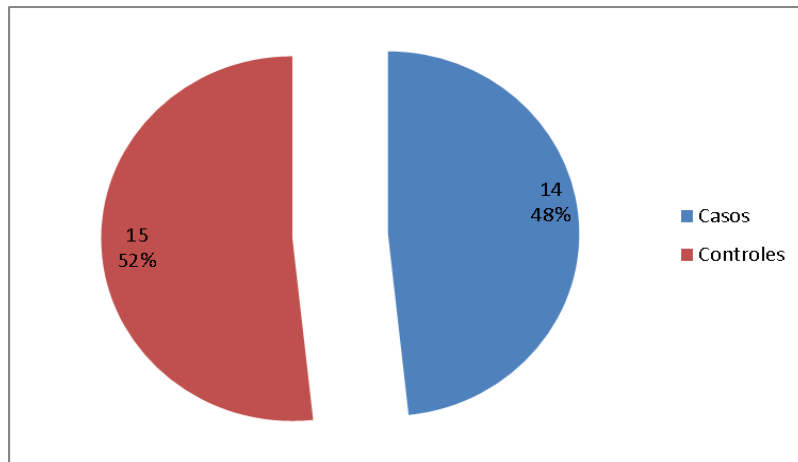
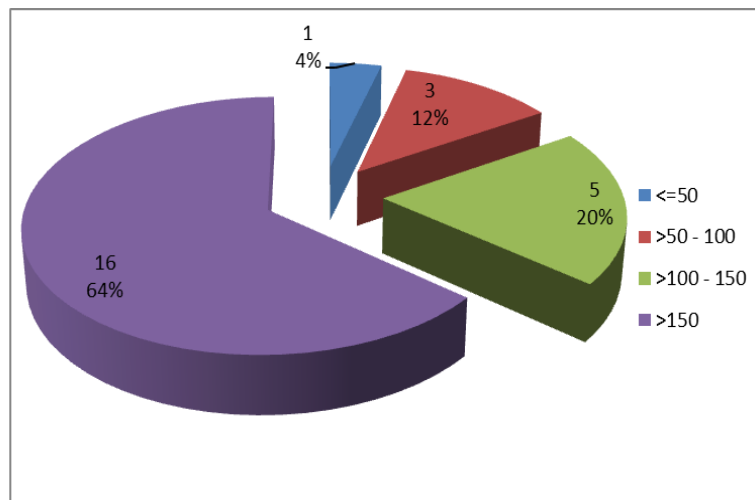
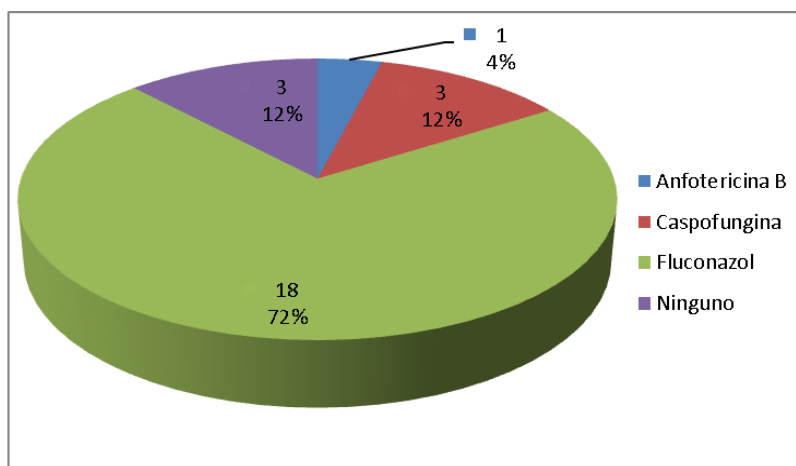


Gráfico 10. Recuento plaquetario el día del aislamiento de candida en hemocultivos (HUN).



Fuente : (En miles por μ l (micro litro) de sangre). HUN: hospital Universitario de Neiva

Gráfico 11. Antimicótico utilizado en UCI (HUN).



Fuente: HUN: Hospital Universitario de Neiva.

Factores de riesgo para candidiasis invasiva:

Se realizó análisis univariado y multivariado aplicando Prueba de Mann-Whitney para distribución no normal, Prueba T para distribución normal para variables continuas y Chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas estableciendo como P significativa < de 0.05, con el fin de establecer en las variables incluidas cuales fueron los factores de riesgo con significancia estadística asociados con el desarrollo de candidemia y candidiasis invasiva en la UCI de los hospitales que participaron en el estudio depurando la relación entre las distintas variables relacionadas.

En el análisis univariado se observa que los factores de riesgo con significancia estadística fueron los días de estancia en UCI > de 14 días; días de estancia antes del aislamiento de cándida en sangre y los días de estancia hospitalaria total > de 28 días; el uso de antibióticos de amplio espectro incluyendo las cefalosporinas de 3 generación, los carbapenémicos y piperacilina tazobactam; la cirugía abdominal, la sepsis severa y el choque séptico y la hemodiálisis. No se encontró relación estadísticamente significativa con variables como la edad, el apache al momento del ingreso a la UCI, el antecedente de diabetes mellitus, nutrición parenteral o inmuno comprometido.

Tabla 6. Análisis univariado de factores de riesgo.

| Variable | Casos (n o DS) 81 | Control (n) 162 | OR | IC SUP | IC INF | Sig * |
|---|-------------------|-----------------|------|--------|--------|---------|
| Edad | 61,5 (2,1) | 61,8 (1,4) | NA | NA | NA | 0,897 ¥ |
| apache | 17,1 (6,7) | 17,6 (6,8) | NA | NA | NA | 0,564 |
| Estancia UCI | 21,9 (1,7) | 13,7 (1,4) | NA | NA | NA | 0,000 |
| UCI > 14 DIAS | 67,9% | 32,1% | 4,4 | 2,5 | 7,9 | 0,000 |
| Estancia total | 35,4 (3,0) | 21,4 (1,8) | NA | NA | NA | 0,000 |
| Estancia > 28 días | 56,8% (46) | 21,5 % (35) | 4,9 | 2,7 | 8,8 | 0,000 |
| Masculino | 51,9% (42) | 59,3 % (96) | 1,3 | 0,7 | 2,3 | 0,272 ± |
| Diabetes Mellitus | 29,6% (24) | 20,4% (33) | 1,6 | 0,8 | 3,0 | 0,108 |
| Ab amplio espectro | 93,8% (76) | 69,8%(113) | 6,5 | 2,5 | 17,3 | 0,000 |
| meropenem | 64,2% (52) | 27,8%(45) | 4,6 | 2,6 | 8,2 | 0,000 |
| doripenem | 6,2% (5) | 2,5% (4) | 2,5 | 0,67 | 9,9 | 0,150 |
| imipenem | 6,2% (5) | 3,7% (6) | 1,7 | 0,50 | 5,7 | 0,383 |
| ertapenem | 21,0% (17) | 10,5% (17) | 2,2 | 1,08 | 4,7 | 0,026 |
| cefalosporinas 3 generación | 2,5% (2) | 21,6% (35) | 0,09 | 0,02 | 0,39 | 0,000 |
| Cefalosporinas 4 generación | 27,2% (22) | 22,2% (36) | 1,3 | 0,70 | 2,4 | 0,395 |
| Nutrición parenteral | 34,6% (28) | 24,8% (40) | 1,5 | 0,8 | 2,8 | 0,112 |
| quinolonas | 6,2% (5) | 4,9%(8) | 1,2 | 0,4 | 4,0 | 0,687 |
| Pip/tazo | 42,0% (34) | 28,4% (46) | 1,8 | 1,0 | 3,1 | 0,034 |
| Cirugía Abdominal | 45,7% (37) | 23,5% (38) | 2,7 | 1,5 | 4,8 | 0,000 |
| inmunocompromiso | 22,2% (18) | 18,5% (30) | 1,2 | 0,6 | 2,4 | 0,494 |
| Sepsis severa/choque séptico | 81,5% (66) | 48,8% (79) | 4,6 | 2,4 | 8,7 | 0,000 |
| Hemodiálisis | 44,4% (36) | 19,8% (32) | 3,2 | 1,8 | 5,8 | 0,000 |
| Otras cirugías | 32% (26) | 29% (47) | 1,1 | 0,65 | 2,05 | 0,621 |
| Cx cardiovascular | 25,9 % (21) | 29,6% (48) | 0,8 | 0,45 | 1,5 | 0,546 |
| Días de estancia antes del aislamiento (superior a 25 días) | 59,3% | 10,5% | 5,65 | 3,4 | 9,1 | 0,000 |

* Significancia $P < 0.05$; ¥ Prueba de Mann-Whitney para distribución no normal, Prueba T para distribución normal para variables continuas; ± Chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas; E Odds ratio; DS desviación estándar; IC SUP intervalo de confianza superior; IC INF intervalo de confianza inferior

Para el análisis multivariado se incluyeron las variables con una significancia estadística de $p < 0.20$ en el análisis univariado (estancia en UCI, días de estancia en UCI antes del aislamiento de candida en sangre, diabetes mellitus, antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, cirugía abdominal, sepsis severa – choque séptico y hemodiálisis). Al realizar el análisis multivariado, mediante regresión logística, (tabla 7) se confirman como los principales factores de riesgo con una significancia estadística demostrada ($p < 0,05$): días de estancia en UCI antes del aislamiento de candida en sangre (OR 5,65 IC 3,4 – 9,1), el uso de antibióticos de amplio espectro (OR 6,78 IC 95% 2,5-17.7), la sepsis severa (OR 4,62 IC 95 % 2,4-8,76), la cirugía abdominal reciente (OR 2,47 IC 95 % 1,42-4,31) y la hemodiálisis (OR 3,25 IC 95 % 1,81-5,83) con $p < 0,05$.

Tabla 7. Análisis Multivariado factores de riesgo.

| VARIABLES | ODDS RATIO | P | IC 95% |
|---|------------|-------|-------------|
| Candidemia/DíasEstancia UCI | 1,03 | 0,001 | 1,01– 1,06 |
| Candidemia/DiagnósticoInfeccioso | 0,87 | 0,000 | 0,81– 0,94 |
| Candidemia/Sepsis Severa | 4,62 | 0,000 | 2,43– 8,76 |
| Candidemia/NutriciónParenteral | 1,55 | 0,133 | 0,87– 2,78 |
| Candidemia/Uso Ab Amplio Espectro | 6,78 | 0,000 | 2,58– 17,79 |
| Candidemia/CirugíaAbdominal Previa | 2,47 | 0,001 | 1,42– 4,31 |
| Candidemia/Inmunosupresión | 1,2 | 0,495 | 0,65– 2,42 |
| Candidemia/Hemodiálisis | 3,25 | 0,000 | 1,81– 5,83 |
| Candidemia/Apache | 1,01 | 0,562 | 0,97– 1,05 |
| Candidemia/Diabetes Mellitus | 1,64 | 0,110 | 0,83– 3,03 |
| Días de estancia antes del aislamiento (superior a 25 días) | 5,647 | 0,000 | 3,4 – 9,1 |

10. DISCUSION

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de determinar los factores de riesgo que se asocian con el desarrollo de candidemia en pacientes hospitalizados en 7 unidades de cuidados intensivos de 3 hospitales universitarios de Colombia las cuales tienen características similares en lo relacionado con el tipo de población que atienden destacándose pacientes con patologías medicas complejas, cardiovasculares y traumáticas. Además se pretendió describir las características demográficas y clínicas y las principales especies de Candida encontradas en los aislamientos en sangre de los casos.

El diseño del estudio de casos y controles con análisis multivariado nos permitió de manera apropiada cumplir con el objetivo principal y los objetivos secundarios planteados. La posibilidad de que participaran 3 instituciones hospitalarias facilito que para el periodo de tiempo establecido se pudiera contar con el número suficiente de casos para satisfacer el tamaño de la muestra calculado que tuviera suficiente poder estadístico.

Se establecieron en el diseño criterios claros de inclusión para los casos y los controles que permitieron eliminar de manera adecuada posibles sesgos y facilitar la recolección de la información en cada una de las instituciones participantes en el instrumento elaborado para tal fin.

Durante el periodo de tiempo estudiado (2008 – primer semestre del 2012) se lograron incluir 81 casos de las 3 instituciones con sus respectivos 162 controles. El mayor número de casos pertenecen a la clínica SHAIO(41 casos); Le sigue en número de casos aportados la UCI adultos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. La clínica SHAIO participo con 4 unidades de cuidado intensivo (sépticos con 11 camas, polivalente con 11 camas, cardiovascular con 15 camas y coronaria con 19 camas) para un total de 56 camas; mientras que la UCI del hospital Universitario de Neiva dispone de 21 camas. El promedio de días de estancia en UCI para los casos fue mayor en la clínica SHAIO. Lo anterior podría explicar el mayor número de casos de candidemia aportados por esta institución.

Vale la pena resaltar como fortaleza del estudio que las poblaciones que conformaban tanto el grupo de los casos como el de los controles fueron muy similares en aspectos demográficos fundamentales como sexo, edad (m= 61 años) y valor de la escala APACHE II al ingreso a la unidad (17); lo cual permite evaluar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de candidemia en condiciones similares en los dos grupos.

La tasa de candidemia estimada (0.54/1000 admisiones en 2011 y 2.7/1000 admisiones en 2012), en la UCI adultos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, fue similar a lo reportado en estudios epidemiológicos realizados en hospitales de diferentes países europeos, USA y Latinoamérica(19, 20, 21, 22, 23, 26,29, 66,70).Se observa una notable tendencia al incremento en el número de casos de candidemia, bien porque efectivamente se presentan más casos de esta patología paralela al creciente número de pacientes con factores de riesgo en las unidades de cuidados intensivos o porque el clínico la está teniendo más en mente y se están diagnosticando más casos de manera apropiada.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los dos grupos (39.5% para los casos; 36.6% para los controles)donde prevalecían patologías con elevadas tasas de mortalidad per se (pacientes cardiovasculares, con sepsis severa, trauma). En la literatura revisada se reportan cifras de mortalidad cruda del 35% (31) y de mortalidad atribuible a la candidemia en este grupo de pacientes que oscilan entre el 40 – 60%. (69,70). Se ha reportado una relación directa entre las tasas de infecciones sistémicas por candida en los pacientes críticos y la mortalidad. (39). Nosotros observamos una tasa de mortalidad acorde a lo reportado y consideramos que fue similar en los dos grupos en virtud de los diagnósticos de ingreso más frecuentes que en relación con los casos fueron los de tipo cardiovascular, gastrointestinal y pulmonar y para los controles la sepsis, el choque y el trauma; condiciones que implican una alta mortalidad per se.

Los diagnósticos infecciosos de mayor presentación durante la estancia en la UCI en el grupo de los casos fueron el de sepsis de origen pulmonar y la bacteremia asociada a catéter venoso central. La sepsis severa y el choque séptico fueron identificados como factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de candidemia similar a lo que se ha reportado en la literatura (7, 9, 25,39). Sin embargo aunque esta descrito como factor de riesgo en diferentes estudios, no se incluyó en el presente estudio el uso y # de días de CVC por lo que no se puede inferir ninguna conclusión al respecto. Lo anterior porque es difícil en un

estudio de tipo retrospectivo obtener esta información de manera confiable de la historia clínica donde en muchos casos no queda consignado el día de inserción y retiro del catéter venoso central o en el peor de los casos el uso del mismo.

De manera bastante similar a lo reportado en la literatura en diferentes regiones del mundo (13, 14, 16,18,20, 23, 29,70) y a lo publicado en el año 2010 por Cortes y colaboradores en el estudio epidemiológico de infecciones fúngicas sistémicas en hospitales de III nivel en Colombia (26); en nuestro estudio se evidencio que la especie de *Candida* más frecuentemente aislada en sangre fue la *C. albicans*(52%) con tendencia a disminuir su frecuencia con respecto a las especies no albicans (*C. parasilopsis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*) (40%); sin embargo se han reportado variaciones locales en distintos países para estas especies no albicans (*glabrata* en USA y Canadá; *parasilopsis* en Europa) (13,18,19). En la literatura reciente se viene reportando consistentemente con el incremento en las especies no albicans un aumento en la resistencia a los azoles lo cual guarda estrecha relación con el uso profiláctico y ampliamente extendido del fluconazol. (13, 66).En el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva se observó una sensibilidad del 100% de las especies de *Candida* al fluconazol. No tenemos datos de la sensibilidad al fluconazol en las otras dos instituciones lo cual sería interesante si tenemos en cuenta la alta frecuencia de especies no albicans y en caso de la SHAIO se reportaron especies de *C. guilliermondii*; *C. krusei* y *C. kefyr*.

Un estudio realizado por las Dras. Luisa Fernanda Jiménez y Martha Liliana Varón sobre la prevalencia de *Candida* spp en el Hospital Universitario La Samaritana de Bogotá – Colombia, durante los años 2008 al 2011 con 61 pacientes con hemocultivos positivos para *Candida* (43 de la UCI); encontró que el 50,8% de los aislamientos correspondieron a *C. albicans* y el 49.1% a especies no albicans donde en orden de frecuencia se encuentran la *C. parasilopsis* (27.9%); *C. tropicalis* (13.1%) y *C. glabrata* (4.9%) guardando bastante similitud con lo reportado previamente en Colombia y con lo encontrado en el presente estudio. (67).

En el análisis univariado se encontraron como factores de riesgo asociados a candidemia con significancia estadística ($p < 0.05$) : estancia en UCI > de 14 días [OR 4.4 (2.5 – 7.9)]; días de estancia en UCI antes del aislamiento de *Candida* en sangre [OR 5.65 (3,4 -9,1)], uso de antibióticos de amplio espectro principalmente carbapenémicos, cefalosporinas de 3 generación y piperacilina tazobactam [OR 6.5 (2.5 – 17.3)]; cirugía abdominal [OR 2.7 (1.5 – 4.8)]; sepsis severa/choque séptico [OR 4.6 (2.4 – 8.7)] y hemodiálisis [OR 3.2 (1.8 – 5.8)]. Al realizar el análisis multivariado con el fin de depurar posibles variables de confusión se encontraron como factores de riesgo con asociación estadística significativa: días de estancia en UCI antes del aislamiento [OR 5.65 (3,4 -9,1)], sepsis severa [OR

4.62 (2.43 –, abdominal previa [OR 2.47 (1.42 – 4.31)] y hemodiálisis [OR 3.25 (1.81 -5.83)]. Estos factores de riesgo han sido reportados por varios autores asociados a candidemia en UCI (7, 9, 22, 23, 25, 38, 43,70).

En un estudio de casos y controles de validación y comparación de reglas de predicción clínica para candidiasis invasiva en unidades de cuidados intensivos con 352 pacientes (88 casos y 264 controles) publicado el año pasado encontraron como factores de riesgo con significancia estadística mediante análisis de regresión logística: uso de antibióticos de amplio espectro, $p < 0.005$ OR 2.21 (1.29 - 3.79); catéter venoso central, $p < 0.001$ OR 4.42 (1.95 - 10.02); cirugía abdominal, $p < 0.001$ OR 3.40 (2.02 - 5.70); nutrición parenteral $p < 0.001$ OR 3.80 (2.18 - 6.63) e inmunosupresores $p < 0.001$ OR 3.80 (2.18 - 6.63). Estos factores de riesgo se utilizaron para crear una regla de predicción propia de esa institución (Nebraska Medical Center). Este estudio con una población comparable reporta factores de riesgo similares excepto por la nutrición parenteral y el uso de esteroides, este último no se incluyó en el análisis univariado en nuestro estudio, ya que no se contó con este dato de todas las instituciones participantes. Además esta regla de predicción fue validada con un alto valor predictivo negativo (54).

Recientemente Playford y colaboradores evaluaron 3 reglas de predicción clínica en población de 615 pacientes de UCI en Australia, adicionando el índice de colonización con estrecha vigilancia. Encontraron como factores más frecuentes la ventilación mecánica, el uso de catéter venoso central y la cirugía reciente. Menos frecuente el uso de esteroides. Demostraron que la adición del índice de colonización mejoró la especificidad y el valor predictivo positivo de estas reglas de predicción clínica (37). Se desconoce el índice de colonización por hongos en las unidades de cuidados intensivos que participaron en el estudio.

Se han descrito factores predictores de mal pronóstico en pacientes que desarrollan candidemia en UCI: estancia prolongada, falla renal, trombocitopenia, neoplasias hematológicas, necesidad de ventilación mecánica o soporte inotrópico. El APACHE > de 20 aumenta la mortalidad. A su vez el uso temprano de terapia antifúngica y el retiro temprano del CVC se han considerado factores protectores. (69).

Pasero y colaboradores mediante un análisis de regresión logística evaluaron los principales predictores de candidemia en pacientes admitidos a una UCI cardiovascular con estancia > a 48 horas durante 2 años. Incluyó 1955 pacientes. Reportan a la nutrición parenteral total, la sepsis severa, el APACHE II y la estancia en UCI mayor de 20 días como los factores con mayor significancia estadística. (68). Encontraron similares predictores en la UCI general. En nuestro

estudio donde participan Unidades que manejan pacientes cardiovasculares se observo de igual manera que la sepsis y la estancia en UCI son factores de riesgo para desarrollar candidemia; lo cual debe considerarse significativo especialmente en este grupo de pacientes.

En un análisis multicentrico realizado en 17 hospitales andaluces durante 1 año encontraron: 220 casos de candidemia, con una incidencia de 0,58 episodios/por cada 1.000 altas. *Candida albicans* fue la etiología más frecuente (53%). El 89% de las cepas fueron sensibles a fluconazol. La sepsis fue la presentación clínica más frecuente (65,7%). El tratamiento empírico fue inapropiado en el 38,7%. La mortalidad global fue del 40%. Analizaron los factores pronósticos a los 30 días. En el análisis univariado la mortalidad se asoció con: edad > 60 años, candidemia de foco desconocido, índice de Pitt ≥ 2 , APACHE elevado, shock séptico al diagnóstico, persistencia del segundo hemocultivo positivo, tratamiento empírico inapropiado, no retirada del catéter venoso central y aislamiento de una especie diferente a *C. parapsilosis* entre otros.

El análisis multivariado identificó como variables independientes de mal pronóstico: la edad > 60 años, un índice de Pitt ≥ 2 , y el tratamiento empírico inapropiado y comofactor protector la etiología *C. parapsilosis*. (70). Este estudio es afín en su diseño y metodología al nuestro, con una tasa de incidencia de candidemia equivalente. Relacionan las variables asociadas con un desenlace adverso (mortalidad para candidemia en unidades de cuidados intensivos). Variables como APACHE, sepsis severa, aislamiento de especies de candida diferente a parasilopsis; mencionadas en este estudio, fueron factores de riesgo significativos para candidemia en el nuestro, con una tasa de mortalidad similar.

La candidiasis invasiva se asocia con mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria e incremento en los costos de la atención. Además el retraso en el inicio de terapia antifúngica adecuada también influye en la morbimortalidad y en los costos. Es razonable entonces afirmar que el uso de reglas de predicción clínica reviste gran importancia en pacientes críticamente enfermos porque ayuda a determinar en que pacientes de alto riesgo la terapia antifúngica profiláctica puede ser beneficiosa.

Como factor de riesgo para el desarrollo de candidemia en UCI, con asociación estadísticamente significativa, se debe resaltar el promedio de días de estancia en UCI antes del aislamiento de la candida en sangre ya que por si solas la candidemia y candidiasis invasoras en pacientes críticamente enfermos prolongan la estancia total en UCI.

Otros factores claramente reconocidos en la literatura como factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemia en pacientes críticamente enfermos (APACHE II al ingreso, diabetes mellitus, nutrición parenteral, estancia prolongada, inmunosupresión)(7,9,22,23,25,37,38,43,54,59,68,70) no tuvieron una asociación estadísticamente significativa en nuestro estudio. Lo cual se podría explicar en lo relacionado con los días de estancia en UCI, APACHE II al ingreso y diabetes mellitus; que fueron prácticamente iguales en ambos grupos. En lo que respecta a la nutrición parenteral, probablemente a su baja frecuencia en ambos grupos, relacionado con protocolos de uso temprano de nutrición enteral en estas unidades de cuidado intensivo.

En el análisis por tipo de antibiótico se documentó aparentemente el uso de cefalosporinas de tercera generación como un factor protector; sin embargo pensamos que la baja frecuencia de candidemia asociada al uso de estos medicamentos está explicada porque el empleo de estas cefalosporinas está restringido al manejo de condiciones infecciosas neurológicas y a su vez esta población no se ha descrito como de mayor riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva ni tampoco se observó esta relación en el presente estudio.

El antimicótico más utilizado en la UCI adultos del hospital universitario fue el fluconazol y en mucha menor proporción la caspofungina. A pesar de esto se encontró una sensibilidad del 100% al fluconazol en las especies de candida aisladas en la institución. Sin embargo debemos tener presente la resistencia creciente a los azoles, según los reportes, en las especies de candida no albicans, las cuales vienen incrementando su frecuencia en los diferentes estudios; incluyendo el nuestro. La resistencia al fluconazol no fue evaluada en las demás instituciones participantes en el estudio. (60)

Dentro de las limitaciones del estudio encontramos, que en los antibióticos analizados como de amplio espectro no se incluyeron los destinados al cubrimiento de Gram positivos resistentes como la vancomicina. Tampoco fue posible analizar los días de exposición a catéter venoso central o la localización del mismo, el uso de esteroides por más de 7 días, el recuento plaquetario el día del aislamiento de candida en los hemocultivos y los agentes antimicóticos utilizados en todas las instituciones.

11. CONCLUSIONES

Los factores asociados con la ocurrencia de Candidemia en las UCIs de 3 hospitales de Colombia fueron: el promedio de días de estancia en UCI antes del aislamiento de candida en sangre, uso de carbapenicos (meropenem), la presencia de sepsis severa o choque séptico, el antecedente de cirugía abdominal mayor y la hemodiálisis, datos que son concordantes con los reportados en la literatura mundial.

Contrario a lo observado en otros estudios relacionados no se encontró asociación de la candidemia en UCI con factores como el uso de nutrición parenteral o días de estancia en UCI. Lo anterior posiblemente explicado por la existencia de protocolos de nutrición enteral temprana en las instituciones y en el caso de la estancia por las características clínicas de los pacientes que se atienden en estas instituciones.

Las especies de candida más frecuentemente aisladas en el grupo de los casos fueron principalmente la Candida Albicans (52%); Candida tropicalis (17%) y Candida Parasilopsis (17%) y en mucha menor proporción otras especies no albicans (14%) hallazgo similar a lo observado en otros estudios realizados recientemente en Colombia, España, Francia y otros países de Latinoamérica.

Las poblaciones estudiadas en el presente estudio fueron comparables en lo relacionado a aspectos demográficos y clínicos. El promedio de edad, sexo, APACHE II, mortalidad, diagnósticos de ingreso fueron similares en ambos grupos.

No se encontró diferencia en la mortalidad intrahospitalaria entre los dos grupos de observación.

Se requieren estudios adicionales de naturaleza prospectiva que incluyan factores como uso de esteroides, días de exposición a catéteres venosos centrales; para evaluar su asociación con el desarrollo de candidemia en pacientes críticamente enfermos.

Se desconoce el índice de colonización por hongos en las unidades de cuidados intensivos que participaron en el estudio.

Los resultados obtenidos en éste estudio pueden ser extrapolados a instituciones de características similares.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PETRI MG, Ko"nigJ, MoeckeHP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, *et al.* Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemo therapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med.1997; 23:317-25. [PMID:9083235]
2. BECK-SAGUÉ C, JARVIS WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System.J Infect Dis. 1993; 167:1247-51.[PMID:8486965]
3. CERVECERA, Carlos. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. EnfermInfeccMicrobiolClin. 2012. Article in press.
4. EGGIMANN *et al.* Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. Annals of Intensive Care 2011, 1:37.
5. PEMÁN J, ZARAGOZA R. Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. Mycoses.2010; 53:424–33.
6. GONZÁLEZ DE MOLINA *et al.* Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. Critical Care 2012, 16:R105
7. CHOW, Jennifer K. *et al.* Factors Associated with Candidemia Caused by Non-albicans Candida Species Versus Candida albicans in the Intensive Care Unit. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1206–13.
8. E. GÜRCÜOĞ~LU *et al.* Nosocomial candidemia in adults: Risk and prognostic factors. Journal de MycologieMédicale (2010) 20, 269—278

9. LEROY O, GANGNEUX JP, MONTRAVERS P, MIRA JP, GOUIN F, SOLLET JP, *et al*: Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009.
10. EDWARDS JE. MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S. *Candida Species. Principles & Practice of Infectious Diseases* 7a edición 2009
11. Pirottamand Garland. Genital Candida Species Detected in Samples from Women in Melbourne, Australia, before and after Treatment with Antibiotics. *Journal of Clinical Microbiology*.2006;44(9): 3213-3217
12. J.W.M. van der Meer *et al*. Severe Candida spp. infections: new insights into natural immunity. *International Journal of Antimicrobial Agents* 36S (2010) S58–S62.
13. DIEKEMA D, ARBEFEVILLE S, BOYKEN L, KROEGER J, PFALLER M. The change in epidemiology of health care-associated candidemia over three decades. *Emerging Infectious Diseases*. May 2012;73(1):45-48.
14. F. SAGHROUNI *et al*. Epidemiological trends in invasive candidiasis: Results from a 15-year study in Sousse region, Tunisia. *Journal de Mycologie Médicale* (2011) 21, 123-129.
15. GETAL. J. Frequency species and molecular characterization for all Candida in hosts of different age in China. *Oral Pathol Med*.2005; 34(6):352-6.
16. MARTIN GS, MANNINO DM. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979-2000, 2003. *N Engl J Med*, Vols. 348: 1546-54.
17. VINCENT JL, BIHARI DJ, SUTER PM, BRUINING HA, White J, Nicolas-Chagnon MH, *et al*. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*.1995; 274:639-44.

18. PFALLER MA, DIEKEMA DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*. 2010; 36:1-53
19. M. A. PFALLER AND D. J. DIEKEMA. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2007, p. 133–163.
20. E. BOUZA, P. MUÑOZ, Epidemiology of candidemia in intensive care units. *International Journal of Antimicrobial Agents* 32 Suppl. 2 (2008) S87–S91
21. BASSETTI M, TARAMASSO L, NICCO E, MOLINARI MP, MUSSAP M, VISCOLI C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in tertiary care hospital in Italy. *Source Infectious Diseases Division, Santa Maria Misericordia University Hospital, Udine, Italy. PLoS One*. 2011; 6(9): e 24198.
22. YLIPALOSAARI P. *et al*. Comparison of the epidemiology, risk factors, outcome and degree of organ failures of patients with candidemia acquired before or during ICU treatment *Critical Care* 2012, 16:R62.
23. LEROY *et al*. Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units *Critical Care* 2010, 14:R98.
24. J. GARNACHO-MONTERO *et al*. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. Article in press.
25. VARDAKAS K. Z. *et al*, Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 15 Number 3, March 2009.
26. CORTÉS JA, REYES P, GOMEZ C, BUITRAGO G, LEAL AL, GREBO. Fungal blood stream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol*. 2011; 28(2):74–78
27. AGUADO JM, RUIZ-CAMPS I, MUÑOZ P, MENSA J, ALMIRANTE B, VÁZQUEZ L, *et al*. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis

invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2011;29:345–61.

28. BERENGUER J, BUCK M, WITEBSKY F, STOCK F, PIZZO PA, WALSH TJ. LYSIS-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: disseminated versus single-organ infection. *DiagnMicrobiolInfectDis*.1993; 17:103-109.

29. RODRIGUEZ V. *et al*. Prevalence, Susceptibility Profile for Fluconazole and Risk Factors for Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Southern Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005; 9(5):411-418.

30. PLAYFORD EG. Candidemia in non neutropenic critically ill patients: Risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008; 36:2034–2039

31. HORN DAVID L. *et al*. Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1695–703.

32. ANDES, David R. *et al*, Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54(8):1110–22.

33. PAPPAS Peter G. *et al*, Guías de tratamiento de la candidiasis. *ClinicalInfectiousDiseases* 2009; 48:T1–T35.

34. PEMÁN, Javier, y ZARAGOZA, Rafael. Hacia el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora en el paciente crítico. *RevIberoamMicol*. 2012;29(2):71-75.

35. LEÓN C *et al*. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in non neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34:730–737

36. LEÓN C. *et al*. Usefulness of the “Candida score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37:1624–1633

37. Playford EG. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candida's is in a prospective multicenter cohort ICU patients. *Intensive Care Med* 2009;35 (12):2141-5
38. Dimopoulos George *et al.* Candida Albicans versus Non-Albicans Intensive Care Unit-Acquired Bloodstream Infections: Differences in Risk Factors and Outcome. *Anesthesia & Analgesia*. Vol. 106, No. 2, February 2008.
39. Wenzel R. and Gennings C. Blood stream Infections Due to Candida Species in the Intensive Care Unit: Identifying Especially High-Risk Patients to Determine Prevention Strategies. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:S389–93
40. Yoav Golan, MD; Michael P. Wolf, MD; Stephen G. Pauker, MD; John B. Wong, MD; and Susan Hadley. An Empirical Anti-Candida Therapy among Selected Patients in the Intensive Care Unit: A Cost- Effectiveness Analysis *Intern Med*. 2005; 143:857-869.
41. Garey K Wet al. Time to Initiation of Fluconazol Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:25–31
42. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med*. 2007;35:1077–83.
43. Shorr A Fetal. Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score. *Critical Care* 2009,13: R 156.
44. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. A definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992, *Chest*. 2009 Nov; 136(5 Suppl):e28.

45. Garnacho-Montero J, *et al.* Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *EnfermInfeccMicrobiolClin.* 2012
46. Tobar A Eduardo *et al.* Candidiasis invasora en el paciente critic adulto. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (1): 41-49.
47. de Bedout C, Gómez B. Candida and candidiasis: the challenge continues for an early diagnosis. *Infectio.* 2010; 14(S2): S159-S171.
48. W.P. Ospina y col. Diagnóstico molecular de candidemia mediante PCR semianidada en pacientes críticos. *Acta MedColomb* Vol. 36 N° 3 ~ 2011 135.
49. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, *et al.* Evaluation of Candida score in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care.*2011; 1:50.
50. Leroy *et al.* Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study *Annals of Intensive Care* 2011, 1:50.
51. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH: Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005, 43:235-243.
52. Ostrosky-Zeichner. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* (2007) 26:271–276.
53. Ostrosky-Zeichner. Clinical prediction rules for invasive candidiasis in the ICU: ready for prime time? *Critical Care* 2011, 15:189
54. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care.* 2011; 15:R198.

55. Posteraro B. *et al.* Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: prospective comparison of (1³)-b-D-glucan assay, Candida score, and colonization index *Critical Care* 2011, 15:R24.
56. Morrell Matthew, *et al.* Delaying the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Sept. 2005, p. 3640–3645.
57. Allou N, Allyn J, Montravers P. When and How to Cover for Fungal Infections in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Curr Infect Dis Rep* (2011) 13:426–432.
58. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31:2742–51.
59. SilkeSchelenz. Management of candidiasis in the intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 61, Suppl. 1, i31–i34.
60. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005; 33:1928–35.
61. M.J. DiNubile *et al.* Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: Observations from a randomized clinical trial. *Journal of Critical Care* (2007) 22, 237– 244
62. Jennifer F. Ha, Claire M. Italiano, Christopher H. Heath, Sophia Shih, Suzanne Rea, Fiona M. Wood. Candidemia and invasive candidiasis: A review of the literature for the burns surgeon. *burns* 37 (2011) 181 – 195.
63. A. glöckner. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis with anidulafungin, caspofungin and micafungin –review of the literature; *Eur J Med Res* (2011) 16: 167-179.

64. NIETO C., Mercedes. Infección fúngica en el paciente crítico: papel de micafungina; *Rev Esp Quimioter* 2012;25(1):4-9.
65. Ruhnke *et al.* Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients; *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 680–687.
66. FORTUN J. *et al.* Emerging trends in candidemia: A higher incidence but a similar outcome. *Journal of Infection* (2012) 65, 64e70
67. JIMENEZ, Luisa F. y VARON, Martha L. prevalencia de candidemia por *C. albicans* y *C. no albicans* en el Hospital Universitario de La Sabana. 2012.
68. D. PASERO *et al.* Candidemia after cardiac surgery in the intensive care unit: an observational study *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 12 (2011) 374–378.
69. J. GOMEZ *et al.* Candidemia nosocomial en un hospital general: cambios en las características epidemiológicas y clínicas. Estudio comparativo de dos cohortes (1993–1998 versus 2002–2005) *Rev Iberoam Micol.* 2009;26(3):184–188
70. M.J. RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ *et al.* Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):328–333

ANEXOS

Anexo A. Cronograma de actividades.

| Fases | Mes 1- 2 - 3 | Mes 4 - 5 | Mes 6 - 7 | Mes 7- 8 |
|---------------------------|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Revisión bibliográfica | | | | |
| Estructuración conceptual | | | | |
| Diseño | | | | |
| Implementación | | | | |
| Redacción | | | | |
| Informe final | | | | |
| Presentación | | | | |

Anexo B. Presupuesto.

| ÍTEM | DESCRIPCIÓN | COSTO |
|--------------------------|--|--------------------|
| Fotocopias | Copias de documentos para análisis, material bibliográfico entre otros | \$300.000 |
| Honorarios Profesionales | Asesoría Epidemiólogo | \$1'500.000 |
| Papelería | Lapiceros, papel y demás insumos para toma de apuntes | \$200.000 |
| Pago auxiliares | Salario pagado a los ayudantes del proyecto que no hacen parte del equipo de investigadores | \$500.000 |
| Impresiones | Impresión de material bibliográfico y otros documentos necesarios para la presentación del trabajo Investigativo | \$500.000 |
| Transporte | Gasolina, taxis o demás formas de transporte que se usó en la recolección de la información | \$300.000 |
| TOTAL | | \$3'300.000 |

Anexo C. Formato de recolección de información.

The image shows a Microsoft Word document titled "candidemia y mortalidad UNIVERSIDAD 2 - Microsoft Word". The document contains a form for data collection, with fields for patient identification, admission and discharge dates, sex, medical history, and treatment details. The form is structured as follows:

Número de paciente: _____
Identificación _____ No Ingreso _____ Edad _____
Fecha ingreso _____ Fecha Egreso _____ Sexo _____
Diagnostico Principal Ingreso _____
Diagnostico de Ingreso por Historia Clínica _____
Diabetes Mellitus Si ___ No ___ Falla Renal en Hemodiálisis Si ___ No ___ SIDA Si ___ No ___
VIH Seropositivo Si ___ No ___ Antecedentes: Quimioterapia Si ___ No ___
Uso de esteroides por mas de 7 días Si ___ No ___ Trasplante de órgano solido Si ___ No ___ Trasplante de médula ósea Si ___ No ___
Diagnostico Principal Egreso _____ Requiere Uci Si ___ No ___
Días De Estancia En Uci _____ Diagnóstico Infeccioso _____
Durante su hospitalización requirió alguno de los Sigüientes:
Hemodiálisis Si ___ No ___ Cirugía Abdominal Si ___ No ___ Otras Cirugías Si ___ No ___ cirugía cardiaca si ___ No ___
Días de uso de cualquier catéter venoso central _____ Uso de catéter venoso femoral si ___ No ___
Cándida Aislada Sangre _____ Fecha De Aislamiento _____
Fecha De Inicio _____ uso antibióticos antes del aislamiento si ___ no ___ Cua? _____
Meropenem ___ Intracran ___ Ertapenem ___ Doripenem ___ Ceftazidim ___ Ceftalosporina Tercera generación ___
Piperacilina Tazobactam ___ Quinolonas ___ Duración tratamiento antibiótico _____ días
Al momento del aislamiento
APACHE II _____ Diagnostico de sepsis severa o choque séptico si ___ no ___
Anti fúngico uno _____ Dosis uno _____ Duración uno _____
Fecha Inicio Anti fúngico 2 _____ Dosis 2 _____ Duración 2 _____
Diagnostico de causa de muerte incluía candidemia Si ___ No ___ Falleció Si ___ No ___
Fecha Defunción _____

The status bar at the bottom indicates: Página: 19 de 20, Palabras: 2.971, Español (España, internacional), 80% zoom, and the date 09/06/2010.



Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés

Todos los autores del trabajo de investigación declaramos no tener ningún conflicto de interés, ni contamos con financiación alguna para el desarrollo de este estudio.

Firma