

Evaluación de la terapia empírica antifúngica en pacientes con riesgo para candidemia en la unidad de cuidados intensivos.

Evaluation of antifungal empirical therapy in patients with candidemia risk in the intensive care unit.

Aldoaneth Victoria Leiva Hernández¹. Adilen Vargas¹. Carla Elizabeth Lozada Sánchez².

RESUMEN

La candidemia es una importante causa de evolución deletérea de los pacientes críticamente enfermos en las unidades de cuidados intensivos. A pesar de la importancia del diagnóstico temprano, en la mayor parte de los casos éste se hace de manera presuntiva. Dada la importancia que representa para la vida del paciente y la dificultad en el diagnóstico, se debe considerar el inicio de su tratamiento en la mayoría de los casos de manera empírica basado en factores de riesgo. Se evaluó la terapia empírica antifúngica en pacientes con factores de riesgo para candidemia ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Enero-Junio 2014. Es un estudio de tipo prospectivo, observacional y de corte transversal, la muestra estuvo constituida por 79 pacientes ingresados en la Unidad de cuidados Intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", en el periodo Enero-Junio 2014, se excluyó a los pacientes neutropénicos y con patologías hematológicas. Los pacientes registraron una edad promedio de 32 años, el 60,8% del sexo masculino, el factor de riesgo para candidemia más común fue el uso de catéteres venosos, 35 recibieron terapia empírica antifúngica y de estos, 14 evolucionaron satisfactoriamente. Un total de 27 pacientes (34,1%) tenían Candida Score >3 puntos, 6 de ellos mejoró posterior a la indicación de terapia empírica. La mayoría de los pacientes presentó más de un factor de riesgo para candidemia, los pacientes presentaron en general respuesta óptima a la terapia empírica, el Candida Score no fue un predictor para el éxito de la terapia empírica.

Palabras clave: Candidemia, factores de riesgo, Candida Score, terapia empírica antifúngica.

ABSTRACT

Candidemia is an important cause of deleterious changes in critically ill patients in intensive care units. Despite the importance of early diagnosis, in most cases a presumptive diagnosis is made. Given the risk it represents for the life of the patient and the difficulty in diagnosing it, in most cases candidemia treatment should be started empirically based on risk factors. Empirical anti-fungal therapy was assessed in patients with risk factors for candidemia admitted to the Intensive Care Unit of the "Dr. Enrique Tejera Hospital" between January and June 2014. In this prospective, observational, cross-sectional study, the sample consisted of 79 patients admitted to the intensive care unit. Neutropenic and oncology patients were excluded. Patients reported an average age of 32 years, 60.8% male. The most common risk factor for candidemia was use of central vein catheters. 35 received empirical antifungal therapy and of these 14 progressed satisfactorily. A total of 27 patients had Candida score >3 points. Most patients had more than one risk factor for candidemia; patients had an overall optimal response to empirical therapy. Candida Score was not a predictor of the success of empirical therapy.

Key words: Candidemia, risk factors, Candida Score, empirica antifungal therapy.

INTRODUCCION

La candidemia es una importante causa de evolución deletérea de los pacientes críticamente enfermos en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) a nivel mundial. Su incidencia se ha incrementado sustancialmente en los últimos años, constituyendo una causa de aumento en la mortalidad de este grupo particular de pacientes (1,2). La infección por *Candida* compone un porcentaje de 2 a 6 por cada 1000 pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos en Estados Unidos (3). A pesar de estas cifras, en Latinoamérica esta patología no ha sido tan ampliamente estudiada, pese a que se reporta una tasa de 2,49 casos por cada 1.000 admisiones hospitalarias (4). El pronóstico de los pacientes se ve influenciado por su temprana sospecha y la instauración oportuna del tratamiento en la mayoría de los casos de manera empírica, pues si se instaura el tratamiento al momento de la sospecha la mortalidad desciende a 15% y con una demora de 3 días asciende a 42% (4, 5, 6, 7).

A pesar de la importancia del diagnóstico temprano de candidemia sólo es posible hacer diagnóstico definitivo a través de hemocultivo, que constituye la prueba de mayor sensibilidad; pero sólo es positivo en 20 a 50% de los pacientes y puede demorar días, retardando la instauración de terapéutica y empobreciendo el pronóstico del paciente (2, 3, 7, 8). En vista de la dificultad para establecer el

¹ Postgrado de Infectología. Servicio de Infectología. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera Valencia. Venezuela

² Departamento Clínico Integral del Sur. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Servicio de Infectología. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera Valencia

Autor de Correspondencia: Carla Lozada

E-mail: carlalozada@hotmail.com

Recibido: 23-05-2016

Aprobado: 02-11-2016

diagnóstico definitivo y con la finalidad de apoyar el diagnóstico presuntivo, se han establecido escalas de riesgo las cuales contemplan indicadores ya establecidos por estudios internacionales que, de acuerdo a su resultado, permiten instaurar terapia antifúngica de forma empírica, reduciendo así los riesgos del paciente y los costos del uso de antimicrobianos (7, 9, 10). La mayoría de estas escalas contempla factores de riesgo como la enfermedad de base, los tratamientos antimicrobianos, la duración de los mismos, neutropenia, presencia de catéteres o dispositivos implantables, alimentación parenteral, entre otros (11, 12, 13). Algunas se han organizado en indicadores particulares que permiten sistematizar el diagnóstico. Este es el caso del Candida Score (CS), que desde su organización en 2006 y su instauración en 2009, permite, de alguna manera, diferenciar los pacientes que se beneficiarían de recibir terapia empírica antifúngica y quiénes no, identificando los factores de riesgo para candidemia en una escala sencilla (Tabla 1) (13,14).

Tabla 1. Candida score.

Colonización	Puntaje
Colonización multifocal por <i>Candida</i>	1
Grandes cirugías	1
Nutrición parenteral total	1
Sepsis severa o shock	2

Puntaje > 2,5: Predictor de candidiasis invasiva

Sin embargo a pesar de las múltiples escalas desarrolladas, ninguna de ellas ha sido aceptada de manera universal (4,7). Así que los criterios reales para el inicio de terapia empírica antifúngica siguen estando pobremente definidos y se basan en la documentación de factores de riesgo (15). Lo que si queda claro es que la pronta instauración de tratamiento reduce la morbi-mortalidad de los pacientes (16, 17).

Se define como terapia empírica antifúngica (TEA) a la administración de fármacos antifúngicos en presencia de fiebre persistente o refractaria en pacientes que están en alto riesgo de desarrollar una infección por hongos y en los que no se ha demostrado la candidiasis invasiva (5, 7, 18). Este riesgo está definido por una serie de factores asociados a las condiciones del paciente, comentados previamente. Las directrices para su indicación, según lo publicado por las guías IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) 2009, sugieren que en pacientes inestables desde el punto de vista hemodinámico, en pacientes previamente expuestos a un azol y en aquellos que se sabe tienen colonias de especies de *Candida* resistentes a azoles, es preciso dar preferencia a una equinocandina. La terapia empírica con fluconazol podría ser tomada en cuenta en enfermos no críticos que se sospeche colonización por especies de *Candida* susceptibles a los azoles o sin exposición previa (15). Existen otras sociedades que han establecido directrices para el uso de terapia empírica en los pacientes no neutropénicos, como lo que reportan las guías europeas para el manejo de la candidemia, quienes

sugieren el inicio de la terapia empírica con equinocandinas independiente del estado del paciente (19). De esta forma se hace evidente que los criterios definitivos para su inicio y el medicamento de elección varía, sin haberse podido establecer un consenso universal.

En vista de lo señalado y tomando en cuenta el hecho que, en nuestro país, no se cuenta con la documentación suficiente sobre la epidemiología de los factores de riesgo para la población, así como tampoco están establecidas las directrices para el inicio de la terapia empírica antifúngica, hizo necesario el desarrollo de esta investigación, estableciéndose como objetivo evaluar la terapia empírica antifúngica en pacientes con factores de riesgo para candidemia, ingresados en la Unidad de cuidados intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Enero-Junio 2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se presenta una investigación descriptiva, prospectiva y de corte transversal, donde la población en estudio estuvo conformada por pacientes ingresados en la Unidad de cuidados Intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", en el periodo Enero-Junio 2014. La muestra, de tipo no probabilística, con un total de 79 pacientes, estuvo sujeta a los criterios de exclusión: pacientes neutropénicos, pacientes con patologías hematológicas. Se definen dichos criterios de exclusión en vista que se pretende evaluar el uso de la terapia empírica, y en estos pacientes los criterios para su indicación están dirigidos bajo distintos protocolos (14,19).

Recolección de datos. Se realizó la revisión documental de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos recolectados se vaciaron en un instrumento de recolección tipo Ficha donde se incluyó el puntaje de Candida Score.

Definición de términos. Se tomó como factores de riesgo para candidemia los descritos en las guías para el manejo de candidemia publicadas en 2009 por el IDSA y los considerados en las escalas de riesgo como la regla de Ostrosky-Zeichner, Candida Score y Score de Sevilla (7,10,11,12) siendo estos: colonización por *Candida*, severidad de la enfermedad expresada de acuerdo a la hemodinamia del paciente (sepsis severa o shock séptico), número de agentes antibióticos de amplio espectro utilizados (cobertura de gérmenes Gram positivos y negativos) y la duración del uso (mayor a 7 días), cirugía previa (especialmente la cirugía abdominal), recepción de la hemodiálisis, uso de catéteres venosos centrales más de 7 días, recepción de la nutrición parenteral, duración de estancia en UCI mayor a una semana (7 días), Diabetes Mellitus, grandes quemados y múltiples transfusiones de hemoderivados.

Se definió como terapia empírica a aquella indicada previa a la documentación de cualquier forma fúngica en los

pacientes en presencia de fiebre persistente o refractaria en pacientes que están en alto riesgo de desarrollar una infección sistémica por *Candida* (5,7,14,17,19).

La evolución de los pacientes con respecto a su condición clínica al momento de la indicación de la terapia empírica fue evaluada a las 24, 48 y 72 horas posteriores a la indicación del fármaco antifúngico.

Análisis estadísticos. Una vez recolectada la información, se procedió a procesarla estadísticamente con el SPSS versión 19.0 para ambiente Windows. Los resultados del análisis estadístico se presentan en cuadros de frecuencia y asociación, donde se muestran frecuencia y porcentajes de las categorías de las variables. Además valores mínimos, máximos, medios y desviación estándar de algunas de ellas. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron, la prueba de bondad de ajuste y de homogeneidad de Chi cuadrado (χ^2).

Para el análisis de significación fue utilizado como criterio de error de azar el valor de probabilidad igual o menor del 5% ($P \leq 0,05$).

RESULTADOS

El sexo masculino fue predominante ($\chi^2 = 3,65$; g.l. = 1; $P < 0,06$) con representación del 60,8% contra un 39,2% del sexo femenino. La edad promedio fue de 32,21 años, los pacientes con 20 a 29 años fueron mayoría pero no significativa ($\chi^2 = 3,17$; g.l. = 3; $P < 0,36$).

La distribución de los principales factores de riesgo para candidemia observados en los pacientes puede evidenciarse en la Tabla 2.

Con relación al Candida Score, la mayoría tuvo cero puntos, siendo este grupo el 30,4% de todos los pacientes. Con un punto hubo un 20,3%, con dos puntos el 15,2%, con tres puntos 22,8% de los pacientes y con más de tres el 11,3%. No hubo una puntuación predominante de forma significativa, al ser $\chi^2 = 8,40$ con cuatro grados de libertad y error de azar $P < 0,08$. Sin embargo al tomar en cuenta que los pacientes en riesgo son aquellos con 3 puntos o más, se denota un total de 27 pacientes (34,1%) representado estos la mayoría porcentual.

Treinta y cinco pacientes (44,3%) recibieron terapia empírica antifúngica, de los cuales 80% fue con Fluconazol, 17,1% con Anidulafungina y sólo uno (2,9%) con Itraconazol. El motivo más frecuente para la indicación de la terapia empírica antifúngica fue la fiebre en 65,7% de los pacientes ($\chi^2 = 49,14$; g.l. = 4; $P < 0,0001$). Con respecto a la evolución de los pacientes según la indicación de terapia empírica fueron los cuadros evolutivos de mejoría y mantenimiento de la condición clínica los predominantes de manera significativa ($\chi^2 = 8,54$; g.l. = 3; $P < 0,04$).

Tabla 2. Distribución de los pacientes según factores de riesgo presentes para candidemia en la UCI.

Factores de riesgo		Total (%)*
Colonización de <i>Candida</i>		
Orina		2 (2,5)
Abdomen		1 (1,3)
Oral		1 (1,3)
Punta del catéter		1 (1,3)
Negativa		74 (93,6)
Gravedad de la enfermedad		
Sepsis severa		22 (27,9)
Shock séptico		14 (17,7)
Hemodinámicamente estable		43 (54,4)
Agentes antibióticos de amplio espectro (dos o más)		51 (64,6)
Agentes antibióticos de amplio espectro (uno)		18 (22,8)
Sin antibióticos		10 (12,6)
Días con antibióticos ≥ 7 días		66 (83,5)
Días con antibióticos < 6 días		13 (16,5)
Cirugías anteriores no invasivas		27 (34,2)
Cirugías anteriores altamente invasivas (abdominales)		12 (15,2)
Ninguna		40 (50,6)
Uso de vía venosa central (días) 0 – 7		25 (31,6)
Uso de vía venosa central (días) 7 -14		20 (25,3)
Uso de vía venosa central (días) 14 o más		34 (43,0)
Quemados		
Ninguno		0 (0)
Hemodiálisis no		78 (59,3)
Hemodiálisis si		1 (1,3)
Pacientes politransfundidos	no	72 (91,1)
Pacientes politransfundidos	si	7 (8,9)
Diabetes	no	78 (59,3)
Diabetes	si	1 (1,3)
Nutrición parenteral	si	42 (53,2)
Nutrición parenteral	no	37 (46,8)
Días en la UCI:	menos de 7	17 (21,5)
Días en la UCI:	≥ 8	62 (78,5)

DISCUSION

La candidemia constituye una causa importante en el incremento de la mortalidad de los pacientes críticos, que, al no reconocer a tiempo los factores de riesgo y demorar el inicio de la terapéutica se puede incrementar, hasta el doble, el riesgo de muerte de los pacientes.

Con respecto a la distribución por edad y sexo de los pacientes estudiados predominó el sexo masculino con un 60,8% de la población estudiada, con un promedio de edad en la población de 32 años, bastante menor a lo encontrado por Ostrosky en 2007(12) quien al estudiar una población de 2890 pacientes encontró una edad promedio de 59 años y no evidenció diferencias en cuanto al género, lo cual contrasta con los resultados de esta investigación. Hermsen en 2008(9), también reporta una edad promedio mayor de 60 años. Similar a los datos aportados por este estudio, es lo señalado por Ye XR et al. en 2013 (21), quienes evidenciaron predominio de género masculino. Sin embargo, su promedio de edad también fue mayor. No obstante, al compararlo con un estudio que evaluó la epidemiología de la candidemia en Latinoamérica en 2013 que incluyó datos de Venezuela, reportando una incidencia de candidemia de 1,72 por cada 1000 pacientes, allí obtienen una edad promedio de 26 años con un predominio del sexo masculino (22).

Esta investigación realizó una búsqueda de los factores de riesgo para candidemia en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", En la Tabla 2 se muestra la distribución de los pacientes según los factores de riesgo reportados. Como resultado arrojó que todos los pacientes en el período estudiado presentaban más de un factor de riesgo para candidemia con una media de 4 factores de riesgo para la población evaluada. Los factores de riesgo más frecuentes encontrados fueron: el uso de catéteres venosos centrales, el uso de agentes antibióticos de amplio espectro, la estancia mayor a una semana en la UCI y la Nutrición Parenteral Total (NPT).

Comparando estos resultados con lo descrito por Blumberg en 2001(23) en un estudio donde se evaluó los factores de riesgo para candidemia en pacientes críticos quirúrgicos, el factor de riesgo más prevalente fue el uso de catéteres venosos centrales (CVC), seguido de cirugía abdominal, uso de agentes antimicrobianos de amplio espectro (AAE) y la NPT. En 2008, Chow (24), al comparar los factores de riesgo para diferentes especie de Candida; reportó como factores más frecuentes, independientes de la especie evidenciada, el uso de antibióticos, la presencia de CVC, y las transfusiones, resaltando que esta última se presentó en un escaso porcentaje de los pacientes estudiados. Los datos de esta investigación también son comparables con los datos reportados por Hermsen en 2011(9), quien al validar y comparar las escalas de riesgo para candidemia, refiere que los factores de riesgo más frecuentes de su población en orden decreciente fueron el uso de AAE, uso de CVC, cirugías abdominales y NPT.

Al evaluar el Candida Score de los pacientes previo a la indicación de cualquier terapia antifúngica encontramos, que si bien al distribuirlos en grupos de acuerdo a la puntuación, la mayoría tuvo cero puntos al considerar a los pacientes en riesgo o con criterio de indicación de terapia empírica, pacientes con puntuación de 3 puntos o más, representaron una mayoría grupal. Este riesgo se definió de acuerdo a lo que expresa León et al en 2008(13), quien validó la escala de Candida Score, aseverando que los pacientes con menos de 3 puntos de CS era improbable que presentaran candidemia. Este Score puede aplicarse con una sensibilidad de 81% y una especificidad de 74%. El resultado obtenido en este estudio es similar a lo reportado por Leroyet al (3) en 2011, quien evaluó el Candida Score en pacientes críticamente enfermos, evidenciado que si bien de manera aislada la mayoría la representaron aquellos pacientes con CS menor de 3, al sumar los pacientes con más de 3 puntos obtuvo una mayoría porcentual. Una distribución similar obtuvo también Azoulay et al, en 2012 (25), cuando, al evaluar la indicación de terapia empírica en pacientes sin candidemia documentada, utilizaron el Candida Score como escala de riesgo y allí encontraron que el total de pacientes con puntaje de 0-1 punto fue predominante de manera numérica sin embargo no de manera significativa estadísticamente (1019 vs 994 pacientes respectivamente).

Al evaluar la TEA de acuerdo al fármaco utilizado, pudimos constatar que el fármaco de primera elección fue en la mayoría de los casos, fluconazol, dejando las equinocandinas para los casos de pacientes inestables hemodinámicamente. Esto está en correlación con las indicaciones para terapia empírica de las guías para el manejo de Candidemia IDSA 2009 (15), donde expresan que el fármaco de primera elección para la terapia empírica en pacientes estables hemodinámicamente no expuestos previamente a azoles es el fluconazol. Sin embargo difiere de lo que refieren las guías europeas (ESCMID) en 2011 (19), quienes sugieren el uso de equinocandinas como primera elección. De igual manera lo expresan las recomendaciones para el manejo de candidemia en Latinoamérica en 2013(4), quienes para terapia empírica indican que el manejo en los pacientes con riesgo para candidemia debe hacerse igual que el de los casos de candidemia documentada, considerando las equinocandinas como fármaco de primera línea.

El motivo más frecuente para indicación y el inicio de la TEA en los pacientes estudiados fue la presencia de fiebre a pesar de la cobertura con antibióticos de amplio espectro, lo que ocurrió en 23 de los 35 pacientes que recibieron dicha terapia. Esta indicación en base a la persistencia febril es coherente con la definición de TEA, que sugiere que en este grupo de pacientes todos presentaban más de un factor de riesgo y en quienes había persistencia febril a pesar de no haberse documentado Cándida.

Teniendo en cuenta la severidad de su compromiso clínico se debía iniciar la terapia empírica sin esperar el deterioro del paciente o la documentación del hongo (5, 7, 14, 17,

19), pues la instauración de la terapia empírica en las primeras 48 horas de la sospecha es uno de los principales factores protectores de mortalidad (26). Zoya (27) describe que la candidemia es una de las patologías en las cuales la instauración de la terapia empírica en las primeras 24 horas es la más incongruente, por lo pobre de sus criterios y la dificultad en su diagnóstico.

Al evaluar la evolución de los pacientes que recibieron la TEA se evidenció que del total de pacientes que la recibieron la mayoría se benefició de ella pues evolucionaron de forma satisfactoria y mejoraron su condición clínica. Sin embargo, no es depreciable el número de pacientes que no mejoró y que debe ser tomado en cuenta para optimizar el diagnóstico temprano y la indicación de terapia empírica. Aquí es importante acotar la dificultad que se presenta en nuestro centro para hacer un diagnóstico definitivo de la causa de fiebre en los pacientes por las limitaciones económicas e institucionales del centro hospitalario que no permiten realizar a tiempo los cultivos necesarios para adecuar la terapéutica de manera dirigida al agente causal.

En el caso de tratarse de un hongo desconoceríamos al agente y su susceptibilidad a los antifúngicos y estudios recientes han demostrado que existe una emergencia de especies de *Candida* resistente a los azoles con variación geográfica importante (28). Sin embargo, según los datos aportados por Nucci en Latinoamérica (22), parecen ser bajas las tasas de frecuencia de estos microorganismos. Por otro lado algunos estudios han descrito que el uso de terapia empírica con azoles no tuvo impacto significativo en la mortalidad de los pacientes (14,29), lo cual pudo haber ocurrido en nuestra población. También Leroy et al (3) observó altas tasas de mortalidad en sus pacientes (53%) a pesar de la terapia empírica.

Por último, al correlacionar el *Candida* Score con el uso de terapia empírica y la evolución de los pacientes pudimos ver que de los 35 pacientes que recibieron terapia empírica no todos presentaban CS de 3 o más y es destacable que en el grupo de los pacientes que evolucionaron de manera satisfactoria esta la mayoría con bajo puntaje para CS, mientras que el grupo de pacientes que se deterioró o falleció todos tenían un elevado puntaje de CS. Esto puede relacionarse con el hecho de que este puntaje toma en cuenta el estado hemodinámico del paciente y a mayor compromiso, mayor puntaje y a su vez el compromiso hemodinámico está relacionado con una mayor tasa de mortalidad. Los hallazgos de esta investigación son comparables a lo reportado por Leroy et al en 2011 (3), quienes obtuvieron una tasa de mortalidad significativamente menor en los pacientes con CS menor de 2 y no observaron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos al compararlo con los que recibieron terapia empírica (3). Es importante acotar que los 27 pacientes con CS mayor a 3 todos recibieron TEA beneficiándose así de los efectos que esta pudiera tener en el curso de la patología. Esto según, León en 2009 (13) los pacientes críticos con un CS

mayor de 3 con certeza se benefician de recibir TEA. Esto no ocurrió en el estudio de Leroy et al (3) en el que no todos los pacientes con CS significativo recibieron TEA y tal vez esto influyó en la tasa de mortalidad de su población. Sin embargo Playford en 2010 (30), expresa que, a pesar de los múltiples fármacos y estrategias para el manejo de candidemia la mortalidad por esta patología sigue siendo alta.

CONCLUSIONES

Reconocer los factores de riesgo para candidemia es una herramienta útil para reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes pues optimiza la instauración de terapia antifúngica apropiada de forma empírica y bien dirigida.

Es evidente que al identificar los factores de riesgo para candidemia más frecuentes de la población estudiada estos coinciden con los reportados por la literatura mundial pudiendo utilizarse de forma universal como predictores y con ellos considerar el inicio de terapia empírica en los pacientes de esta investigación.

El CS fue positivo en menos de la mitad de la población estudiada. Sin embargo, todos los pacientes presentaban más de un factor de riesgo por lo que podemos inferir que en los pacientes estudiados, este no constituye una herramienta fidedigna para evaluar el riesgo de candidemia y más considerando las dificultades para la documentación y tipificación de los gérmenes en el centro donde se desarrollo esta investigación.

El fármaco de elección para el inicio de terapia empírica en la Unidad de Cuidados Intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" el centro fue el fluconazol, en correlación a las indicaciones derivadas del IDSA (15), teniendo este una respuesta terapéutica satisfactoria en todos los pacientes

El uso de la terapia empírica tuvo un impacto positivo en la población de pacientes estudiados, observado que la mayoría porcentual evolucionó hacia la mejoría de las condiciones clínicas, en contraste con solo 4 pacientes que fallecieron.

Por lo que, por lo que tomando en cuenta esto y las limitaciones para la documentación de hongos de forma breve en los pacientes de la CHET, la terapia empírica constituyó una herramienta útil para reducir la mortalidad de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(8):483-491.
2. Ajenjo MC, Aquevedo A, Guzmán AM, Poggi H, Calvo M, Castillo C, et al. Epidemiological profile of invasive candidiasis in intensive care units at a university hospital. *Rev. chil. infect.* 2011; 28(2): 118-122

3. 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. *Annals of Intensive Care* 2011; 1:50.
4. Nucci M, et al. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. *Rev Iberoam Micol*. 2013; 30:179–188.
5. Mikulska M, Bassetti M, Ratto S, Viscoli C. Invasive Candidiasis in Non-Hematological Patients. *Medit J HematInfectDis* 2011, 3: e2011007.
6. Ríos E, Gómez L, Maica L, Romero M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva en el adulto. México. Secretaría de Salud 2012. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/562_GPC_CandidiasisInvasiva/GER_CandidiasisInvasiva.pdf
7. Paramythiotou E, Frantzeska F, Aikaterini F, Apostolos A and Dimopoulos G. Invasive Fungal Infections in the ICU: How to Approach, How to Treat. *Molecules* 2014, 19, 1085-1119
8. Cuétara M, Alhambra A, Palacio A. Diagnóstico microbiológico tradicional de la candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol* 2006;23:4-7
9. Hermsen E, Zapapas M, Maiefski M, Rupp M, et al. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *CriticalCare* 2011, 15:R198.
10. Eggimann P, Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16(5):465-469. Doi10.1097.
11. Montero J, León C. Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar. *Farm Hosp* 2005; 29: 283-289.
12. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander B, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, 26:271-276
13. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F. et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006, 34:730-7. Doi10.1097.
14. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1624-33
15. Pappas P, Kauffman C.A, Andes D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–35. Disponible en cid.oxfordjournals.org/content/48/5/503.1.full.pdf+html.
16. Méan M, Marchetti O and Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Critical Care* 2008, 12:204.
17. Blanco C, Riera M, Borrell N. Candidemia y candidiasis diseminada en pacientes no neutropénicos. Unidad de Cuidados Intensivos- Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos Mayo 2009. Palma de Mallorca: Hospital Son Dureta. Mayo 2009. URL disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ENLACESNOVEDADES.html>
18. Noriega-Iriondo M y cols. El espectro de la candidiasis en la Unidad de Terapia Intensiva. *Revista de Investigación Médica Sur, México*. Vol. 15, núm. 3, Julio-Septiembre 2008.
19. Cuenca-Estrella M, Verwei P. E, Arendrup M. C, Arkan-Akdagl S. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 9–18.
20. Hernández R, Fernández C, Baptista Pilar. Metodología de la investigación. 3º ed. México Df, Mc Graw Hill; 1991
21. Ye , Hu BJ, XD G, Ma J. Analysis of clinical characteristics and risk factors associated with prognosis of patients with candidemia. 2013 Oct 29; 93(40):3193-3196.
22. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, et al. (2013) Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS ONE* 8(3): e59373. doi:10.1371/journal.pone.0059373. Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0059373>
23. Blumberg H, Jarvis W, Soucie J, Edwards J et al. Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:177–86
24. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer A, Carmeli Y, Lichtenberg, et al. Factors Associated with Candidemia Caused by Non-albicans Candida Species Versus Candida albicans in the Intensive Care Unit. *CID Oxford Journals*.2013; 2008:46 (8) 1206-1213
25. Azoulay E, Dupont H, Tabak A, Lortholary O, Stahl JP, Francois A, Martin C, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal Infections. *Crit Care Med* 2012;40:813-22
26. Gómez J, García-Vázquez E, Hernández A, Espinosa C et al. Candidemias nosocomiales: nuevos retos de un problema emergent. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(4):158-168
27. Zoya C, Marra A, Edmond M, da Silva E and Pires C. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with Candida albicans bloodstream infection. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:486
28. A. del Palacio et al. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol*. 2009; 26(1):2-7.
29. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:83–90.
30. Playford E.G, Lipman J, Sorrell T.C. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 16(5):470-474. Doi10.1097.