

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

**EVALUACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A INFECCIONES FÚNGICAS
EN EL ÁREA CRÍTICA**

ANA JOHANNA SAMAYOA BRAN

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios De Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Infectología de Adultos
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Infectología de Adultos**

Marzo de 2014

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Ana Johanna Samayoa Bran

Carné Universitario No.: 100014934

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Infectología de Adultos, el trabajo de tesis **"Evaluación de factores asociados a infecciones fúngicas en el área crítica"**.

Que fue asesorado: Dr. Carlos Mejía Villatoro

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 29 de enero de 2014



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala, 07 de agosto de 2013

Doctor
CARLOS MEJIA VILLATORO
Docente Responsable
Maestría en Enfermedades Infecciosas
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Doctor Mejía:

Por este medio le informo que he sido ASESOR del trabajo de Investigación titulado "Evaluación de Factores Asociados a Infecciones Fúngicas en el Área Crítica del Hospital Roosevelt", correspondiente a la estudiante Ana Johanna Samayoa Bran de la Maestría en Enfermedades Infecciosas.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



DR. CARLOS MEJIA VILLATORO
Médico Infectólogo
Hospital Roosevelt
ASESOR

Guatemala, 07 de agosto de 2013

Doctor
CARLOS MEJIA VILLATORO
Docente Responsable
Maestría en Enfermedades Infecciosas
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Doctor Mejía:

Por este medio le informo que he sido REVISOR del trabajo de Investigación titulado "Evaluación de Factores Asociados a Infecciones Fúngicas en el Área Crítica del Hospital Roosevelt", correspondiente a la estudiante Ana Johanna Samayoa Bran de la Maestría en Enfermedades Infecciosas.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,


DRA. VIVIAN KARINA LINARES LEAL
Docente de Investigación
Hospital Roosevelt
REVISOR



ÍNDICE

	Resumen	i
I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	4
III.	Objetivos	14
IV.	Metodología	15
V.	Resultados	18
VI.	Discusión y Análisis	28
VII.	Referencias Bibliográficas	36
VIII.	Anexos	40

ÍNDICE DE CUADROS

CONTENIDO	PAG.
Cuadro 1.	18
Cuadro 2.	19
Cuadro 3.	20
Cuadro 4.	21
Cuadro 5.	22
Cuadro 6.	23
Cuadro 7.	24
Cuadro 8 .	24
Cuadro 9.	25
Cuadro 10.	25
Cuadro 11.	25
Cuadro 12.	26
Cuadro 13.	26
Cuadro 14.	27
Cuadro 15.	27

Evaluación de factores asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones fúngicas en pacientes ingresados en área de cuidado crítico del Hospital Roosevelt.

Estudio transversal con controles realizado de enero a diciembre del 2012 . Población caso todos los pacientes con cultivo positivo para hongos de sitio estéril . Población control, dos controles por caso, pacientes ingresados en área crítica, se pareó por edad, género, contemporaneidad.

En el grupo de casos el 68.57% género femenino , género masculino 31.43%, grupo de controles 68.57% género femenino , género masculino 31.43% .

Diagnósticos de ingreso en el grupo de casos fueron Diabetes Mellitus (42.85%), insuficiencia renal crónica (22.85%), sepsis de origen abdominal (20%), infección del tracto urinario (11.43%), lupus eritematoso (11.43%) y evento cerebrovascular (8.57%).

Diabetes mellitus valor P 0.0389 , OR: 2.439 (IC 1.0355 – 5.7149), terapia con esteroides valor P 0.011, OR: 3.93 (IC 1.29 – 11.99) nutrición parenteral valor P 0.023 , OR: 8.90 (IC 0.955 – 82.64 (IC 0.955 -82.64), hemodiálisis valor P 0.009, OR: 3.93 (IC 1.34 – 23.18), Uso de carbapenémicos valor P 0.01207, OR: 3.059 (IC 1.25 – 7.45), uso glicopéptidos valor P 0.0137 OR : 3.16 (IC 1.24 – 8.12), el hongo más frecuentemente aislado fue *C. albicans* 68.42%.

Por análisis de regresión logística , se determinó que hemodiálisis es un factor que estaba relacionado con un valor estadísticamente significativo con el desarrollo de infecciones fúngicas.

I. INTRODUCCIÓN

La incidencia de las infecciones fúngicas comunitarias y nosocomiales ha aumentado mucho en los últimos años; la infección por ***Candida spp.*** la más frecuente globalmente (70-87 %) (16),

La especie más frecuente aislada es ***Candida albicans*** (40%-60%), existiendo en la actualidad un incremento en la incidencia de otras especies: 23% ***C.parapsilosis***, 10% ***C.tropicalis***, 9%***C.glabrata***, 4% ***C. krusei*** (18,19).

La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) representa un 25-50% del total de candidemias de un hospital (7).

La UCI es el actual epicentro hospitalario de muchas de las infecciones fúngicas invasivas; por ejemplo, en las candidiasis invasoras en las Unidades de Cuidado Intensivo presenta 10 veces mayor incidencia que plantas médicas o quirúrgicas (2).

Esto ocurre por muchas razones: en los últimos años ha aumentado su potencial absoluto de camas, hay un aumento de la supervivencia y de las estancias medias y además se han ampliado significativamente los criterios de ingreso en estas unidades, con pacientes en edad más avanzada, con múltiples enfermedades de base, con intervenciones quirúrgicas más complejas y más inmunodeprimidos (7,8).

Para el año 2010 se obtuvo en el Hospital Roosevelt 125 aislamientos entre los cuales se encuentran: ***Candida albicans***(63), ***Candida tropicalis*** (43), ***Candida glabrata***(10), ***Candida parapsilosis***(1), ***Candida sake*** (2), ***Candida dubliniensis*** (4), ***Candida pelliculosa*** (1), ***Candida krusei*** (1). (20).

En estudio realizado en el Hospital Roosevelt de enero a diciembre de 1993 cuyo objetivo principal era el de identificar los factores de riesgo asociados a candidiasis y candiduria en pacientes internados en la Unidad de Cuidados intensivos y observación de adultos, en el cual encontraron que de las 11 variables estudiadas 6 de ellas (catéter venoso central, sonda foley, gastrostomía, diabetes mellitus, cirugía) no mostraron asociación significativa, mientras que las otras cinco variables (intubación endotraqueal <RR02.72>, uso de ponche < RR 03.93>, antimicrobianos de amplio espectro <RR 07.39>, cultivos positivos para bacteria < RR 06.93> e infección nosocomial <RR 006.93> mostraron asociación causal para candidiasis sistémica ya que la razón de productos cruzados de cada una de ellas se encuentra dentro del intervalo de confianza, siendo este mayor que 1 (27).

Los factores de riesgo más importantes para las infecciones fúngicas invasivas son ampliamente prevalentes en las UCI y son las siguientes:

- a. Grado de severidad (APACHE)
- b. Edad avanzada
- c. Diabetes mellitus
- d. Antibioticoterapia previa (número, amplio espectro)
- e. Catéter venoso central (presencia y tiempo)

- f. Prolongada estancia previa hospitalaria o en UCI
- g. Ventilación mecánica prolongada
- h. Hemodiálisis y hemofiltración
- i. Nutrición parenteral (uso y tiempo)
- j. Cirugía previa
- k. Perforación gastrointestinal recurrente o persistente
- l. Quemaduras extensas. (8)

Un aspecto importante se refiere a los elevados costos de los pacientes que desarrollan candidemia, pues se estima que un episodio correspondería a unos \$ 40,000 (7).

Es necesario tener la información disponible sobre el estado actual de las infecciones fúngicas invasivas en las áreas de cuidado crítico y optimizar los métodos diagnósticos y establecer las bases que ayuden en las decisiones terapéuticas basándose en la estimación apropiada del riesgo de infecciones fúngicas invasivas en pacientes en las áreas de estudio, considerando todos los aspectos clínicos, epidemiológicos, de tratamiento y económico.

El objetivo del presente estudio fue determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones fúngicas en pacientes ingresados en área crítica del Hospital Roosevelt durante enero a diciembre del 2012. Es un estudio transversal con controles, en el cual se determinó el grupo de casos la totalidad de los pacientes que presentaron cultivos positivos para hongos de sitios estériles (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, catéter venoso central), el grupo control se determinó con los pacientes que no presentaban infecciones fúngicas, se establecieron dos controles por cada caso, y se parearon por género, edad, contemporaneidad en la Unidad de Cuidados Críticos. Se determinó el odds ratio de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas a través de el análisis estadístico el cual incluyó el cálculo de intervalo de confianza del 95% y la razón de disparidad, utilizando la prueba de significancia de Chi cuadrado de Mantel –Haenzel con un nivel de significancia del 5%. Cuando fue necesario se utilizó la prueba exacta de Fisher al mismo nivel de significancia.

En el grupo de casos el 68.57% (24) de género femenino y el género masculino 31.43%. La mediana de edad fue de 42 años en hombres y 59 en mujeres. En el grupo de los controles 68.57% (48) de género femenino y en el género masculino 31.43% (22). La mediana de edad fue de 43 años en hombres y 58 en mujeres.

Pacientes con diabetes mellitus valor P 0.0389 , OR: 2.439 (IC 95% 1.0355 – 5.7149), tienen 2.5 veces más posibilidades de desarrollar infecciones fúngicas que el resto de los pacientes sin este factor, pacientes que se encuentran bajo terapia con esteroides valor P 0.011, OR: 3.93 (IC 95% 1.29 – 11.99) , tienen 4 veces más posibilidades que el resto de la población de presentar infecciones fúngicas . El uso de nutrición parenteral presento un valor P 0.023 con un OR: 8.90 (IC 95% 0.955 – 82.64 (IC 95% 0.955 - 82.64), aunque pareciera haber relación estadísticamente significativa por el valor P, el OR no es significativo porque cruza la unidad .

Pacientes sometidos a procedimientos de hemodiálisis presentó un valor $P = 0.009$, OR: 3.93 (IC 95% 1.34 – 23.18), aunque pareciera haber relación estadísticamente significativa por el valor P y el OR, el intervalo de confianza es bastante amplio, lo cual resta valor estadístico para establecer como uno de los factores asociados al desarrollo de infecciones fúngicas, al aplicar regresión logística hemodiálisis es un factor relacionado.

Al realizar pruebas de inferencia estadística para evaluar la asociación entre los factores que predisponen al desarrollo de infecciones fúngicas como diabetes, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, uso de catéter venoso central y el uso de nutrición parenteral, se encontró que las asociaciones estadísticamente significativas fueron diabetes e insuficiencia renal crónica (valor $p = 0.0397$ OR 5.66 IC 1.040231- 30.8692), asociación diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y hemodiálisis (valor $p = 0.937$ OR 4.38 IC 0.762580 – 25.238) , asociación diabetes mellitus y catéter venoso central (valor $p = 0.0080$ OR 3.28 IC 1.336201 – 8,093078) , asociación diabetes mellitus y nutrición parenteral (valor $p = 0.1090$ OR 2.06 IC 0.277874 – 15.2806) .

II. ANTECEDENTES

La infección fúngica invasiva se considera una infección de tipo oportunista que acontece casi exclusivamente al paciente inmunodeprimido y en el paciente crítico, comportando una elevada morbilidad. Su incidencia y evolución y pronóstico se han modificado notablemente en los últimos años y actualmente podemos decir que se está ante una nueva etapa caracterizada por:

- a. Incremento en su incidencia y extensión a nuevos grupos de riesgo, ligado al avance en el tratamiento de determinadas patologías.
- b. Diagnóstico más precoz gracias a nuevos procedimientos.
- c. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas sobre todo en nuevos fármacos antifúngicos, más eficaces y mejor tolerados.

La frecuencia y diversidad de las infecciones fúngicas ha cambiado en los últimos 25 años, la aparición de hongos menos frecuentes pero con importancia médica está aumentando, y al añadirse procesos médicos predisponentes como los debidos al cáncer, principalmente neoplasias malignas hematológicas, trasplantes de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos, tratamiento inmunosupresivos, neutropenias prolongadas e inmunodeficiencias de células T. Entre las infecciones por hongos, fusariosis y feohifomicosis (hongos dematiaceos) están siendo comunicados con más frecuencia en este grupo de pacientes (7 , 8).

Las infecciones fúngicas invasivas son un grupo que genera verdaderos problemas en los pacientes críticos. La incidencia de las infecciones fúngicas comunitarias y nosocomiales ha aumentado mucho en los últimos años; la infección por **Candida spp**, la más frecuente globalmente (70-87%), pero las infecciones por **Aspergillus spp**, cada vez son más descritas como los nuevos hongos emergentes(8).

Las infecciones fúngicas invasivas nosocomiales más frecuentes son fungemias e infecciones urinarias, respiratorias, de heridas quirúrgicas y de dispositivos tipo catéter venoso. Las diferentes especies de **Candida spp** principalmente la **Candida albicans** , están en diferentes amplias series entre la tercera y quinta causa de microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos y representa un 8-15% del total de todos los patógenos aislados(8) .

Las Unidades de Cuidado Intensivo representan un 25 -50% del total de candidemias de un hospital. La incidencia de infección fúngica invasiva por **Aspergillus spp** . ha aumentados de forma exponencial y hay series necróticas en las que ya ha superado en frecuencia a las infecciones fúngicas invasivas por **Cándida** (26).

En recientes series multicéntricas de sepsis en Unidades de cuidado Intensivo las infecciones por **Cándida spp** u otros hongos eran responsables de casi un 14% de todas las infecciones microbiológicamente documentadas. El National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) en EE.UU. Ha objetivado un enorme crecimiento en la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas nosocomiales en la década de 1980-1990; por ejemplo ha aumentado hasta un 120% en los pacientes quirúrgicos en Unidades de Cuidado Intensivo (29).

La Unidad de Cuidado Intensivo es el actual epicentro hospitalario de muchas de las infecciones fúngicas invasivas; por ejemplo, en las candidiasis invasoras en las Unidades de Cuidado Intensivo ha presentado 10 veces mayor incidencia que plantas médicas o quirúrgicas. Esto ocurre por muchas razones, en los últimos años ha aumentado su potencial absoluto de camas, hay aumento de la supervivencia y de las estancias medias y además se ha ampliado significativamente los criterios de ingreso a esta Unidades, con pacientes más añosos, con múltiples enfermedades de base, con intervenciones quirúrgicas más complejas y más inmunocomprometidos, entre los factores de riesgo para infecciones fúngicas invasivas se encuentran los siguientes:

Factores de riesgo para infección fúngica invasiva en pacientes de cuidado intensivo

Colonización por algún hongo previamente Grado de severidad APACHE Edad avanzada Diabetes Mellitus Antibioticoterapia previa Cateter venoso central Prolongada estancia previa hospitalaria o estancia en Unidades de Cuidado Crítico Ventilación mecánica prolongada Insuficiencia renal aguda Hemodialisis y hemofiltración Nutrición parenteral (uso y tiempo) Cirugía previa Perforación gastrointestinal recurrente o persistente Quemaduras extensas En transplantes: Retransplante, reintervención, cirugía prolongada, fármacos antirrechazo, antibióticos y el uso de esteroides.
--

Adaptado de Actualizaciones en infecciones fúngicas invasivas, servicio de medicina intensiva, hospital San Llatzer, Palma de Mallorca, adaptado de Borges M. Profilaxis antifúngica en UCI. En: Jordá R, editor. Medicina crítica práctica: tratamiento antifúngico en el paciente grave. 1.ª ed. Barcelona: Edikamed, 2003; p. 121-33.

La presencia de candidiasis invasivas presenta una elevada mortalidad cruda, entre el 35-60% y una mortalidad atribuible entre 22-38%. Otro aspecto muy importante se refiere a los elevados costos de los pacientes que desarrollan infecciones fúngicas invasivas, pues se estima que un episodio correspondería a unos 40,000\$ (7) .

Para tratar con éxito estas desafiantes infecciones es prioritario que médicos especialistas y subespecialistas se mantengan informados sobre el diagnóstico oportuno y óptimo y así como las opciones terapéuticas. Al contrario que otras micosis más frecuentes que causan enfermedad en humanos, no hay disponibilidad de pruebas diagnósticas simples antigénicas o serológicas para detectar estos microorganismos en sangre o tejidos (26).

A pesar de la insuficiente disponibilidad de estudios clínicos sobre el tratamiento y el mal pronóstico, las opciones terapéuticas de las infecciones fúngicas invasivas han aumentado con el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos de mejor tolerancia y mayor espectro de actividad.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Existen dos grupos de técnicas diagnósticas en el laboratorio de micología, las convencionales (examen directo y cultivo) y las no convencionales (detección de antígenos, detección de anticuerpos y técnicas de amplificación genética).

Examen directo

Se trata de una técnica rápida que permite la visualización de levaduras capsuladas o no, y de estructuras fúngicas de hongos filamentosos mediante diversas técnicas de tinción: Gram, blanco de calcoflúor, tinción argéntica, tinta china y otras (22) .

La utilización de cada una de ellas está en función de la experiencia personal del observador y del tipo de muestra y/o patógenos esperados .

Cultivo

Sigue siendo una técnica insustituible ante la sospecha clínica de infección fúngica.

A pesar de que la sensibilidad del mismo puede no superar el 50%, el crecimiento del hongo en muestras obtenidas de territorios a priori estériles es, actualmente, la única forma de obtener el diagnóstico etiológico de una infección fúngica probada y además permite estudiar su sensibilidad (33) .

Se utilizan dos frascos para hemocultivo tradicional por paciente cada uno con 60ml de caldo de soja tripticasa, agregándose 6 ml de sangre venosa a los primeros segundos y 2 ml a los segundos. Los frascos se incuban a 37 grados centígrados durante 30 días, en el transcurso de los cuales se realizan subcultivos por cada frasco, a los cinco y diez días de incubación en dos tubos con agar glucosado de Sabouraud (SDA) y dos tubos con agar mycosel, incubándose a temperatura ambiente y a 37 grados centígrados durante 30 días, con observaciones diarias en la búsqueda de crecimiento fúngico para realizar el diagnóstico micológico siguiendo la metodología convencional correspondiente (33) .

Método de lisis de centrifugación modificado, se utilizan tubos cónicos de vidrio con tapa de rosca de 15 ml de capacidad, a los cuales se le añade 0.5 ml de saponina al 5% como agente lisante y 0.5 ml de heparina, como anticoagulante. A cada tubo se le agrega 9 ml de sangre venosa, mezclándolo suavemente y se deja en reposo por 1 hora a temperatura ambiente. Luego los tubos se centrifugan a 3000 rpm por 15 minutos, se descarta el sobrenadante y la capa superficial del sedimento se inocula en 4 tubos de agar glucosado de Sabourad y agar mycosel incubándolos a temperatura ambiente y a 37 grados centígrados. Y se observan los tubos diariamente para verificar el crecimiento fúngico (33) .

Detección de antígenos

Antígeno de Galactomanano

El galactomanano es un antígeno de la pared del ***Aspergillus spp***, ***Penicillium spp*** ***Paecilomyces spp***, y en menor medida, de otra gran variedad de hongos.

Tiene interés en el diagnóstico de aspergilosis ya que al ser liberado al torrente sanguíneo, constituye un indicador indirecto de la enfermedad invasiva por ***Aspergillus spp***.

La sensibilidad de la técnica depende de muchos factores, pero en la población de riesgo (pacientes hematológicos neutropénicos) es superior al 90%. En cuanto a la especificidad algunos autores han alertado sobre un elevado número de falsos positivos, en pacientes pediátricos, en relación con determinadas dietas alimentarias y por traslocación de ***Bifidobacterium spp*** debido a inmadurez del tubo digestivo en neonatos (22).

En un estudio reciente en el que se analizan 1700 sueros de 143 pacientes pediátricos observamos una especificidad superior al 90%.

Por otro lado, se han descrito en la literatura falsos positivos relacionados con algunas penicilinas semisintéticas (penicilina-tazobactam. Cefalosporinas), probablemente debido a una reacción cruzada con restos de ***Penicillium spp*** presentes en ellas.

Antígeno de glucano.

El beta.D-3 glucano es un componente de la pared celular de una amplia variedad de hongos (***Aspergillus spp***, ***Fusarium spp***, ***Trichosporum spp***, ***Candida spp*** y ***Pneumocystis spp***) estando ausente en los hongos mucorales. Su sensibilidad y especificidad varía según los estudios, siendo superior al 90% cuando se valoran dos determinaciones consecutivas.

Su principal limitación es su incapacidad para distinguir entre cuadros de tan diferente manejo como fusariosis y candidiasis (22).

Antígeno de manano

Es un antígeno de la pared celular de ***C. albicans*** y en menor medida ***C. tropicalis*** y ***C. glabrata***. su detección ayuda al diagnóstico de enfermedad invasora por ***Candida***, con una sensibilidad del 40%.

La detección combinada de anticuerpos anti-manano aumenta la sensibilidad al 80%, con una especificidad > 90%. Son técnicas muy laboriosas, de difícil interpretación y, por tanto, poco utilizadas actualmente.

Técnicas genéticas

Las técnicas de detección y amplificación de ácidos nucleicos (PCR) resultan, hoy en día, prometedoras. La capacidad de detectar cantidades mínimas de ADN fúngico, independientemente de la viabilidad del microorganismo para crecer en

cultivo, ofrece, a priori la indudable ventaja de una mayor sensibilidad respecto al cultivo convencional (22).

Idealmente las muestras sobre las cuales se aplican estas técnicas deberían de provenir de un territorio estéril, donde el hongo *Candida* no forme parte de la flora comensal normal. En la actualidad aún no existen técnicas estandarizadas, automatizadas y reproducibles, por lo que se utilizan técnicas caseras, cuya sensibilidad y especificidad dependen de cada estandarización (22).

Candidiasis invasiva

Las levaduras del género ***Candida*** son comensales humanos ubicuos, que pueden causar infección oportunista en cualquier localización del organismo.

Si bien la incidencia global de las infecciones nosocomiales se ha incrementado en los últimos años, las producidas por el género ***Candida***, han presentado un aumento muy superior, siendo la candidemia la infección por levaduras más frecuente en nuestro medio. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla una infección nosocomial y de estas, el 5% son causadas por alguna especie de ***Candida*** (2).

El incremento en la incidencia de candidemia se ha atribuido a varios factores, entre los que se destacan:

- a. Uso de catéteres venosos centrales en mayor número.
- b. Nutrición parenteral
- c. Quimioterapia antineoplásica intensa que produce neutropenia más prolongada y mayor grado de mucositis.
- d. Creciente número de pacientes neutropénicos y receptores de trasplantes de órgano sólido con sus correspondientes progresos en la inmunomodulación.
- e. Los avances en el control del Shock séptico y la reducción en la mortalidad por bacterias gram negativas.
- f. El incremento general del empleo de antibióticos de amplio espectro, y en particular entre los enfermos neutropénicos.
- g. Aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en los recién nacidos de bajo peso, como la administración prenatal de corticosteroides y el reemplazo postnatal del surfactante (34, 42).

Pacientes en unidades de Cuidados Intensivos

Una proporción substancial de pacientes se colonizan por el género ***Candida*** durante su estancia hospitalaria, pero solo unos pocos llegan a desarrollar una infección diseminada. La candidemia invasiva ocurre en solo el 1-8% de los enfermos ingresados, pero esta cifra se eleva al 10-30% en los pacientes que requieren cuidados intensivos, lo que representa cerca de un 15% de las infecciones nosocomiales (42, 34).

Blumberg et al, comunicaron 9.8 candidemias por 1000 ingresos en las unidades de cuidado intensivo en los EE.UU, mientras que en Europa ,Leleu et al, encontraron una frecuencia de 3 casos por 1000 ingresos.

Por tanto, la identificación de enfermos críticos con mayor riesgo de candidemia invasiva, el valor de la intensidad y densidad de la colonización y el desarrollo de nuevas estrategias profilácticas con azoles se ha convertido en un área de investigación prioritaria (6).

Pacientes en unidades de quemados

Constituyen un subgrupo especial dentro de los pacientes que requieren cuidados críticos. La diseminación hematógena es una de las infecciones más frecuentes en el paciente con quemaduras extensas (cerca del 50%) y, en concreto, la candidemia representa el 8% de las infecciones hematógenas diseminadas (34).

Candida albicans causa el 3% de estas últimas y cerca del 30% de las infecciones del tracto urinario, la mayoría asociadas al uso de sonda vesical.

Respecto a las infecciones de la herida por quemadura, **C. albicans** representa el 3.5% de los aislamientos (Mayhall,2003), según el estudio del National nosocomial Infections study system (3).

Población anciana

Las infecciones fúngicas invasivas son un problema creciente en los adultos de mayor edad y las infecciones por hongos oportunistas han aumentado en los ancianos debido a que reciben fármacos inmunosupresores para enfermedades no neoplásicas o regímenes agresivos de quimioterapia para el cáncer, incluso trasplantes (18).

Las manifestaciones clínicas y detalles de manejo de la candidiasis invasiva son similares a las de los adultos más jóvenes, aunque el incremento de la edad se ha relacionado con mortalidad más elevada.

En algunos centros la proporción de fungemia por **C. galbrata** es bastante más alta en los pacientes mayores de 60 años. En esta población preocupa también la emergencia de cepas resistentes a los azoles. Además, estos fármacos, aunque son menos tóxicos que la Anfoterecina B, deben usarse cuidadosamente por el mayor riesgo de interacciones farmacológicas graves en estas edades (18).

Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica (presentación clínica, pruebas de imagen) y el cultivo (sangre, fluidos estériles y muestras tisulares) y también en las pruebas de detección molecular (PCR). En ausencia de hemocultivos positivos, la diferenciación entre contaminación, colonización e infección puede ser difícil (34, 42).

Tratamiento

La candidemia y la candidiasis diseminada constituyen infecciones graves, que requieren tratamiento. Existen situaciones y condiciones que deben valorarse a la hora de elegir el tratamiento empírico, como son:

- a. Epidemiología del servicio: Brotes de determinadas especies resistentes.

- b. Condiciones del paciente: Situación hemodinámica, patología de base, disfunción hepática o renal, infecciones y/o colonizaciones previas, profilaxis antifúngica, otros fármacos concomitantes y sus interacciones.
- c. Patrones de sensibilidad de *Candida* spp.

Paciente con estabilidad hemodinámica, ausencia de profilaxis con azoles y ausencia de sospecha justificada de infección por una especie de ***Candida*** resistente: Fluconazol (18, 25) .

Paciente con inestabilidad hemodinámica o profilaxis previa con azoles: Caspofungina o Anfotericina B.

Sospecha justificada de una especie resistente: Caspofungina o anfotericina B o voriconazol, valorando: aislamiento, interacciones y toxicidad.

Una vez conocida la especie se adecuará el tratamiento. Salvo situaciones especiales, no se recomienda el uso de voriconazol para el tratamiento de la infección por ***Candida* spp**, ya que conviene reservarlo para las infecciones por hongos filamentosos.

El catéter deberá retirarse siempre que sea posible. Además se realizará estudio de extensión que comprenda ecocardiograma, ecografía abdominal y renal, Rx de tórax y fondo de ojo.

La candidiasis focal (esofagitis, vulvovaginitis, candiduria) basa su tratamiento en el uso del fluconazol (excepto para las especies resistentes al mismo), en un régimen más o menos prolongado, según la localización y gravedad de la infección. En cuanto a la candidiasis invasiva diseminada, constituye un cuadro grave que afecta casi exclusivamente al paciente neutropénico, y en el que el síndrome de reconstitución inmunológica juega un papel importante (6, 3) .

El tratamiento inicial debe basarse en las mismas recomendaciones realizadas para el tratamiento de candidemia, requiriendo en algunos casos biterapia y un tratamiento de mantenimiento muy prolongado, en general no inferior a los 12 meses y basado en fluconazol. En los casos en que exista una mala evolución atribuible al síndrome de reconstitución inmunológica, se puede recomendar tratamiento coadyuvante con corticoides (3, 2).

Hongos Filamentosos Emergentes

En los últimos quince años, se han comunicado infecciones debidas a hongos anteriormente raros en patología humana que han adquirido creciente interés como causantes de infección invasora en pacientes inmunodeprimidos por su mayor resistencia a los antifúngicos disponibles.

Fundamentalmente se trata de las especies de los géneros *Fusarium*, *Scedosporium* y otros dematiaceos (19).

Uso de antifúngicos en las Unidades de Cuidados Intensivos

El uso de antifúngicos no debe de ser generalizado a los pacientes con sepsis grave o shock séptico o a enfermos con una colonización, por lo cual se necesita seleccionar correctamente a los enfermos para evitar su uso indiscriminado, ya que ello solamente acarrearía complicaciones como toxicidad, interacciones farmacológicas, posibilidad de adquisición de resistencias y aumento de los costos (12, 14, 15).

En la actualidad se puede definir el uso de antifúngicos en pacientes críticos según los siguientes parámetros: a. Profilaxis b. Empírico C. Dirigido.

Profilaxis

Se trata de una terapéutica preventiva, el paciente no tiene dicha infección fúngica, pero se trata de un grupo determinado de enfermos con elevado riesgo de adquirir una infección fúngica, como los pacientes con pancreatitis aguda grave o transplantados de un órgano sólido, como el hepático .

Para que una estrategia profiláctica con antibióticos se eficaz se tiene que identificar los principales factores de riesgo y las características de este grupo de alto riesgo de desarrollar dicha infección. La eterna relación riesgo/beneficio es de fundamental interés en este aspecto, ya que el uso de antifúngicos puede propiciar diferentes complicaciones, tales como complicaciones directas o indirectas. Por otro lado si se elige correctamente la población diana de la profilaxis antifúngica se puede disminuir la morbilidad , así como los costos en estas poblaciones.

Hay varios estudios y recomendaciones de profilaxis antifúngica en determinados grupos de pacientes: tumores hematológicos y trasplante de médula ósea, neutropénicos, con tratamiento quimioterapéutico, trasplante de órgano sólido, pero la mayoría de los pacientes ingresados en las unidades de cuidado intensivo no son neutropénicos y no están contemplados de manera específica en la gran mayoría de las series, pues son pacientes con patología médica muy variable, quirúrgica o traumatológica grave , por lo que la información sigue siendo restringida (26, 30, 43).

Tratamiento antifúngico empírico

Se trata de iniciar tratamiento antifúngico en pacientes con signos y síntomas de sospecha fúngica invasiva, pero sin tener información microbiológica, histológica y serológica que la confirme. El uso de tratamiento antifúngico empírico es una práctica habitual en las unidades de cuidado intensivo ya que el inicio precoz y adecuado de antifúngicos es fundamental en el pronóstico de los pacientes con infección grave.

Uno de los principales grupos de enfermos no inmunodeprimidos que se plantea el tratamiento antifúngico empírico en las unidades de cuidados intensivo es el de los secundarios a sospecha de infecciones intrabdominales graves y luego el de aquellos con candidemia. La terapia antifúngica empírica en determinados tipos de pacientes críticos, como aquellos con peritonitis aguda, básicamente peritonitis secundaria y terciaria, es cada vez más frecuente en las unidades de cuidado crítico, principalmente en pacientes no inmunodeprimidos con ciertos factores de riesgo, la lista es muy extensa, por ejemplo: mala evolución clínica bajo tratamiento antibiótico,

nutrición parenteral prolongada, ventilación mecánica invasiva, reintervenciones quirúrgicas, estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos o pancreatitis de mala evolución (26, 30, 43).

La Conferencia de Consenso del Manejo y Prevención de la infección grave por *Cándida* publicada en 1997 ya describía las indicaciones del uso empírico/dirigido en el grupo de pacientes quirúrgicos: candiduria en un paciente de elevado riesgo con deterioro clínico, un único hemocultivo positivo y/o endoftalmitis, aislamiento de *Cándida* en cualquier foco estéril o evidencia histológica de levaduras(12).

Pero sin duda, un gran problema a la hora de plantear el uso del tratamiento antifúngico empírico es el riesgo de generalizar su uso y los riesgos que esto implica. Gleason et al. Monitorizaron el uso de fluconazol en dos Unidades de cuidado Intensivo quirúrgica entre 1990 y 1995. Estos autores objetivaron un incremento en su uso de hasta 22 veces, lo que corresponde a un 2% del total de pacientes de estas Unidades de Cuidado Intensivo. La gran mayoría de enfermos nunca tuvieron cultivos positivos para hongos, tanto el período previo como durante su estudio, pero si se describió un incremento significativo tanto en el aislamiento como en infecciones secundarias a ***Candida no albicans***, especialmente ***Candida glabrata***. Otros estudios similares apoyan la idea de que el uso indiscriminado favorece el aumento de aislamiento (y posibles infecciones) de especies de ***Candida no albicans***, como cepas fúngicas potencialmente resistentes, e incluso de hongos no filamentosos, como ***Aspergillus spp.*** U otros emergentes. Por ello se debe tener estrictos criterios a la hora de plantear el uso de antifúngicos en el tratamiento antifúngico empírico, pero también en profilaxis y terapia anticipada. (26, 30, 43).

Tratamiento antifúngico dirigido

Habitualmente este concepto es sencillo, ya que el paciente tiene signos y síntomas de una infección fúngica invasiva documentada por microbiología (cultivos), histología o serología y se plantea el tratamiento dirigido frente a dicho hongo. Pero si se analiza más profundamente tampoco es tan fácil de manejar, pues se debe de considerar ciertos aspectos, como el tipo de *Cándida* y su sensibilidad.

Otro concepto muy importante relacionado con el tratamiento antifúngico dirigido es el descalonamiento terapéutico, cada vez más descrito en las infecciones bacterianas en las que tras un tratamiento antifúngico dirigido de amplio espectro se racionaliza/dirige a otro de menor espectro posible, pero dirigido a aquellos patógenos aislados responsable de la infección. Este concepto está siendo relacionado con la infecciones fúngicas invasivas, pero todavía faltan experiencias clínicas con estudios bien diseñados para valorar su impacto (12, 17).

Tratamiento anticipado precoz

Sin duda este concepto trata de intentar optimizar el tratamiento antifúngico utilizando criterios clínicos, analíticos y/o radiológicos basados en estudios epidemiológicos previos sobre los factores de riesgo, todo ello para identificar marcadores y plantear el inicio precoz de un tratamiento antifúngico más dirigido y con ello procurar disminuir las complicaciones y la mortalidad relacionada con las

infecciones fúngicas invasivas. Lo ideal sería tener una prueba micológica simple de realizar, barata, con rápido resultado y con una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de *Candida*, pero de momento no se cuenta con esta posibilidad. Por ello en la actualidad tenemos que buscar alternativas para intentar no retrasar el inicio de tratamiento antifúngico empírico y el tratamiento antifúngico dirigido en un subgrupo de pacientes con elevado riesgo de tener una infección fúngica invasiva, particularmente en cuidados intensivos y prevenir sus complicaciones (30, 26).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1. Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones fúngicas en pacientes ingresados en área crítica del Hospital Roosevelt durante enero a diciembre del 2012.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Evaluar la prevalencia de la exposición a los factores de riesgo en casos y controles .

3.2.2 Analizar la morbilidad y la mortalidad de estas infecciones en los pacientes de área crítica del Hospital Roosevelt.

3.2.3 Describir los hongos causales más frecuentes.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 METODOLOGÍA

Estudio transversal analítico.

4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Todo paciente con diagnóstico de infección fúngica ingresado en área crítica del Hospital Roosevelt en el período comprendido del estudio , con cultivos de sangre, orina, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo positivo para hongos.

4.3 POBLACIÓN CONTROL

Pacientes que no presentaban infecciones fúngicas ingresados en área crítica los cuales fueron pareados por: edad, género, contemporaneidad (+/- 1 mes) y diagnóstico de ingreso, se asignaron dos controles por caso.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de género masculino y femenino que se fueron ingresados al área de cuidado crítico, en el período comprendido del estudio, que presentasen cultivos positivos para hongos de sitios estériles, cultivos de sangre, orina, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo.

4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes de género masculino y femenino que se fueron ingresados al área de cuidado crítico, en el período comprendido del estudio, que presentasen cultivos positivos para hongos de aspirado traqueal.

4.6 MÉTODOS

Se evaluó de forma diaria a todos los pacientes que presentaron aislamiento positivo para hongos, se trasladaron todos los datos del cultivo a la boleta de recolección de datos, se evaluó a el paciente y se recopilaron datos del expediente clínico de el paciente y se trasladaron los datos a la boleta de recolección de datos.

Todos los datos de la boleta de recolección de datos se trasladaron a una base de datos de Epi info para su tabulación adecuada y análisis de los mismos.

Se determinó el odds ratio de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas a través de el análisis estadístico el cual incluyó el cálculo de intervalo de confianza del 95% y la razón de disparidad, utilizando la prueba de significancia de Chi cuadrado de Mantel –Haenzel con un nivel de significancia del 5%. Cuando fue necesario se utilizó la prueba exacta de Fisher al mismo nivel de significancia.

Se evaluó si había diferencia estadísticamente significativa en las tasas de letalidad en casos y controles a través de una prueba de ji cuadrado para comparar las proporciones en dos muestras independientes con un nivel de significancia del 5%.

Se realizó una evaluación de los factores de riesgo y su efecto en forma simultánea con la variable respuesta por medio de regresión logística con el método por pasos de Ward. Se incluyeron en el modelo las variables con un valor p menor a 0.05.

4.7 VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa discreta	Número de años desde el nacimiento	Dato consignado en la papeleta	razón	Años
Sexo	Cualitativa	En los seres humanos, condición orgánica que distingue el macho de la hembra	Dato consignado en la papeleta	nominal	Femenino masculino
Infección fúngica	Cualitativa	Aislamiento de un hongo de un sitio normalmente estéril	Aislamiento de un hongo en hemocultivo, urocultivo, cultivo de líquido peritoneal , o bien liquido cefalorraquídeo	nominal	Si / No
Paciente de área crítica	Cualitativa	Paciente que por condición clínica requiere de ingreso a cuidados intensivos	Pacientes que se encuentren ingresados en intensivo u observación	nominal	Si / No
Insuficiencia renal crónica	Cualitativa	Paciente con diagnóstico de daño crónico e irreversible a nivel renal	Según dato consignado en el expediente	nominal	Si / No

Diabetes mellitus	Cualitativa	Paciente con elevación de la glicemia arriba 140 mg/dl glucosa en ayunas o arriba de 200mg/dl pos prandial	Según dato consignado en el expediente	Nominal	Si / No
Neutropenia febril	Cualitativa	Paciente con control de neutrófilos menor de 500. Con fiebre Sin foco infeccioso documentado	Según resultado de hematología	Nominal	Si / No
Desnutrición proteíco calórica	Cuantitativa	Paciente con índice de masa corporal menor de 18.5 Kg/mt2	Según dato consignado en el expediente	Nominal	Si / No
Nutrición parenteral	Cualitativa	técnica de soporte nutricional artificial cuyo objetivo es mantener el estado nutricional correcto del paciente cuando la vía enteral es inadecuada o insuficiente	Según dato consignado en el expediente	Nominal	Si / No

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

El presente es un estudio descriptivo , en el cual no se produjo ningún daño a los sujetos de estudio, fue evaluado y aprobado por el comité de ética del centro hospitalario en donde se realizó el mismo.

V. RESULTADOS

Cuadro No. 1

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Distribución por género y de edad

Población	Masculino	Edad	Femenino	Edad
Caso	24 (68.57%)	Mediana 42 años (Q ₁ 34 a Q ₂ 66)	11 (31.43%)	Mediana 59 años (Q ₁ 46 a Q ₂ 69)
Control	48 (68.57%)	Mediana 43 años (Q ₁ 34 a Q ₂ 66)	22 (31.43%)	Mediana 58 años (Q ₁ 46 a Q ₂ 69)
Total	70(100%)		35(100%)	

Fuente Boleta de recolección de datos

Cuadro No. 2

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Distribución por diagnóstico de ingreso

Diagnóstico de Ingreso	Grupo de casos	Proporción	Grupo de controles	Proporción
Diabetes Mellitus	15	42.85%	18	25.71%
Insuficiencia renal crónica	8	22.85%	6	8.57%
Sepsis de origen abdominal	7	20%		
ITU	4	11.43%	4	5.71%
Lupus eritematoso sistémico	4	11.43%	2	2.85%
Evento cerebrovascular	4	11.43%	4	5.71%
Pos drenaje de hemorragia intraparenquimatosa	3	8.57%		
Abceso hepático	3	8.57%		
IAM	2	5.71%	3	4.28%
Pielonefritis	2	5.71%		
Síndrome diarreico agudo	2	5.71%		
Hipotiroidismo	2	5.71%		
Paludismo	1	2.86%		
Trauma craneoencefálico	1	2.86%	10	14.28%
Pos excéresis tumoral			8	11.42%
Herida por arma de fuego			9	12.85%
Laparotomía exploradora			5	7.14%
Síndrome convulsivo			5	7.14%
Guillian Barré			4	5.71%
Miastenia gravis			3	4.28%
Choque séptico			8	11.42%
Neumonía adquirida en la comunidad			2	2.85%

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 3

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Descripción de los factores asociados

Factores Asociados	Casos	Proporción	Controles	Proporción	Valor p	OR	IC 95%
Diabetes Mellitus	15	42.85%	18	25.71%	0.039	2.43	1.035 – 5.714
IRC	8	22.85%	6	8.57%	0.001	7,56	2.19 – 26.04
CVC	33	94.28%	69	98.57%	0.3888		
Ventilación mecánica	22	62.85%	42	60%	1.00		
Cirugía previa	11	31.42%	18	25.71%	0.7622		
DPC	2	5.71%	5	7.14%	0.115		
Nutrición parenteral	5	14.28%	1	1.42%	0.023	8.90	0.955 – 82.64
Hemodiálisis	11	31.42%	5	7.14%	0.009	5,58	1.34 – 23.18
Uso de esteroides	4	11.42%	4	5.71%	0.011	3.93	1.29 – 11.99
Uso de inmunosupresores	2	5.71%	0	0%	0.021	4.96	1.15 – 21.41

Fuente Boleta de recolección de datos.

Cuadro No. 4

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Evaluación de asociación entre variables

Combinación de variables	Prueba realizada	Valor P	OR	IC
Diabetes mellitus + Insuficiencia renal crónica	Prueba exacta de Fisher	0.0387	5.66	1.040231 - 30.8692
Diabetes mellitus + Insuficiencia renal crónica + hemodiálisis	Prueba exacta de Fisher	0.0937	4.38	0.762580 – 25.238
Diabetes mellitus + Catéter venoso central	Chi cuadrado	0.0080	3.28	1.336201 – 8.093018
Diabetes mellitus + Nutrición parenteral	Prueba exacta de Fisher 0.1090	0.0435	2.06	0.277874 – 15.2806
Nutrición parenteral + Catéter venoso central	Prueba exacta de Fisher	0.0349	6.46	0.6474 – 15.2806
Uso de glicopéptido combinado con otro antibiótico + no uso de glicopéptico	Chi cuadrado	0.0158	3.33	1.217324 – 9.127448

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 5

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Prevalencias de Exposición

Factor Evaluado	Prevalencia de Exposición	
Diabetes Mellitus+ Insuficiencia Renal Crónica	14.28%	2.8%
Diabetes Mellitus +Insuficiencia Renal Crónica+ Hemodiálisis	11.42%	2.8%
Diabetes Mellitus + catéter Venoso Central	42.85%	18.57%
Diabetes Mellitus + Nutrición Parenteral	69%	0.7%
Nutrición Parenteral + Catéter Venoso Central	9.72%	0.7%
Glicopéptidos + otro antibiótico	33.3%	13.04%

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 6

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Terapia Antibiótica previa

Antibiótico	Caso	Proporción	Control	Proporción	Valor P	OR	IC 95%
Carbapenémicos	24	68.57%	34	48.57%	0.0120	3.059	1.25 – 7.45
Aminoglucósidos	16	45.71%	25	35.71%	0.2316		
Glicopeptidos	13	37.14%	12	17.14%	0.013	3.16	1.24 – 8.12
Cefalosporinas y betalactámicos	7	20%	36	51.42%	1.0		
Quinolonas	1	2.85%	3	4.28%	0.8501		
Penicilinas	0	0%	6	8.57%	0.256		
Otros	8	22.85%	10	14.28%	0.075		

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 7

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Hongos aislados

Hongo aislado	Frecuencia	Proporción
<i>Candida albicans</i>	26	68.42%
<i>Candida tropicalis</i>	5	13.15%
<i>Candida glabrata</i>	3	7.89%
<i>Candida parapsilosis</i>	3	7.89%
<i>Candida dubliniensis</i>	1	2.63%
Total	38	100%

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 8

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Patrones de resistencia en los hongos aislados

Medicamento Antifúngico	<i>C. albicans</i>		<i>C.tropicalis</i>		<i>C.glabrata</i>		<i>C.parapsilosis</i>		<i>C. dubliniensis</i>	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Fluconazol	26		5			3	3		1	
Anfoterecina B	26		5		3		3		1	
Flucitocina	25	1	5		3		3		1	
Voriconazol	26		5		3		3		1	

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 9

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Sitio de aislamiento

Sitio de aislamiento	Frecuencia	Proporción
Orina	27	71%
Sangre	5	13,15%
Líquido peritoneal	3	7.89%
CVC	3	7.89%

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 10

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Frecuencia de infecciones fúngicas	IC 95%
4%	2.704 – 5.47

Fuente boleta de recolecciones de datos

Cuadro No. 11

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Distribución de la mortalidad en los grupos casos y controles

Pacientes	Fallecidos	Vivos	Total
Inf. Fúngica	9 (25.7%)	26 (74.3%)	35
No infección	5 (7.3%)	65 (95.6%)	68
Total	14	91	105

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 12

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Evaluación del riesgo de letalidad en casos y controles

Medida de riesgo	Riesgo	IC(95.0%)	
Infección fúngica	0.257143	-	
No infección fúngica	0.071429	-	
Riesgo relativo	3.6	1.3044819	9.934988

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 13

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Evaluación de la asociación estadística de letalidad en casos y controles

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Corrección de Yates	5.4499	0.0196

Fuente boleta de recolección de datos

Cuadro No. 14

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Último paso de la regresión logística por el método de paso de Wald: variables en el modelo

Último paso del análisis	Variables	Coeficiente	Error estándar	Sig.
	Hemodiálisis(1)	-2.927	0.591	0.000
	Glicopéptidos(1)	-0.997	0.583	0.087
	Constant	2.112	0.65	0.001

Fuente: SPSS

Cuadro No. 15

Evaluación de los factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt de enero a diciembre del 2012

Ecuación del modelo de regresión logística

Ecuación
$p(\text{Ser caso}) = 1/(1+e^{(2.112-2.927*\text{Con hemodiálisis})})$

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En el desarrollo del estudio para la evaluación de factores asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt , se detectaron 35 casos de pacientes con infecciones fúngicas , los cuales se parearon con una población control por sexo , por edad, período y lugar de estancia de estancia hospitalaria, el número fue de dos controles por cada caso identificado para un total de 70 controles .

En el grupo de casos el 68.57% (24) de género femenino y el género masculino 31.43% (11) . La mediana de edad fue de 42 años (Q_1 34 a Q_2 66) en hombres y 59 en mujeres (Q_1 46 a Q_2 69). En el grupo de los controles 68.57% (48) de género femenino y en el género masculino 31.43% (22) . La mediana de edad fue de 43 años (Q_1 34 a Q_2 66) en hombres y 58 en mujeres (Q_1 46 a Q_2 69) , el valor P para género fue de 0.882 valor que no es estadísticamente significativo para establecer el género como un factor asociado al desarrollo de infecciones fúngicas . (cuadro No 1)

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes en el grupo de casos fueron Diabetes Mellitus (42.85%), insuficiencia renal crónica (22.85%), sepsis de origen abdominal (20%), infección del tracto urinario (11.43%), lupus eritematoso (11.43%) y evento cerebrovascular (8.57%), en el grupo de control trauma craneoencefálico (14.28%), herida por arma de fuego (12.85%), choque séptico (11.42%) y pos excéresis tumoral (11.42%) (cuadro No 2).

Del grupo de casos (68.60%) y del grupo de controles (78%) ingresaron directamente a la unidad de cuidados críticos provenientes de área de emergencia , el (17.13%) del grupo de casos y el (22%) del grupo de controles por complicaciones de patología de base fueron trasladados a la unidad de cuidados críticos entre 1 y 4 días en el grupo de casos y entre 5 y 7 días en el grupo de controles después de su ingreso a los diferentes servicios de encamamiento del hospital.

La mediana de estancia en la unidad de cuidados críticos fue de 18 días para el grupo de casos (Q_1 7 a Q_2 34) y para el grupo control fue de 20 días (Q_1 5 a Q_2 37), datos que evidencia que no hubo diferencia entre ambos grupos.

El 94.28% de los pacientes del grupo de casos se documentó la presencia de catéter venoso central, ventilación mecánica 62.85%, desnutrición proteico calórica 5.71%, y cirugía previa 31.42% y en el grupo control catéter venoso central 98.57%, ventilación mecánica 60%, desnutrición proteico calórica 7.14%, y cirugía previa 25.71% , ninguno de estos factores resultó estadísticamente significativo, al calcular sus valore p, por lo cual no se puede establecer como factor asociado al desarrollo de infecciones fúngicas en este grupo de pacientes estudiados (Cuadro No 3).

Pacientes con Diabetes Mellitus valor P 0.0389 , OR: 2.439 (IC 95% 1.0355 – 5.7149) , tienen 2.5 veces más posibilidades de desarrollar infecciones fúngicas que el resto de los pacientes sin este factor (Cuadro no 3).

Oliver Leroy et al, evidenciaron diabetes mellitus como un factor asociado al desarrollo de infecciones fúngicas en el paciente que se encuentra en cuidado crítico con OR 4.51; 95% IC 1.72 – 11.79 ; p 0.002 (47).

Pacientes que se encuentran bajo terapia con esteroides valor P 0.011, OR: 3.93 (IC 95% 1.29 – 11.99) , tienen 4 veces más posibilidades que el resto de la población de presentar infecciones fúngicas (Cuadro No 3).

Seon-Sook Han et, al reportaron uso de esteroides como un factor de riesgo asociado a desarrollo de infecciones fúngica con un OR 4.5 con 95% de IC 1.86 – 12.1 con una p 0.001 (48).

El uso de nutrición parenteral presento un valor P 0.023 con un OR: 8.90 (IC 95% 0.955 – 82.64 (IC 95% 0.955 -82.64), aunque pareciera haber relación estadísticamente significativa por el valor P, el OR no es significativo porque cruza la unidad (Cuadro No 3).

Anthony Holley et al reportaron que el uso de nutrición parenteral como un factor asociado al desarrollo de infecciones fúngicas OR 2.4 95% IC1.0 – 5.8 p 0.048 (45).

Pacientes sometidos a procedimientos de hemodiálisis presento un valor P 0.009, OR: 3.93 (IC 95% 1.34 – 23.18), aunque pareciera haber relación estadísticamente significativa por el valor P y el OR, el intervalo de confianza es bastante amplio, lo cual resta valor estadístico para establece este como uno de los factores asociados al desarrollo de infecciones fúngicas (Cuadro No 3).

En el resto de factores estudiados no evidenciaron valores estadísticamente significativos para establecer relación de asociación como asociados para el desarrollo de infecciones fúngicas.

Hannah Muskett et al realizaron revisión de 13 estudios, que investigaron factores de riesgo, modelos de predicción de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas en pacientes adultos de cuidado crítico, 12 estudios asociaron nutrición parenteral como factor de riesgo asociado a fungemia, siete estudios asociaron hemodiálisis y cuatro estudios asociaron Diabetes Mellitus como principal factor asociado a infecciones fúngicas, hallazgos que son compatibles con los principales factores asociados encontrados la población estudiada en el presente estudio (49).

Al realizar pruebas de inferencia estadística para evaluar la asociación entre los factores que predisponen al desarrollo de infecciones fúngicas como diabetes, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis , uso de catéter venoso central y el uso de nutrición parenteral , se encontró que las asociaciones estadísticamente significativas fueron diabetes e insuficiencia renal crónica (valor $p = 0.0397$ OR 5.66 IC 1.040231- 30.8692), la asociación de ambos factores nos indica que tienen cinco veces más probabilidades del desarrollo de infecciones fúngicas si los factores se presentan aislados, pero el intervalo de confianza es muy amplio, lo cual resta valor a esta asociación (Cuadro No 4).

La asociación diabetes mellitus , insuficiencia renal crónica y hemodiálisis (valor $p = 0.937$ OR 4.38 IC 0.762580 – 25.238) combinación de estos tres factores el paciente tiene 4 veces más que si se presentan los factores aislados , con intervalo de confianza bastante amplio, lo cual resta valor estadístico a esta asociación (Cuadro No 4).

La asociación diabetes mellitus y catéter venoso central (valor $p = 0.0080$ OR 3.28 IC 1.336201 – 8,093078) combinación de estos factores presentan 3 veces más posibilidades de desarrollar infecciones fúngicas que con factores aislados, valores estadísticamente significativos (Cuadro no 4).

La asociación diabetes mellitus y nutrición parenteral (valor $p = 0.1090$ OR 2.06 IC 0.277874 – 15.2806) combinación de estos factores presentan dos veces más posibilidades en el desarrollo de infecciones fúngicas que la presencia de los factores aislados, valores estadísticamente significativos (Cuadro No. 4).

La asociación de glicopéptido con otro antibiótico (valor $p = 0.0158$ OR 3.33 IC 1.217324 – 9.127485) presenta 3 veces más probabilidades de asociarse al desarrollo de infecciones fúngicas que los pacientes que no presentan esta asociación, valores estadísticamente significativos, para establecer relación con el uso única de glicopéptidos se requiere de mayores datos, para poder establecer inferencia estadística que sea significativa (Cuadro no. 4) .

Al evaluar la prevalencia de exposición de los factores asociados al desarrollo de infecciones fúngicas de la población de la cual se extrajo la muestra se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las prevalencia de exposición entre casos y controles en diabetes mellitus + Insuficiencia renal crónica (14.28% vrs 2.8%), diabetes mellitus + Catéter venoso central (42.85% vrs 2.8%), nutrición parenteral + catéter venoso central (9.72% + 0.7%) y uso de glicopéptidos + otro antibiótico (33.3% vrs 13.04%), discrepancias podrían resolverse o aclararse entre la asociación de variables aumentando el tamaño de la muestra, o realizando un estudio para evaluar particularmente estas asociaciones (Cuadro No 5).

En el grupo de casos los antibióticos utilizados en mayor proporción fueron carbapenémicos 68.57% y aminoglucosidos 45.71% y en el grupo control carbapenémicos 48.57% y cefalosporinas y betalactamicos 51.42%, el valor p de los carbapenémicos y glicopéptidos fue estadísticamente significativos (Cuadro No 6) .

El grupo de pacientes con uso de carbapenémicos presentó un valor P 0.01207, con un OR: 3.059 (IC 95% 1.25 – 7.45), pacientes con uso de carbapenémicos presentan un riesgo en el desarrollo de infecciones fúngicas 3 veces más que los pacientes que no tienen el uso de este grupo de medicamentos (Cuadro No 6).

El grupo de pacientes con uso glicopéptidos presentó un valor P 0.0137 con un OR : 3.16 (IC 95% 1.24 – 8.12), pacientes con uso de glicopéptidos presentan un riesgo de desarrollo de infecciones fúngicas 3 veces más que los pacientes que no tienen el uso de este grupo de medicamentos (Cuadro No 6).

En el grupo de hongos el más frecuentemente aislado fue **C. albicans** 68.42%, seguido de **C. tropicalis** con un 13.15%, y el aislamiento en menor proporción de **C. glabrata** 7.89%, **C. parapsilosis** 7.89% y **C. dubliniensis** 2.63% (Cuadro No. 7).

Lo cual no difiere de los reportado en otros estudios, Su-Pen Yang et al en el 2013 en un hospital escuela en el norte de Taiwan, de 2007 al 2008 **C. albicans** 27.3%, **C. tropicalis** 6.6%, **C. parapsilosis** 1.9%, **Candida species** 0.8%, Oliver Leroy et al, en un estudio observacional del 2005 al 2006 en un hospital en Francia reportaron **C. albicans** 57%, **C. glabrata** 16.7%, **C. parapsilosis** 7.5%, **C. krusei** 5.2%, **C. tropicalis** 4.9%, Anthony Holley et al en un estudio que comprendía 4 centros hospitalarios Royal Brisbane and Women's Hospital, Australia; Ghent University hospital, Belgica; Athens University hospital, Grecia; y hospital de base de Sao Jose do Rio Preto, Brazil, que reportó **C. albicans** 56%, **C. glabrata** 19%, **C. parapsilosis** 10.5%, **C. tropicalis** 9%, **C. krusei** 3%, **C. famata** 0.5% (45, 46, 47).

Siendo los tres hongos más frecuentemente identificados en áreas de cuidado crítico **C. albicans**, **C. glabrata** y **C. tropicalis** en reportes de otros estudios como en el presente.

Se documentó que el 2.63% del grupo de **C. albicans** presentó resistencia a flucitocina, y en el grupo de **Candidas no albicans**, el 100% de **C. glabrata** presento resistencia a fluconazol, y el resto no presentó resistencia para fluconazol, anfotericina B, flucitocina y voriconazol (Cuadro no. 8)

El sitio de aislamiento documentado de forma más frecuente fue orina 68.57% (24), sangre 13.15% (5) y en menor frecuencia líquido peritoneal y catéter venoso central (Cuadro No 9).

Se aisló en más de un sitio el mismo hongo en el 11. 42 % (4) de los pacientes y diferente hongo en más de un sitio en el 2.85% (1) .

El 57.13 % de los pacientes en los cuales se aisló algún tipo de un hongo recibieron tratamiento con medicamentos antifúngicos, de los cuales fue anfotericina B el 5.71% (2) y fluconazol 51.42% (18).

La tasa de letalidad para el grupo de casos fue del 25.71% (9) y para el grupo control fue del 7.14% (5) (Cuadro No 11).

La tasa letalidad fue más alta en el grupo de los casos, que en de controles en la población muestra, en base a los cálculos de probabilidad, e inferencia estadística por OR y el intervalo de confianza, lo cual es estadísticamente significativo, se realizó análisis de riesgo observándose que los pacientes con infecciones fúngicas tienen entre 1.3 hasta 9.9 más riesgo de morir durante su hospitalización que los pacientes que no presentaron infecciones fúngicas, el OR observando para la muestra fue de 3.6 (Cuadro No 12).

Por análisis de regresión logística se evaluaron los factores que por OR eran estadísticamente significativos, y se determinó que hemodiálisis es un factor que estaba relacionado estadísticamente significativo con el desarrollo de infecciones fúngicas (Cuadro no. 14 y no 15).

En base a el análisis realizado sugiere la elaboración de un estudio en donde se asegure la validez interna a través del diseño de investigación y muestreo idóneo, lo cual permita investigar de mejor forma la causalidad definiendo a priori el grupo de exposición y el de no exposición para encontrar las tasas de incidencia en cada uno de los grupos. Y que puedan realizarse estudios en donde se aborden los factores asociados que fueron estadísticamente significativos, con un adecuado cálculo de la muestra para estudios de casos y controles (ver anexo 3).

6.1. CONCLUSIONES.

6.1.1 Diabetes mellitus valor P 0.0389 , OR: 2.439 (IC 95% 1.0355 – 5.7149), terapia con esteroides valor P 0.011, OR: 3.93 (IC 95% 1.29 – 11.99) , nutrición parenteral valor P 0.023 con un OR: 8.90 (IC 95% 0.955 – 82.64 (IC 95% 0.955 - 82.64) son factores que se demostraron estar asociados a infecciones fúngicas en la población de la que se extrajo la muestra.

6.1.2 El uso de carbapenémicos presentó un valor P 0.01207, con un OR: 3.059 (IC 95% 1.25 – 7.45), el uso glicopéptidos presento un valor P 0.0137 con un OR : 3.16 (IC 95% 1.24 – 8.12), lo que se demostró ser factor asociado a infecciones fúngicas en la población de la que se extrajo la muestra.

6.1.3 En la evaluación de la asociación entre variables, la asociación de Diabetes Mellitus y catéter venoso central (valor p = 0.0080 OR 3.28 IC 1.336201 – 8,093078) combinación de estos factores presentan tres veces más posibilidades de desarrollar infecciones fúngicas que con factores aislados, valores estadísticamente significativos.

6.1.4 La asociación de glicopéptido con otro antibiótico (valor p = 0.0158 OR 3.33 IC 1.217324 – 9.127485) presenta 3 veces más probabilidades de asociarse al desarrollo de infecciones fúngicas que los pacientes que no presentan esta asociación, valores estadísticamente significativos, para establecer relación con el uso única de glicopéptidos se requiere de mayores datos, para poder establecer inferencia estadística que sea significativa .

6.1.5 Uso de catéter central, ventilación mecánica, desnutrición cirugía previa como factores aislados, no demostraron estar asociados a infecciones fúngicas en la población de la que se extrajo la muestra.

6.1.6 La evaluación de la prevalencia de exposición de los factores asociados al desarrollo de infecciones fúngicas de la población de la cual se extrajo la muestra se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las prevalencia de exposición entre casos y controles en Diabetes Mellitus + Insuficiencia renal crónica (14.28% vrs 2.8%), Diabetes Mellitus + Catéter venoso central (42.85% vrs 2.8%), nutrición parenteral + catéter venoso central (9.72% + 0.7%) y uso de glicopéptidos + otro antibiótico (33.3% vrs 13.04%).

6.1.7 La tasa de incidencia de infección fúngica fue del 4%, con IC(2.704–5.47).

6.1.8 La tasa de mortalidad de los casos (25.7%) y la de los controles (7.3%) , el análisis de riesgo evidenció OR 3.6 IC (1.30448 - 9.9349).

6.1.9 Los hongos más frecuentemente aislados fueron ***Candida albicans*** (68.42%), ***Candida tropicalis*** (13.15%), ***Candida glabrata*** (7.89%), ***Candida parapsilosis*** (7.89%) y ***Candida dubliniensis*** (2.63%).

6.2. RECOMENDACIONES

6.2.1 Realizar un estudio en donde se asegure la validez interna a través del diseño de investigación y muestreo idóneo.

6.2.2 Investigar de mejor forma la causalidad definiendo a priori el grupo de exposición y el de no exposición para encontrar las tasas de incidencia en cada uno de los grupos.

6.2.3 Llevar un diseño de muestreo con mayor rigor en donde el cálculo de muestra se base en los datos generados en este estudio, y la selección de los individuos se realice al azar.

6.2.4 En base a la prevalencia de exposición de casos y controles, poder realizar una estimación adecuada de cálculo de tamaño de la muestra para estudios de casos y controles según los factores estudiados que evidenciaron ser estadísticamente significativos.

6.2.5 En base a los resultados de obtenidos en el presente estudio, brindar un adecuado seguimiento a los pacientes de área crítica que presenten los factores de riesgo que fueron asociados al desarrollo de infecciones fúngicas con datos estadísticamente significativos, para la sospecha clínica y diagnóstico temprano de las mismas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ostrosky-Zeichner L, Pappas G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63.
2. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ.et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
3. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.
4. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol* 2006; 44:1782-7.
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 133-63
6. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8.1.- Ghannoum M A, Kuhn D M. Voriconazole. Better chances for patients with invasive mycosis. *Eur J Med Res* 2002; 7: 242-56.
- 7- Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit. Focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 833-68.
- 8.- Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998; 18: 83-97.
- 9.- Finch C, Green C A, Self T H. Fluconazole-carbamazepine interaction. *South Med J* 2002; 95: 1099-100.
- 10.- Nair D R, Morris H H. Potential fluconazole-induced carbamazepine toxicity. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 790-2.
- 11.- Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 159-61.
- 12.- Johnson L B, Kaufmann C A. Voriconazol: A new triazole agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-7.
- 13.- Stone E A, Fung H B, Kirschenbaum H L. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002; 24: 351-77.
- 14.- Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH 56592, and the echinocandins MK-0991 (L 743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2950-56.

- 15.- Pacetti S A, Gelone S P. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 90-8.
- 16.- Martin M V. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: A review. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 429-37.
- 17.- Silva V, Diaz M C, Febré N. Red de Diagnóstico en Micología Médica. Vigilancia de la resistencia de levaduras a antifúngicos. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (Supl 2): S14.
- 18.-C Almirante B,RodríguezD, Pak BJ, Cuenca EstrellaM, Planes AM, Almela M et al and Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection:results from population –based surveinllance, Barcelona, Spain,from 2002 to 2003. *JClin Microbiol* 2005; 43:1829-1835.
- 19.- Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(S1): 65-75.
- 20.- Estadísticas de el area de microbiología del Hospital Roosevelt, ciudad de Guatemala.
- 21.- Quindos G. New microbiological techniques for the diagnosisof invasive mycoses caused by filamentous fungi. *Clinl Microbiol and nfect Dis*, 2006;12 (suppl 7) : 40-52.
- 22.-Marr KA, Balajee A, Mc Laughlin L. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J of Infect Dis*. 2004; 190: 641-9.
- 23.- BretagneS, Costa JM. Towards a molecular diagnosis of invasive aspergillosis and disseminated candidosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005 : 45 (3) : 361-8.
- 24.- Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (S1): 65-75.
- 25.- Clancy Cj, Barchiesi F, Falconi Di Francesco L, Morris DR. ÇClinical manifestations and molecular epidemiology of late recurrent candidemia, andimplications for management. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:585-592.
- 26.- Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva por *Candida* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:498-508.
- 27.- Debora Adalgiza, C. Mejía V. Candidiasis sistémica y candiduria, factores de riesgo, evolución y pronóstico en pacientes de cuidado crítico. Unidad de Cuidados Intensivos y servicio de observación de adultos, Hospital Roosevelt Comité de Control de Infecciones. Eneroa diciembre de 1993.
- 28.- GirmeniaC, MartinoP. Fluconazoleand the changing epidemiology of candidemia. *Clin Infect Dis* 1998; 27:232-233.

- 29.- C. Figueras, C Díaz de Heredia, M Navarro, E . Rosello y F. Alvez. Infección fúngica invasiva : Actualización. Unidad de Patología Infecciosa e inmunodeficiencias, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. 2007.
- 30.- M. Borges Sá. Actualización sobre el tratamiento de las infecciones fúngicas graves. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca 2008.
- 31.-Miguel Salavert, Isidro Jarque y Javier Pemán. Aspectos epidemiológico cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico –terapéuticas. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de hematología y Servicio de Microbiología del hospital Universitario La Fe, Valencia. 2009.
- 32.- F.Alvez, C Figueras,E. Rosello. Infecciones Fúngicas Invasivas Emergentes. Asociación Española de Pediatría. Barcelona, España,2010.
- 33.- Axel Rodolfo Santiago, Betsy Hernández, Marina Rodríguez e hilda romero. Comparación del método de hemocultivo convencional con el de lisis/centrifugación modificado para el diagnóstico de fungemias.Laboratorio de micología, hospital Universitario de Caracas y Cátedra de Micología. Escuela de Bionálisis, facultad de medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela. 2009..
- 34.-C. Figueras, C Díaz de Heredia, J.J García, M. Navarro, J. Ruiz Contreras. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología sobre el diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. diciembre del 2010
- 35.- Peter G. Pappas, John H. Rex, Jack D. Sobel, Scott G. Filler, William E. Dismukes, Thomas J. Walsh, and John E. Edwards. Guidelines for Treatment of Candidiasis.2003.
- 36.- Fraser, VJ, Jones, M Dunkel, J, et al .Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis. 1992; 15:414.
- 37.- Borge M. ¿Cuál es el antibiótico óptimo en pacientes con shock? Tipo forma de administración, dosis y penetración. Barcelona, España 2006.
- 38.- Kromery VC Jr, Babela R. Candidemia in the surgical intensive care unit. Clin Infect Dis 2002; 9: 169-75.
39. – León C, Rello J, Ruiz Santana S, León, Martín M. Planteamiento terapéutico antifúngico empírico en pacientes críticos. Med Intensiva 2007; 31: 375-87.
- 40.- Steinbach.CID. 2003; 37:188.
- 41.- Rex JH, Pappas PG, et al . Clin Infect Dis 2003;36:1221-8.
- 42.- Marr. CID 2004; 39:797-802.
- 43.- Pemán J, Borge M. Tratamiento antifúngico combinado en pacientes críticos: perspectivas futuras. Med Intensiva 2007; 31: 521-6.

44. Pemán J, Salavert M, Canton E, Jarquel, Roma E, ZaragozaR, et al. Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Therapeutics and clinical Risk Management*.2006 ; 2:1-30.
45. Anthony Holley, Joel Dulhunty, Stijn Blot, Jeffrey Lipman, Temporal trend and outcomes in albicans and non albicans candidemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units, *International journal of Antimicrobial Agents* 33 (2009) 554 .
46. Su Pen Yang, Yin –Yin Chen, Han . Shui Hsu, Fu der Wang, Liang – yu Chen, A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study, *BMC infectious Disease* 2013, 1310.
47. Oliver Leroy, Jean Perre Gangneux, Philippe Montravers, Jean Paul Mira, Francois Goin, Jean Pierre Sollet, Jean Carlet, 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 vol 37. No.5.
48. Seon-Sook Han, Jae-Joon Yim, Chul Gyu Yoo, Young Whan Kim, Clinical Characteristics and Risk factors for nosocomial Candidemia in medical Intensive Care Units: Experience in a single hospital in Korea for 6.6 years, *J Korean Med Sci* 2010:671-6.
49. Hanna Muskett, Jason Shahin, Gavin Eyres, Sheila Harvey, Kathy Rowan and David Harrison Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients : a systematic review, *Critical Care* 2011, 15 : R287.

VIII. ANEXOS

Anexo 1

Boleta de Recolección de Datos

No. De boleta: _____

DATOS GENERALES

Género: ___ Edad: ___ Registro medico: _____

Fecha de ingreso al hospital: _____

Fecha de ingreso a área crítica: _____ Fecha de egreso de área crítica: _____

Diagnóstico de ingreso: _____

FACTORES DE RIESGO

Factor de riesgo	Si	No
Diabetes Mellitus		
VIH		
Insuficiencia renal crónica		
Neutropenia febril		
Catéter venoso central , o permanente.		
Catéter de hemodiálisis		
Ventilación mecánica		
Hemodiálisis		
Cirugía previa		
Quemaduras		
Desnutrición proteico energética		
Nutrición parenteral		

Antibióticos previos

Grupo de antibióticos	Tipos de antibiótico	Fecha de inicio	Fecha de finalización
Aminoglucósidos			
Carbapenémicos			
Betalactámicos			
Cefalosporinas			
Glicopéptidos			
Penicilinas			
Quinolonas			
Uso previo de Fluconazol			
Otros			

Otros Medicamentos

Medicamento	Tipo de Medicamento	Fecha de inicio	Fecha de finalización
Esteroides			
Inmunosupresores			

DATOS MICROBIOLÓGICOS

Sitio de aislamiento	Fecha de aislamiento	Número de cultivo
Sangre		
Orina		
Líquido cefalorraquídeo		
Líquido peritoneal		
Catéter venoso central		
Líquido pleural		
Otros		

Hongo aislado:

Candida spp

*C. albicans*_____ *C. tropicalis*_____ *C. parapsilosis*_____ *C. glabrata*_____

*C. krusei*_____ *C. sake*_____

Otros_____

Anexo 2

Tablas de contingencia para evaluación de asociación entre variables

Tabla No. 1

		Caso y controles			
		Caso	Control	Total	
Diabetes + IRC	No	Observed	30	68	98
		Expected	32.67	65.33	98.00
		% of row	30.6%	69.4%	100.0%
	Sí	Observed	5	2	7
		Expected	2.33	4.67	7.00
		% of row	71.4%	28.6%	100.0%
Total		Observed	35	70	105
		Expected	35.00	70.00	105.00
		% of row	33.3%	66.7%	100.0%

4.90 chi-square

1 df

.0269 p-value

.211 Coefficient of Contingency

.0397 Fisher Exact Probability

Tabla No. 2

		Caso y controles			
		Caso	Control	Total	
Diabetes + IRC + Hemodiálisis	No	Observed	31	68	99
		Expected	33.00	66.00	99.00
		% of row	31.3%	68.7%	100.0%
	Sí	Observed	4	2	6
		Expected	2.00	4.00	6.00
		% of row	66.7%	33.3%	100.0%
Total		Observed	35	70	105
		Expected	35.00	70.00	105.00
		% of row	33.3%	66.7%	100.0%

3.18 chi-square

1 df

.0745 p-value

.171 Coefficient of Contingency

Fisher Exact

.0937 Probability

Tabla No. 3

			Caso y controles		Total
			Caso	Control	
Diabetes + CVC	No	Observed	20	57	77
		Expected	25.67	51.33	77.00
		% of row	26.0%	74.0%	100.0%
	Sí	Observed	15	13	28
		Expected	9.33	18.67	28.00
		% of row	53.6%	46.4%	100.0%
	Total	Observed	35	70	105
		Expected	35.00	70.00	105.00
		% of row	33.3%	66.7%	100.0%

7.04 chi-square

1 df

.0080 p-value

Tabla No. 4

			Caso y controles		
			Caso	Control	Total
Diabetes + NP	No	Observed	33	70	103
		Expected	34.33	68.67	103.00
		% of row	32.0%	68.0%	100.0%
	Sí	Observed	2		2
		Expected	0.67	1.33	2.00
		% of row	100.0%	0.0%	100.0%
	Total	Observed	35	70	105
		Expected	35.00	70.00	105.00
		% of row	33.3%	66.7%	100.0%

4.08 chi-square

1 df

.0435 p-value

.193 Coefficient of Contingency

Fisher Exact

.1090 Probability

Tabla No. 5

		Caso y controles		
		Caso	Control	Total
NP + CVC	No	Observed	32	70
		Expected	34.00	68.00
		% of row	31.4%	68.6%
	Sí	Observed	3	
		Expected	1.00	2.00
		% of row	100.0%	0.0%
	Total	Observed	35	70
		Expected	35.00	70.00
		% of row	33.3%	66.7%
		6.18	chi-square	
		1	df	
		.0129	p-value	
		.236	Coefficient of Contingency	
		.0349	Fisher Exact Probability	

Tabla No. 6

		Caso y controles			
		Caso	Control	Total	
Antibióticos	Glicopéptido + otro antibiótico	Observed	22	60	82
		Expected	26.53	55.47	82.00
		% of row	26.8%	73.2%	100.0%
	Sin glicopéptido	Observed	11	9	20
		Expected	6.47	13.53	20.00
		% of row	55.0%	45.0%	100.0%
	Total	Observed	33	69	102
		Expected	33.00	69.00	102.00
		% of row	32.4%	67.6%	100.0%
		5.83	chi-square		
		1	df		
		.0158	p-value		
		.239	Phi coefficient		
		.239	Cramér's V		

Anexo 3

Tabla de estimación de cálculo de tamaño de la muestra para estudios de casos y controles según factores asociados a infecciones fúngicas estudiados

Factores asociados	Casos	Controles
Diabetes Mellitus + Insuficiencia renal crónica	100	100
Diabetes Mellitus + Insuficiencia renal crónica + Hemodiálisis	95	95
Diabetes Mellitus + Catéter venoso central	90	90
Diabetes Mellitus + Nutrición parenteral	95	95
Nutrición parenteral + Catéter venoso central	100	100
Glicopéptido + otro antibiótico	95	95

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Evaluación de factores asociados a infecciones fúngicas en el área crítica del Hospital Roosevelt " para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.