

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE LOS CASOS DE CANDIDEMIA  
EN EL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA EN EL PERIODO DE FEBRERO A  
SETIEMBRE DEL 2015**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en  
Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna

**DENNIS EUGENIO ROJAS QUIRÓS**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2015**

## **DEDICATORIA**

*Dedico este trabajo a mi familia, en especial a mi esposa, quienes me han apoyado incondicionalmente a lo largo de mi carrera.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Dr. Donato Salas Segura*

*Dr. Jorge Chaverri Murillo*

*Dra. Yenzie Robinson Mitchell*

*“Con los hongos todo es posible” –Nero Wolfe*

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.”

---

Dr. Carlos Araya Fonseca  
Director del Programa de Posgrado en Medicina Interna

---

Dr. Eduardo Fiedler Velásquez  
Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna - Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

---

Dr. José Acuña Feoli  
Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna - Hospital San Juan de Dios

---

Dr. Julián Peña Varela  
Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna - Hospital México

---

Dr. Donato Salas Segura  
Director de tesis

---

Dr. Gustavo Vindas Angulo  
Lector de tesis

---

Dr. Dennis Eugenio Rojas Quirós  
Candidato

## **TABLA DE CONTENIDO**

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
TABLA DE CONTENIDO.....	v
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT.....	vii
LISTA DE CUADROS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	2
MARCO TEÓRICO.....	3
MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	52
RECOMENDACIONES.....	53
BIBLIOGRAFÍA.....	54

# **RESUMEN**

## **Introducción**

*Candida* spp es el principal hongo responsable de las fungemias a nivel nosocomial. En las últimas décadas se ha notado un aumento en la incidencia de candidemias a nivel mundial, generando importantes repercusiones en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. El inicio temprano de antifúngicos y control de foco infeccioso son factores más importantes en el manejo de la fungemia por *Candida* spp. La identificación de los pacientes en riesgo de candidemia, así como el reconocimiento de la microbiología de las especies de *Candida* spp involucradas en el desarrollo de la infección, son de suma trascendencia para la toma de medidas terapéuticas tempranas con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad asociados a este proceso infeccioso.

## **Materiales y métodos**

Este es un estudio prospectivo, transversal y observacional donde se analizaron las candidemias reportadas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo de febrero a setiembre del 2015. El objetivo general de la investigación fue describir el perfil epidemiológico, clínico y microbiológico de las candidemias en el periodo señalado. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes reclutados y la información se consignó en una Hoja de Recolección de Datos. Se le dio seguimiento a los pacientes hasta su egreso y tras concluir el periodo de reclutamiento y seguimiento se efectuó el análisis estadístico.

## **Resultados y conclusiones**

Un total de 20 candidemias se incluyeron en el estudio. La edad promedio de presentación fue de 52.6 años y la mitad de los casos correspondió a pacientes del género masculino. Los servicios donde más se diagnosticaron las candidemias fueron hematología, cirugía general, cirugía oncológica y UCI médica. La estancia hospitalaria promedio previa a la candidemia fue de 30 días. Un 90% de los episodios de la fungemia fueron adquiridos a nivel nosocomial. La presentación clínica fue variable y un 45% de los casos se presentó con sepsis severa o shock séptico. Los principales factores de riesgo identificados fueron proceso infeccioso y antibioticoterapia de amplio espectro recientes, cirugía reciente, presencia de catéter venosos central al momento de la candidemia, nutrición parenteral, ventilación mecánica, cardiopatía, lesión renal aguda y neutropenia. La mortalidad general fue de un 70% y los factores asociados con una menor sobrevida fueron la no administración de antifúngico, el no retiro de catéter venoso central en forma temprana, cirugía abdominal reciente, peritonitis secundaria, Candida Score  $\geq 3$  y presentación clínica con sepsis severa o shock séptico. La especie de *Candida* más frecuente fue *C. albicans* (60%), seguida de *C. parapsilosis* (20%) y *C. tropicalis* (15%). La sensibilidad general al fluconazol y anfotericina B fue de un 84%, y para el caso de equinocandinas, voriconazol y flucitosina fue de un 100%. El antifúngico más empleado como primera opción terapéutica fue el fluconazol (53%) seguido de las equinocandinas (41%) y anfotericina (6%).

# **ABSTRACT**

## **Introduction**

*Candida* spp is the principal fungus responsible of fungal bloodstream infections at nosocomial level. In the last few decades there has been an increasing incidence in candidemias worldwide, causing important repercussions at patient's morbidity and mortality. Early beginning of antifungal agents and source control are the most important factors in the management of *Candida* spp bloodstream infections. Identification of patients at risk of candidemia, as the knowledge of *Candida* species microbiology involved in infection development, are of greatly transcendence to make early therapeutic strategies looking for reducing morbidity and mortality linked to this infectious process.

## **Methodology**

This is a prospective, transversal and observational study where candidemias from February to September 2015 recorded at Dr. Rafael Ángel Calderón Hospital were analyzed. The investigation's general objective was to describe candidemia's epidemiological, clinical, and microbiological profiles. Clinical records of recruited patients were revised and information was recorded at Data Recolection File. Patients were followed up to hospital discharge or hospital death and finally statistical analysis was performed.

## **Results and conclusions**

A total of 20 candidemias were included in the study. Average presentation age was 52.6 years, and half of patients were men. Hematology, General Surgery, Oncological Surgery, and Medical Intensive Care Unit were the most frequent places where candidemias were diagnosed. Average stay previous to candidemia was 30 days. Ninety percent of candidemias were nosocomial. Clinical presentation was variable and 45% of cases presented with severe sepsis or septic shock. The principal risk factors detected were recent infection, wide spectrum antibiotic therapy, recent surgery, central venous catheter placed at time of candidemia development, parenteral nutrition, mechanical ventilation, cardiopathy, acute kidney injury, and neutropenia. General mortality was 70% and factors associated with a reduced survival were no antifungal administration, no early central venous catheter removal, recent abdominal surgery, secondary peritonitis, *Candida* Score  $\geq 3$ , and clinical presentation with severe sepsis or septic shock. *Candida* species distribution was *C. albicans* 60%, *C. parapsilosis* 20%, and *C. tropicalis* 15%. General fluconazole and amphotericin B sensitivity was 84%, while for echinocandins, voriconazole, and flucytosine the sensitivity profile was 100%. Fluconazole (53%) was the most employed agent as first antifungal treatment, followed by echinocandins (41%), and amphotericin B (6%).

## **LISTA DE CUADROS**

<b>Cuadro 1.</b> Características generales de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	25
<b>Cuadro 2.</b> Manifestaciones clínicas de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	27
<b>Cuadro 3.</b> Características de las infecciones en los 30 días previos al diagnóstico de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	29
<b>Cuadro 4.</b> Tratamiento antibiótico al momento de la candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	31
<b>Cuadro 5.</b> Comorbilidades de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	32
<b>Cuadro 6.</b> Invasiones presentes al momento de la candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	33
<b>Cuadro 7.</b> Candida Score de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	34
<b>Cuadro 8.</b> Características microbiológicas de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	37
<b>Cuadro 9.</b> Hemocultivos control de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	42
<b>Cuadro 10.</b> Tratamiento antifúngico de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	39



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribución según grupo de edad de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	24
<b>Figura 2.</b> Distribución de los servicios donde se diagnosticaron los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	24
<b>Figura 3.</b> Distribución de la clasificación de las candidemias en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	26
<b>Figura 4.</b> Análisis de sobrevida según la clasificación de las candidemias en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	26
<b>Figura 5.</b> Análisis de sobrevida según la presencia de sepsis severa/shock séptico de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	27
<b>Figura 6.</b> Distribución según la condición del paciente de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	28
<b>Figura 7.</b> Análisis de sobrevida según la presencia de peritonitis secundaria de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	30
<b>Figura 8.</b> Análisis de sobrevida según el antecedente de cirugía abdominal de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	33
<b>Figura 9.</b> Análisis de sobrevida según el momento del retiro del CVC de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	34
<b>Figura 10.</b> Análisis de sobrevida según el Candida Score de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	35
<b>Figura 11.</b> Distribución según la especie de Candida de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	36
<b>Figura 12.</b> Análisis de sobrevida según la especie de Candida de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	38
<b>Figura 13.</b> Análisis de sobrevida según la administración de tratamiento en las candidemias del HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	40
<b>Figura 14.</b> Distribución según la presencia de sepsis severa/shock séptico y tratamiento antifúngico utilizado en los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015.....	40

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

- **CVC:** catéter venoso central
- **HRACG:** Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia
- ***C. albicans:*** *Candida albicans*
- ***C. no albicans:*** *Candida no albicans*
- ***C. parapsilosis:*** *Candida parapsilosis*
- ***C. guilliermondii:*** *Candida guilliermondii*
- ***C. krusei:*** *Candida krusei*
- ***C. tropicalis:*** *Candida tropicalis*
- ***C. pseudotropicalis:*** *Candida pseudotropicalis*
- ***C. lusitaniae:*** *Candida lusitaniae*
- ***C. dubliniensis:*** *Candida dubliniensis*
- ***C. glabrata:*** *Candida glabrata*
- ***C. haemulonii:*** *Candida haemulonii*
- ***C. famata:*** *Candida famata*
- **LRA:** lesión renal aguda
- **ARDS:** síndrome de distrés respiratorio agudo
- **NP:** nutrición parenteral
- **CS:** Candida Score
- **Qx:** quirúrgica
- **VIH:** virus de inmunodeficiencia humana
- **UCI:** Unidad de Cuidado Intensivo
- **TLR:** receptor tipo toll
- **IL:** interleucina
- **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa
- **UFC:** unidades formadoras de colonias
- **TMP-SMX:** trimetoprim sulfametoxazol

## INTRODUCCIÓN

---

Se define la candidemia como el aislamiento en hemocultivo de especies de *Candida* spp (1). Esta especie de hongo corresponde al grupo de las levaduras, es decir, hongos que existen predominantemente en la forma unicelular. Su tamaño varía entre 4 y 6  $\mu\text{m}$  y se reproducen por gemación. Además se caracterizan porque pueden crecer en frascos de hemocultivo convencionales y en placas con agar sin requerir un medio de cultivo fúngico especial. Su estudio microscópico permite la identificación de levaduras, hifas y pseudohifas en la muestras clínicas (2,3). Hay más de 150 especies de *Candida*, pero solo algunas de ellas son patógenos humanos (2). Entre estas se encuentran: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis*, y *C. glabrata* (2,3).

La candidemia representa menos de un 75% de las candidiasis invasivas y en otros casos la candidemia refleja la colonización de un CVC (4). Debido al impacto que tiene el inicio temprano de medidas terapéuticas sobre la mortalidad de los pacientes con candidemia, un hemocultivo positivo por *Candida spp* nunca debe ser considerado como un contaminante y más bien resulta de suma importancia emprender lo más pronto posible la determinación del foco infeccioso e inicio del tratamiento (2,5).

En el presente trabajo se revisarán los aspectos epidemiológicos, características clínicas, factores de riesgo, evolución y aspectos microbiológicos más relevantes de los episodios de candidemia del HRACG para el periodo de febrero a setiembre del 2015.

## OBJETIVOS

---

### Objetivo general

1. Describir el perfil epidemiológico, clínico y microbiológico de los casos de candidemia en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo de febrero a setiembre del 2015.

### Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y evolución de la salud de la población en estudio.
2. Precisar los principales factores de riesgo de los pacientes con candidemia.
3. Describir las principales características microbiológicas de las especies de Candida aisladas.

## MARCO TEÓRICO

---

### Epidemiología

*Candida* spp es responsable de la mayor cantidad de infecciones fúngicas invasoras a nivel nosocomial y la cuarta y sexta causa más común de hemocultivos positivos por microorganismos en Estados Unidos y Europa, respectivamente (6,7). La incidencia de candidemias se ha incrementado en las últimas décadas a nivel mundial(8,9). Entre el año 2000 y el 2005, por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia de candidemias se incrementó en un 52%. En el mundo se estima que hay 72.8 casos por millón de habitantes por año. La incidencia actual por cada 100 000 habitantes se estima que se encuentra entre 1 y 8 pacientes (8). La causa de esta tendencia radica en cambios en las prácticas clínicas como el uso de antibióticos de amplio espectro, uso prolongado de CVC y mejoría en las técnicas diagnósticas (10).

En Latinoamérica la epidemiología de esta fungemia no ha sido tan ampliamente estudiada como en el hemisferio norte. En un estudio realizado en Brasil (11) se reportó una incidencia global de 2.49 casos por cada 1 000 admisiones hospitalarias. En otro estudio más amplio se reportó una incidencia de 0.98 casos por cada 1 000 admisiones a nivel latinoamericano. Estos datos contrastan con los reportes de Estados Unidos y Europa, con incidencias de 0.28 a 0.96 y 0.20 a 0.38 por cada 1 000 admisiones, respectivamente (5). En Costa Rica se realizó un estudio retrospectivo de los casos de candidemia en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo del 2008 al 2010, en el cual se determinó que la prevalencia era de 1.91 casos por cada 10 000 egresos por año (12).

La candidemia se asocia a un incremento en la estancia hospitalaria y consecuentemente a un importante aumento en los costos (8,13). La mortalidad atribuible a la fungemia es variable dependiendo del estudio que se revise; en un estudio se describe que la mortalidad atribuible se encontraba entre un 15% y un 35% (8), mientras que en otro esta varió entre un 5% y 71% (14). Las tasas de mortalidad temprana (a los 7 días tras el diagnóstico) y tardía (a los 30 días posterior al diagnóstico) se reportan en un estudio con cifras de un 12.8% y 30.6%, respectivamente (15). La mortalidad temprana se ha asociado a factores relacionados con la terapéutica como el inicio tardío de antifúngicos o el empleo de un antifúngico inapropiado, así como la presencia de un

shock séptico o sepsis severa; la mortalidad tardía se ha atribuido principalmente a factores de la condición basal del paciente (8,15,16). En Costa Rica la mortalidad general por candidemia se ha descrito en un 59% y la mortalidad atribuible temprana y tardía se reportan en un 21% y 45%, en forma respectiva (12).

En general *C. albicans* es el germen que más frecuentemente causa candidemia a nivel mundial. Sin embargo en los últimos años se ha visto una tendencia hacia la reducción en los aislamientos de *C. albicans* y un incremento en los casos de otras especies de *Candida* (8,17,18). En Estados Unidos en tres estudios realizados en los años 1999, 2004 y 2012 la incidencia de candidemia por *C. albicans* fue de un 52%, 45% y 38%, respectivamente (19–21). En España la incidencia de candidemia por *C. albicans* pasó de un 51% a 45.4% en los años 2005 y 2013 (14,22). Se ha postulado como explicación a esta tendencia la presión selectiva ejercida por el empleo de fluconazol así como el uso de equinocandinas (23).

Con respecto a las otras especies de *Candida*, hay una variación en cuanto a la proporción de cada una, según el área geográfica que se analice. En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido se reportó una incidencia de candidemia por *C. albicans* de un 43%, seguida de *C. glabrata* (31%), *C. parapsilosis* (20%), *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. norvogensis* (estas 3 últimas en conjunto correspondieron a un 7%) (7). En otro estudio efectuado en Estados Unidos se documentó que la distribución por especie de las candidemias fue: *C. albicans* 38%, *C. glabrata* 29%, *C. parapsilosis* 17%, *C. tropicalis* 10%, *C. dubliniensis* 2%, *C. krusei* 1% y *C. lusitaniae* 1% (21). A nivel latinoamericano las especies que más causan candidemia son *C. albicans* (42%), *C. tropicalis* (21%), *C. parapsilosis* (19%) y *C. glabrata* (7%) (5). En Costa Rica la distribución de la frecuencia de las especies de *Candida* en el estudio del Hospital San Juan de Dios fue: *C. albicans* 36%, *C. parapsilosis* 21%, *C. tropicalis* 16%, *C. glabrata* 9%, *C. famata* 7%, *C. krusei* 4%, *C. haemulonii* 3% y *C. lusitaniae* 2% (12). La importancia del conocimiento de la incidencia de las distintas especies de *Candida* radica en la diferencia en cuanto a la susceptibilidad a los antifúngicos. Por ejemplo todas las cepas de *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata* son resistentes a fluconazol (24). La mortalidad varía también dependiendo de la especie de *Candida*. Los resultados tienden a ser peores para especies distintas de *C. albicans*, particularmente con *C. glabrata* y *C. tropicalis*, y en

menor medida para *C. krusei*, en tanto que la letalidad asociada a los casos causados por *C. parapsilosis* tiende a ser más baja (4,25).

La candidemia suele presentarse en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes críticamente enfermos (26) y es más frecuente en los extremos etarios (5,15). En el caso de los pacientes de la UCI los factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemia incluyen: cirugía abdominal reciente, presencia de CVC, lesión renal aguda, soporte renal y su duración, NP, uso de antibióticos de amplio espectro, pancreatitis, estancia prolongada en UCI, bacteriemia entérica, transfusión de glóbulos rojos empacados, uso de glucocorticoides, comorbilidades (índice de Charleston >6), alto puntaje en la escala APACHE II y colonización en las mucosas por *Candida* spp (colonización multifocal como factor de riesgo independiente) (6,27–29). En un estudio realizado en Grecia se determinó como factores de riesgo independientes para candidemia en pacientes de UCI el empleo de glucocorticoides, la presencia de candiduria y la presencia de catéter venoso central (30). Además se han descrito como factores de riesgo para candidemia por especies distintas de *C. albicans* en UCI la exposición previa a fluconazol, cirugía abdominal previa y presencia de CVC (28,31).

Entre los pacientes inmunocomprometidos los que se encuentran en mayor riesgo de presentar la fungemia son los que presentan malignidad hematológica, receptores de trasplante de órganos sólidos, receptores de trasplante de médula ósea, pacientes neutropénicos, presencia de CVC y quienes reciben agentes quimioterapéuticos que causan daño extenso a la mucosa gastrointestinal (2,5,26,32). También se han descrito factores de riesgo para candidemia por especies distintas a *C. albicans* en inmunocomprometidos. La profilaxis con fluconazol es un factor de riesgo para candidemia por *C. glabrata* y *C. krusei*, mientras que la presencia de CVC es factor de riesgo para candidemia por *C. parapsilosis* (32) dada su capacidad para adherirse a dispositivos médicos y la propensión a colonizar la piel (33). Asimismo la *C. parapsilosis* se ha asociado con el uso de NP (25,34,35).

Existen otros factores vinculados con distintas especie de *Candida*. *C. glabrata* es más frecuentemente aislada en adultos mayores, pacientes con cáncer, pacientes con VIH y en pacientes que recibieron tratamiento con piperacilina o vancomicina. *C. tropicalis* se aísla

frecuentemente en pacientes con malignidad hematológica, sobre todo en el contexto de pacientes que presentan mucositis y neutropenia. Las infecciones por *C. krusei* son bastante infrecuentes y se presentan fundamentalmente en pacientes con neoplasia hematológica y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con exposición previa al fluconazol (26,36).

### **Patogénesis**

La colonización por *Candida* spp juega un papel muy importante en el desarrollo de candidemia constituyendo un prerrequisito fundamental para la infección (6,29). La presión selectiva ejercida por la terapia antibacteriana prolongada produce un sobrecrecimiento de las especies de *Candida* en mucosas y piel. La disrupción de las barreras fisiológicas a nivel cutáneo y de mucosas (tracto gastrointestinal o infrecuentemente vías urinarias) como en los casos de CVC, cirugía gastrointestinal y empleo de agentes citotóxicos, asociado además en algunos casos a un compromiso de los mecanismos inmunológicos (por ejemplo pacientes neutropénicos), da a lugar a la invasión de *Candida* spp al torrente sanguíneo (6,10,37–39). En algunos casos tras el desarrollo de la candidemia, el hongo puede diseminarse y producir infecciones metastásicas en corazón, hueso, ojos, sistema nervioso central, pulmón, hígado, bazo y riñones (29,39,40).

En la gran mayoría de los casos la *Candida* spp procede de alguna fuente endógena, sin embargo se han reportado múltiples episodios de transmisión nosocomial exógena y hasta un tercio de las candidemias se han atribuido a esta forma de transmisión (26,37,41). En el caso de pacientes de la UCI hasta un 80% de los casos de candidemia procede o está vinculado con un acceso venoso vascular, mientras que en el caso de pacientes inmunocomprometidos el origen de *Candida* spp es principalmente la translocación del tracto gastrointestinal (6,26,42).

Algunas especies de *Candida* tienen la capacidad de producir un biofilm, una estructura constituida por colonias del germen rodeada por matriz extracelular adherida a la superficie adyacente en un medio biótico o abiótico. En pacientes con CVC una vez que la *Candida* spp ha ingresado al torrente sanguíneo procedente de la piel o mucosas, ocurre la colonización del CVC seguida de la formación del biofilm; en forma subsecuente el hongo es liberado desde el biofilm causando una candidemia persistente (39,43). Sin embargo entre las especies de *Candida* existen



diferencias en las propiedades biológicas del biofilm así como en la capacidad de producción del mismo (26,43). Por ejemplo se ha descrito que *C. parapsilosis* tiene una capacidad importante para la generación de biofilm, lo cual la constituye como un germen altamente asociado a candidemia por CVC (26). Además la susceptibilidad a los antifúngicos y a la respuesta inmune se ven disminuidas por la presencia del biofilm (44,45).

A pesar de que hasta un 50% a 80% de los pacientes que ingresan a una UCI llegan a estar colonizados por *Candida* spp (29,46), solo una minoría llega a presentar una fungemia por este germen, aun cuando estos mismos pacientes tienen factores de riesgo similares (29,39). Esto ha llevado a la conclusión de que es muy probable que exista alguna variación genética que confiere una mayor susceptibilidad a las candidemias (39). Se ha descrito una mayor predisposición al desarrollo de candidemia en pacientes con polimorfismos de un solo nucleótido en la vía del TLR 1–interferón- $\gamma$  (47). Una mutación homocigota para el gen de CARD9, elemento de la vía de la Dectina 1, la cual a su vez corresponde a uno de los receptores de reconocimiento de patógenos perteneciente al grupo de los receptores de tipo lectina C y que media la respuesta inmune frente a *Candida* spp mediante el reconocimiento de  $\beta$ -glucano, se ha asociado a un incremento en la susceptibilidad a infecciones invasivas, incluyendo infecciones del torrente sanguíneo por este hongo (48). Los pacientes con un incremento en los niveles de la IL-10 antiinflamatoria o con una disminución en los niveles de la citoquina proinflamatoria IL-12Rb se han asociado con candidemia persistente y progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento antifúngico (49). En un estudio en el que se analizaron 118 989 polimorfismos de un solo nucleótido de 217 casos de candidemia, se determinó que los genes CD58, TAGAP y LCE4A-Clorf68 se asocian con mayor riesgo de presentar candidemia; los pacientes portadores de dos o más alelos en estos loci tiene un riesgo 19,4 veces mayor de presentar una candidemia. Además el polimorfismo detectado en CD58 se asocia con candidemia persistente a pesar de un adecuado tratamiento y el detectado en el gen TAGAP tiene vínculo con el desarrollo de enfermedad invasiva por *Candida* spp (50). Otros genes con polimorfismos asociados a mayor susceptibilidad para candidemia con TLR2 y TLR4 (48). Se ha sugerido que la identificación de estos polimorfismos de susceptibilidad mediante pruebas de tamizaje en pacientes con riesgo de candidemia podría ayudar a identificar pacientes que se pueden beneficiar de tratamiento antifúngico profiláctico o inmunoterapia adyuvante (51).

## Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la candidemia es inespecífica, variando desde un cuadro febril, sepsis y hasta casos de shock séptico y falla orgánica múltiple. *Candida* spp es la principal causa de origen fúngico de sepsis severa y shock séptico con rangos que van de un 8% al 30% y de un 23% al 38%, respectivamente (52,53). Cuando se complica con shock séptico la mortalidad por candidemia puede llegar a ser de un 54% hasta 76% (53,54).

La diseminación hematológica de *Candida* spp puede dar lugar a lesiones en múltiples órganos particularmente riñón, cerebro, corazón, hueso, ojos, hígado y bazo (2,29,39). Las lesiones se caracterizan por la presencia de múltiples microabscesos constituidos por una mezcla entre una reacción supurativa y granulomatosa. También pueden presentarse macroabscesos superiores a 1 cm, principalmente en hígado y bazo (2).

## Diagnóstico

La detección de *Candida* spp con hemocultivos es el mejor método disponible para la detección de la fungemia, no obstante el tiempo necesario para la obtención del resultado es prolongado, y esto tiene repercusiones en la morbilidad de los pacientes (55,56). La sensibilidad del estudio es variable (50-70%) y va a depender del sistema de hemocultivo, del volumen de sangre, número de cultivos tomados, el tiempo hasta la detección del germen, así como el tamaño del inóculo y tipo de medio de cultivo empleado (10,55). En pacientes con candidiasis invasiva los hemocultivos resultan ser positivos en no más de la mitad de los pacientes lo cual dificulta el diagnóstico de enfermedad diseminada (57). Recientemente se publicó un estudio en el que se comparó el tiempo de detección de *Candida* spp entre hemocultivos tomados en sangre arterial, sangre venosa periférica y sangre venosa de CVC. Los resultados obtenidos indicaron una reducción significativa en el tiempo de detección de candidemia en los hemocultivos de sangre arterial, respecto a los hemocultivos de sangre venosa periférica (25.35 h vs 37.52 h;  $p=0.013$ ) y no hubo diferencia significativa entre hemocultivos de origen arterial y los tomados de CVC (58). Otro elemento de importancia del tiempo de detección se evidenció en un estudio en el cual se determinó que esta variable de *Candida* spp en hemocultivo es más corto para aquellos casos en los que el origen de la candidemia es un CVC en comparación con los casos cuyo origen es

otro (17.3 h vs 38.2;  $p < 0.001$ ). En este estudio se concluyó que el tiempo de detección de *Candida* spp es un marcador sensible pero inespecífico para las fungemias asociadas a CVC (59). Además el tiempo de detección de *Candida* spp va a depender de la especie aislada (55). Así por ejemplo el tiempo de detección para *C. albicans* es de  $35.3 \pm 18.1$  h, mientras que para *C. glabrata* es de  $80.0 \pm 22.4$  h (60).

En relación con el tipo de frasco de hemocultivo se ha demostrado que hay una tasa de detección similar entre frascos aerobios y micológicos, mientras que la tasa de detección es inferior con medios de cultivo anaerobios (61). Por ello se recomienda actualmente el empleo de medios de cultivo convencionales y si se dispone de ellos, el empleo de medios de cultivo micológicos (62).

Para la detección de candidemias también se han implementado métodos serológicos, cuyo valor diagnóstico es aún controversial. Entre los estudios mencionados se encuentran detección de  $\beta$ -D-glucano, detección de manano y anticuerpos antimanano (2,55). El  $\beta$ -D-glucano es uno de los principales componentes de la pared celular de casi todos los hongos con excepción de los Zygomycetes y las especies de *Cryptococcus*<sup>47</sup>. Tiene una sensibilidad de un 57% a 100% (promedio 89%) y una especificidad de un 44% a 92% (promedio 86%) (57). Sin embargo la detección de  $\beta$ -D-glucano es proclive a dar resultados falsos positivos por lo cual la mayor utilidad clínica radica en el alto valor predictivo negativo que posee (55). La repetición de la prueba con resultados negativos se puede utilizar para descartar candidemia y el seguimiento de la prueba durante el tratamiento con reducción de sus niveles se asocia a tratamiento exitoso (55,63). El manano es uno de los elementos más importantes de la pared celular de *C. albicans*, constituyendo un 7% del peso seco de la pared celular y es uno de los principales antígenos de *Candida* spp (64). La sensibilidad y especificidad del manano es de un 58% y 93%, respectivamente y al combinarse el manano con anticuerpos antimanano la sensibilidad y especificidad es de un 83% y 86% (65). Sin embargo los estudios que apoyan la utilización del manano y anticuerpos antimanano no han sido muy convincentes, puesto que en muchas series se reporta una alta tasa de falsos negativos para ambos; se ha postulado que los resultados falsos negativos de los anticuerpos probablemente están relacionados al inmunocompromiso de los pacientes (2,57).

Otro método de detección de candidemia es la PCR, el cual es más rápido y preciso que el hemocultivo para la identificación de especies de *Candida* spp en sangre (55). Tiene una sensibilidad de un 82% a 98% y una especificidad de un 87% a 98% (39). En un metaanálisis se encontraron resultados positivos por PCR en un 85% de los pacientes con fungemia confirmada o posible, en comparación con un 38% de hemocultivos positivos por *Candida* spp (66). En otro estudio se determinó que el empleo de PCR para detección de candidemia en pacientes con sepsis redujo el tiempo de inicio de tratamiento antifúngico en comparación con el grupo de pacientes con candidemia detectado por hemocultivo (31 h vs 67.5 h, respectivamente;  $p < 0.01$ ) (67). A pesar de lo anterior aún no se cuenta con una estandarización para este método diagnóstico (55). Además tiene la limitación de que no permite valorar el perfil de sensibilidad a antifúngicos (39).

T2candida es un nuevo método diagnóstico de candidemia descrito en los últimos 2 años. Consiste en un método automatizado de detección que utiliza la resonancia magnética en T2 con una muestra de sangre, obteniéndose un resultado en 3 horas ya sea positivo o negativo para las especies *C. albicans/C. tropicalis*, *C. glabrata/C. krusei* y *C. parapsilosis*, con una sensibilidad y especificidad de un 100% y 97.8% (68). Este es un método de reciente aparición por lo cual no hay lineamientos establecidos para su uso.

### **Identificación de pacientes con alto riesgo de candidemia**

A pesar de que es bien sabido que el tratamiento de la candidemia se inicia tardíamente en la mayoría de los casos, aún no se ha podido definir con exactitud las poblaciones que ameritan profilaxis o tratamiento empírico (69,70). La estratificación de los pacientes con riesgo de candidemia de acuerdo con índices de colonización y puntajes según factores de riesgo puede servir como guía para la implementación de medidas terapéuticas (62,69). Se han desarrollado varios estudios clínicos con el objetivo de diseñar puntajes que permitan la identificación de pacientes con mayor riesgo. La principal limitación de ellos es que no son aplicables a todas las poblaciones en potencial riesgo de candidemia pues fueron diseñados a partir de grupos de pacientes de UCI. A continuación se describirán los tres más destacados.

### Índice colonización de *Candida* spp

En un estudio prospectivo realizado en UCI quirúrgicas y neonatales en donde se analizaron 29 pacientes y se estableció la estrecha relación existente entre la colonización por *Candida* spp y el riesgo de infección. Lo anterior se hizo mediante la determinación del índice de colonización por *Candida* spp definido como la razón del número de sitios corporales diferentes colonizados con cepas idénticas entre el número total de sitios corporales examinados; y el índice de colonización corregido, definido como la relación de sitios colonizados profusamente ( $\geq 10^5$  UFC/mL) entre todos los sitios colonizados, y multiplicado por el índice de colonización. Un índice de colonización  $\geq 0.5$  presentaba una especificidad de un 69%, un valor predictivo positivo de un 66% y un valor predictivo negativo de un 100% para la predicción de candidemia o candidiasis invasiva. En el caso del índice de colonización corregido  $\geq 0.4$ , ambos valores predictivos fueron de un 100% (71).

### Candida Score

Este puntaje se basa en un estudio cuyo objetivo era definir cuándo iniciar tratamiento antifúngico temprano en pacientes de UCI no neutropénicos con sospecha de infección sistémica por *Candida* spp. Con base en los resultados del estudio se le asigna 1 punto por NP, 1 punto por cirugía al ingreso a UCI, 1 punto por colonización multifocal por *Candida* spp y 2 puntos por sepsis severa. Un puntaje  $> 2.5$  selecciona en forma precisa a los pacientes que se beneficiarían de tratamiento profiláctico antifúngico temprano (46). En un estudio se describió una incidencia de candidemia o candidiasis invasiva en pacientes de UCI no neutropénicos colonizados de un 13.8% cuando tenían un CS  $\geq 3$ , y de un 2.3% cuando el puntaje era  $< 3$ . Los pacientes con un puntaje  $> 3$  presentaron un riesgo de candidemia y candidiasis invasiva de un 11% y hubo un incremento del riesgo de un 30.3% en pacientes con puntaje  $> 3$  que además tenían cirugía abdominal (72).

### Score de Ostrosky-Zeichner

Desarrollado a partir de un estudio multicéntrico y retrospectivo con 2 890 pacientes donde se evaluó los factores asociados a un alto riesgo de infección por *Candida* spp en pacientes ingresados a UCI por 4 días o más. Los resultados demostraron una sensibilidad de un 34% y

especificidad de un 90% para candidiasis invasiva para los pacientes que cumplían los siguientes puntos: alguno de los siguientes: 1) cualquier antibiótico sistémico (en los días 1–3 a partir del ingreso a UCI), o 2) presencia de un CVC (días 1–3), y al menos 2 de los siguientes: NP (días 1–3), diálisis (días 1–3), cirugía mayor (días -7–0 (durante los 7 días previos al ingreso a UCI)), pancreatitis (días -7–0), uso de esteroides (días -7–3) o uso de otros agentes inmunosupresores (días -7–0) (73). Este puntaje presentaba la limitación de que era aplicable a menos de un 10% de la población ingresada a una UCI, por lo cual se hizo una adaptación del modelo a uno más inclusivo en el cual se tomaron en cuenta la presencia de ventilación mecánica por 2 o más días, CVC en los días 1 a 3 de admisión a UCI y antibióticos de amplio espectro por 1 o más días; esto permite la aplicación de la regla a un 18% de los pacientes con al menos 4 días de estancia en UCI. La modificación de criterios demostró una sensibilidad de un 50% y una especificidad de un 83% para candidemia y candidiasis invasiva (74).

## **Tratamiento**

El manejo de los pacientes con candidemia o pacientes bajo sospecha de esta implica la toma de las medidas necesarias para establecer un diagnóstico y tratamiento tempranos basados en la identificación de individuos con alto riesgo de adquirir la infección (29,69,70). En un estudio de 224 pacientes con shock séptico secundario a candidemia se determinó que el retraso en la administración de antifúngicos apropiados y el control inadecuado del foco de la fungemia se asociaron a una mayor mortalidad; asimismo se demostró que por cada hora de retraso en el inicio de tratamiento efectivo durante las primeras 6 horas del shock, la sobrevida se redujo en un 7.6% (75). Otro de los elementos de gran trascendencia en el manejo de estos pacientes radica en el control del foco infeccioso y el tipo de agente antifúngico utilizado. Una revisión de siete estudios clínicos aleatorizados determinó que dos factores asociados a una reducción en la mortalidad en pacientes con candidemia son el retiro del CVC y el tratamiento antifúngico con equinocandinas (76). Este último detalle daría a lugar a una posible modificación en la estrategia terapéutica de los pacientes con candidemia respecto a la plateada por las guías internacionales (guías de Estados Unidos y europeas) en las cuales las equinocandinas se recomiendan como primera opción terapéutica para pacientes críticamente enfermos o con exposición previa a azoles (69,70).

Por otra parte, tanto las guías de Estados Unidos como las europeas establecen que el manejo de la candidemia va a depender fundamentalmente de la presencia o ausencia de neutropenia. De igual manera la presencia o ausencia de neutropenia determinan las recomendaciones en cuanto a profilaxis antifúngica.

### Profilaxis

El empleo de tratamiento profiláctico para aquellos grupos de pacientes con alto riesgo de candidemia ha sido una estrategia estudiada aunque no a la profundidad deseada, con la excepción de ciertos grupos de pacientes como receptores de trasplante de hígado (77). Dada la alta mortalidad que se asocia al desarrollo de candidemia, el uso de tratamientos profilácticos es una estrategia atractiva, sin embargo existe gran dificultad para poder definir cuáles pacientes serían los beneficiados y evitar la presión selectiva que conduciría a la emergencia de resistencia (39).

#### *Pacientes no neutropénicos*

En relación con el esquema antifúngico se recomienda la profilaxis con fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg) para pacientes de UCI de alto riesgo (riesgo >10%) de candidiasis invasiva y candidemia (2,69). Se considera que los pacientes deben mantenerse con profilaxis mientras se mantengan los factores de riesgo. La profilaxis antifúngica produce una reducción del riesgo de candidiasis invasiva de un 50% a 80%, así como una tendencia hacia la reducción de la mortalidad (5).

Para el caso de receptores de trasplante de órgano sólido se recomienda la profilaxis con fluconazol 200-400 mg/día o anfotericina B liposomal (1-2 mg/kg/día) por 7 a 14 días, en el posoperatorio de trasplante de hígado, páncreas o intestino delgado (69).

#### *Pacientes neutropénicos*

Para pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia se recomienda fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg), posaconazol 200 mg 3 veces al día o caspofungina 50 mg/día durante la fase inducción y durante el periodo de la neutropenia. El itraconazol 200 mg/día es otra alternativa

efectiva, sin embargo tiende a ser peor tolerada. En el caso de receptores de células madre hematopoyéticas se recomienda fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg), posaconazol 200 mg 3 veces al día o micafungina 50 mg/día durante el periodo de riesgo de neutropenia, hasta la consolidación del injerto, hasta el día 100 o hasta que se retire el tratamiento inmunosupresor (2,69).

### Tratamiento empírico

#### *Pacientes no neutropénicos*

Los criterios para el inicio del tratamiento antifúngico en este grupo de pacientes no se encuentran totalmente definidos. Sin embargo, el inicio temprano de antifúngicos fundamentado en factores de riesgo, síntomas y/o biomarcadores se asocia con una reducción en la mortalidad en pacientes con candidemia (16). Se ha recomendado que para pacientes críticamente enfermos con factores de riesgo de candidiasis invasiva, considerando además marcadores serológicos y sin otra causa de fiebre, la administración de fluconazol 800 mg (12 mg/kg) como dosis de carga, y luego 400 mg/día, caspofungina 70 mg de dosis de carga y luego 50 mg/día, anidulafungina 200 mg de dosis de carga y luego 100 mg/día o micafungina 100 mg/día. Para pacientes con cuadros severos o moderadamente severos, exposición reciente a azoles o pacientes con alto riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei* se prefiere la administración de equinocandinas. Si no hay tolerancia o disponibilidad de los antifúngicos mencionados se puede administrar anfotericina B desoxicolato 0,5-1 mg/kg/día o anfoterina B liposomal 3-5 mg/kg/día. En pacientes no críticos colonizados por especies de *Candida* sensibles al fluconazol y sin exposición previa a azoles el tratamiento empírico que debe considerarse es fluconazol (2,69). No hay una recomendación específica en cuanto a la duración del tratamiento empírico (5).

Como ya se mencionó previamente hay evidencia que demuestra un mayor eficacia y beneficio en mortalidad de los pacientes con candidemia cuando se utilizan equinocandinas con respecto a los azoles (76,78). Por ello se ha planteado la recomendación de administrar como tratamiento empírico las equinocandinas en todos los contextos clínicos donde se va a iniciar tratamiento frente a una posible candidemia, y reservar los azoles para la deescalación de antifúngicos en pacientes estables con una cepa susceptible (29). Se debe tener en cuenta, además, que en ciertas condiciones clínicas como meningitis, endoftalmitis y candidiasis del tracto



urinario, se prefiere el tratamiento con azoles por las limitaciones que ofrece la farmacocinética de las equinocandinas (39).

#### *Pacientes neutropénicos*

En pacientes neutropénicos que persisten con fiebre a pesar del tratamiento antibacteriano de amplio espectro se debe iniciar tratamiento antifúngico contra levaduras y mohos (5). Con este fin se recomienda anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día, caspofungina 70 mg de dosis de carga y luego 50 mg/día o voriconazol 6 mg/kg 2 veces al día por 2 días y luego 3 mg/kg 2 veces al día. Se pueden considerar el fluconazol (800 mg (12 mg/kg) de carga y 400 mg/día (6 mg/kg/día)) o itraconazol (200 mg (3 mg/kg) 2 veces al día) como agentes alternativos. La anfotericina B desoxicolato es un agente efectivo, sin embargo su toxicidad potencial es mayor que la de la anfotericina B liposomal (2,69). Los azoles no deben emplearse en caso de exposición reciente a ellos (5). No hay una recomendación en cuanto a la duración del tratamiento empírico en este grupo de pacientes.

#### Tratamiento en pacientes con candidemia confirmada

##### *Pacientes no neutropénicos*

El inicio temprano de antifúngicos tiene impacto en la mortalidad de los pacientes con candidemia, por lo que en caso de que no se haya iniciado algún antifúngico y se confirme la candidemia, se debe administrar tratamiento lo más rápido posible (5,69,70). Aún en casos en los que se detecte candidemia y el paciente se encuentre asintomático se debe iniciar tratamiento antifúngico (70). La recomendación como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes no neutropénicos hemodinámicamente estables, sin compromiso del sistema nervioso central y sin exposición previa a azoles es fluconazol (800 mg (12 mg/kg) de carga y 400 mg/día (6 mg/kg/día)). En caso de que no se cumpla lo descrito se recomienda el uso de una equinocandina (caspofungina 70 mg de dosis de carga y 50 mg/día; micafungina 100 mg/día; anidalfungina 200 mg de dosis de carga y 100 mg/día). Se puede realizar cambio de cobertura de equinocandina a fluconazol en el paciente que se aisló alguna especie sensible a fluconazol y si este paciente se encuentra estable (2,69).

Cuando la especie aislada es *C. glabrata* el tratamiento de elección es una equinocandina y no se recomienda emplear fluconazol o voriconazol sin confirmación previa de la sensibilidad. Si estos pacientes habían recibido inicialmente fluconazol o voriconazol y presentan mejoría clínica y al seguimiento presentan hemocultivos negativos, se recomienda continuar el tratamiento inicial hasta completar el esquema (2,69).

En caso de fungemia por *C. parapsilosis* el tratamiento recomendado es fluconazol, sin embargo si el paciente había recibido inicialmente una equinocandina y presenta mejoría clínica con negativización de los hemocultivos, se considera razonable mantener la equinocandina (2,69). Para las candidemia por *C. lusitanae* se recomienda el empleo de fluconazol o equinocandinas debido a la resistencia observada in vitro contra anfotericina B (69).

La anfotericina B desoxicolato (0,5-1 mg/kg/día) o anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg/día) son alternativas a los antifúngicos anteriores en casos de que no haya disponibilidad de ellos, de intolerancia o cuando la infección sea refractaria a otros fármacos antifúngicos. Para pacientes clínicamente estables que han recibido anfotericina B (desoxicolato o liposomal), si se aísla una especie sensible a fluconazol, se recomienda la transición a este último antifúngico (2,69).

El voriconazol 400 mg (6 mg/kg) 2 veces al día por 2 días, seguido de 200 mg (3 mg/kg) 2 veces al día es efectivo para candidemia y se recomienda como descalonamiento hacia la vía oral para casos selectos de candidemia por *C. krusei* o cepas de *C. glabrata* sensibles a voriconazol (2,69).

Para aquellos casos en los cuales se administró una equinocandina, la transición hacia azoles parenterales u orales debe fundamentarse sobre todo en la estabilización clínica del paciente (39). En un estudio de fase 4 se evaluó una estrategia de deescalonamiento temprano de anidalfungina parenteral hacia fluconazol o voriconazol oral, tomando en consideración la susceptibilidad a azoles y estabilización clínica del paciente. Los resultados de los pacientes tratados con anidalfungina por 5 días seguido de tratamiento oral con algún azol fueron similares en eficacia y supervivencia, respecto al grupo tratado con al menos 10 días de tratamiento parenteral con anidalfungina (79). Sin embargo se debe tener en cuenta que este estudio no se diseñó con el objetivo de hacer una comparación, y que los pacientes transferidos a un régimen

oral se encontraban en una condición clínica menos grave. Por tanto no se puede hacer una recomendación en cuanto a una estrategia terapéutica de deescalamiento temprano hacia un azol oral.

La duración del tratamiento de candidemia sin evidencia de complicaciones metastásicas o endocarditis es de 2 semanas después de que se documenta el primer hemocultivo negativo y de la resolución de signos y síntomas atribuibles a la candidemia (2,5,69). Para los casos de pacientes no neutropénicos con candidemia asociada a un CVC se recomienda el retiro de este en forma temprana dado que esto se asocia con una menor duración de la candidemia, así como una menor mortalidad (69,70). En caso de que no se pueda remover el CVC se recomienda la administración de una equinocandina o anfotericina B (liposomal o desoxicolato) (70).

Para el seguimiento de los pacientes se recomienda la realización de hemocultivos diarios hasta la negativización de estos(70).

En un estudio se determinó que hasta un 8,3% de los pacientes con candidemia presentaban una endocarditis asociada, por lo cual se recomienda actualmente la realización de ecocardiograma transesofágico como parte de estudios de detección de compromiso orgánico (70). En otro estudio se evidenció que hasta un 16% de los pacientes con candidemia presentaban candidiasis ocular, por lo que también se recomienda la realización de fondo de ojo en la primera semana del diagnóstico de candidemia (69,70).

En caso de candidemia persistente después de 5 días de tratamiento se deben realizar estudios de imagen abdominal, ultrasonido Doppler vascular (para descartar tromboflebitis asociada a CVC) y repetir la evaluación oftalmológica y el ecocardiograma transesofágico en caso de que ya se hayan efectuado (5), con el objetivo de identificar siembras hematógenas y/o colecciones por *Candida* spp responsables de persistencia del proceso infeccioso hematógeno y determinar si es necesario realizar un cambio en la estrategia terapéutica.

#### *Pacientes neutropénicos*

El grado de evidencia para las recomendaciones terapéuticas en pacientes neutropénicos es menor que en no neutropénicos (5). La recomendación para los pacientes neutropénicos con

candidemia consiste en la administración de una equinocandina (caspofungina 70 mg de dosis de carga y 50 mg/día; micafungina 100 mg/día; anidalfungina 200 mg de dosis de carga y 100 mg/día) o anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg/día). Si se trata de pacientes que se encuentran en una condición clínica más estable y si no han estado expuestos a azoles se considera que el fluconazol (800 mg (12 mg/kg) de carga y 400 mg/día (6 mg/kg/día)) es una opción razonable, aunque si se quiere una cobertura más amplia que incluya mohos se puede utilizar voriconazol (400 mg (6 mg/kg) 2 veces al día por 2 días seguido de 200 mg (3 mg/kg) 2 veces al día (2,69).

Para candidemias por *C. glabrata* se prefiere el inicio de una equinocandina, aunque la anfotericina B liposomal también es una alternativa efectiva, pero con mayor riesgo de toxicidad. Si el paciente en estos casos se encontraba recibiendo fluconazol o voriconazol y con este tratamiento presenta mejoría clínica con negativización de los hemocultivos en el seguimiento, se considera razonable completar el tratamiento con azoles (2,69).

Para fungemias en pacientes neutropénicos por *C. parapsilosis* el tratamiento inicial que se prefiere es fluconazol o anfotericina B liposomal. En caso de que se haya iniciado previamente tratamiento con una equinocandina y si el paciente evoluciona adecuadamente y los hemocultivos de seguimiento son negativos es razonable mantener y completar el esquema con la equinocandina. Si la candidemia es causada por *C. krusei* el tratamiento recomendado es una equinocandina, anfotericina B liposomal o voriconazol (2,69).

De igual manera que en pacientes no neutropénicos, la duración del tratamiento en pacientes sin evidencia complicaciones metastásicas o endocarditis es de 2 semanas desde el primer hemocultivo negativo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia (2,69).

En relación con las candidemias asociadas a CVC en pacientes neutropénicos ha existido controversia sobre el retiro del catéter, por cuanto la distinción entre tracto gastrointestinal o CVC como foco de origen puede ser difícil en estos pacientes. En un estudio se demostró que mantener el CVC es un factor independiente de resultados adversos asociándose a mayor mortalidad<sup>2,54</sup>. En otro estudio se demostró que el retiro del CVC asociado al tratamiento con equinocandinas se asociaba a menor mortalidad (76). Actualmente se recomienda el retiro del CVC en la medida de

lo posible (2) y en caso de que sea necesario mantenerlo se recomienda utilizar como tratamiento una equinocandina o anfotericina liposomal (69).

El seguimiento con hemocultivos en pacientes neutropénicos debe ser el mismo que en no neutropénicos. Los estudios complementarios como fondo de ojo y ecocardiograma transesofágico también están recomendados. Si el paciente persiste febril después de 7 días de tratamiento se recomienda realizar una nueva exploración oftalmológica y realizar estudios de imagen abdominal (tomografía y ecografía) con el objetivo de descartar candidiasis crónica diseminada (5).

### **Pronóstico**

La mortalidad de los pacientes con candidemia tratada se ha reportado entre un 30% y 44% (22,76). Como se mencionó previamente el inicio tardío de los antifúngicos es uno de los factores de mayor impacto en la mortalidad. En un estudio se describió el incremento en la mortalidad por retraso en el inicio del tratamiento de la siguiente manera: día 0: 15%; día 1: 24%; día 2: 37% y día 3: 41% (16). El shock séptico tiene implicaciones peores pues aumenta la mortalidad hasta en un 87% (54). En varios estudios se han observado factores que en forma independiente se asocian a un incremento en la mortalidad, entre ellos: alto puntaje en escala APACHE II, dosis inadecuada de fluconazol, retención de CVC, mayor edad, tratamiento inmunosupresor (incluyendo glucocorticoides) e infección por *C. tropicalis* (22,76,81,82). Por otra parte las infecciones por *C. parapsilosis* se han asociado a menor mortalidad en comparación con otras especies de *Candida* (76). En pacientes de UCI con candidemia los factores asociados a mayor mortalidad incluyen dosis inadecuadas de fluconazol, diabetes mellitus, ventilación mecánica, inmunosupresión y fiebre (82,83). Finalmente en el caso de pacientes neutropénicos un elemento que tiene gran importancia en el pronóstico es la recuperación de los neutrófilos durante el tratamiento (69).

## MATERIALES Y MÉTODOS

---

### Diseño y población de estudio

Este es un estudio prospectivo, transversal y observacional en el cual se incluyeron pacientes hospitalizados en el HRACG con al menos un hemocultivo positivo por *Candida spp* en el periodo comprendido entre el 1º de febrero del 2015 y hasta el 30 de setiembre del mismo año. La población en estudio incluye pacientes con edades superiores a 1 mes de edad con el fin de excluir a los pacientes de la Unidad de Neonatología. No se estableció ningún otro criterio de exclusión. Tras la aprobación del protocolo de la investigación por el Comité Local de Bioética e Investigación del HRACG (DM-0462-01-2015), se procedió a realizar la búsqueda de los reportes de hemocultivo positivo por *Candida spp* brindados por el Laboratorio de Microbiología de este mismo centro hospitalario. Seguidamente se llevó a cabo la recolección de la información mediante la Hoja de Recolección de Datos a partir del expediente clínico de cada paciente. En ningún caso se solicitó estudios y/o información adicionales a los consignados en el expediente. Tras la inclusión de los pacientes en el estudio se les realizó seguimiento diario hasta completar las variables consignadas en la Hoja de Recolección de Datos al momento de la defunción o egreso.

### Análisis estadístico

La información obtenida en la Hoja de Recolección de Datos se trasladó a una base de datos en el programa Microsoft Excel con el cual se elaboraron también cuadros y gráficos. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS 21.0; para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar), mientras que para variables cualitativas se emplearon distribuciones de frecuencia absolutas y relativas. Para la comparación de promedios (velocidad de crecimiento) se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. En el caso de análisis de sobrevida se emplearon estimaciones de sobrevida de Kaplan-Meier y para la comparación de las curvas de sobrevida la prueba de Log Rank. Se definió un nivel de significancia estadística de 0.05.

## Definiciones

### 1. Clasificación de la candidemia:

- 1.1. Adquirida en la comunidad: paciente cuyo hemocultivo con resultado positivo por alguna especie de Candida fue tomado antes de cumplir 48 horas de hospitalización.
- 1.2. Adquirida en el hospital: paciente cuyo hemocultivo con resultado positivo por alguna especie de Candida fue tomado después de cumplir 48 horas de hospitalización.
- 1.3. Relacionada con servicios de salud: paciente cuyo hemocultivo con resultado positivo por alguna especie de Candida fue tomado antes de cumplir 48 horas de hospitalización pero que previo al ingreso cumplía alguno de los siguientes criterios: a) haber recibido tratamiento intravenoso, curación de heridas y/o atención médica especializada ambulatoria durante los 30 días previos al inicio de la infección; b) haber asistido a un hospital o haber recibido hemodiálisis y/o quimioterapia intravenosa en los 30 días previos al inicio de la infección; c) hospitalización durante 2 días o más durante los 90 días previos al inicio de la infección; d) residencia en centros de cuidado crónico como hogares de ancianos.

### 2. Manifestaciones clínicas al momento de la candidemia

- 2.1. Sepsis: paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sospecha de infección.
- 2.2. Sepsis severa: paciente que presenta sepsis más disfunción orgánica.
- 2.3. Shock séptico: paciente que presenta sepsis más hipotensión que persiste a pesar de una adecuada reanimación con fluidos.
- 2.4. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo: paciente con insuficiencia respiratoria aguda que cumple con los siguientes criterios: a) inicio agudo (en la primera semana tras inicio del evento clínico desencadenante (en este caso la candidemia) o inicio o deterioro de síntomas respiratorios); b) índice respiratorio menor o igual a 300; c) hallazgos radiológicos pulmonares caracterizados por opacidades bilaterales; d) insuficiencia respiratoria no explicada por falla cardíaca y/o sobrecarga de volumen.
- 2.5. Lesión renal aguda: paciente que presenta un incremento de 0.3 mg/dL o más en la creatinina sérica en 48 horas, o un incremento mayor o igual a 1.5 veces el valor basal

de su creatinina sérica ocurrido en los últimos 7 días y/o una diuresis inferior a 0.5 cc/kg/h por 6 o más horas.

- 2.6. Coagulación intravascular diseminada (CID): definido con el cálculo del siguiente puntaje: a) presencia de una condición clínica asociada al desarrollo de CID (en este caso sepsis); sí: 2 puntos; no: 0 puntos; b) pruebas de coagulación: plaquetas: > 100000/ $\mu$ L: 0 puntos; < 100000/ $\mu$ L: 1 punto; < 50000/ $\mu$ L: 2 puntos; dímero D o productos de degradación de fibrina: sin elevación: 0 puntos; elevación menor a 5 veces el límite superior normal: 2 puntos; elevación mayor a 5 veces el límite superior normal: 3 puntos; prolongación del tiempo protrombina: < 3 segundos: 0 puntos; 3 a 6 segundos: 1 punto; > 6 segundos: 2 puntos; fibrinógeno: > 100 mg/dL: 0 puntos; < 100 mg/dL: 1 punto. Paciente cumple con criterios de CID si tiene un puntaje mayor a 5.
- 2.7. Púrpura trombótica trombocitopénica: paciente con anemia hemolítica microangiopática más trombocitopenia no atribuibles a otra microangiopatía trombótica.

### 3. Comorbilidades

- 3.1. Inmunosupresión con glucocorticoides: paciente que ha recibido prednisona a una dosis de 20 mg/día por 3 o más días o una dosis equivalente de algún otro glucocorticoide durante el último mes.
- 3.2. Inmunosupresión con quimioterapia: paciente con cualquier esquema de quimioterapia aplicado en el último mes.

### 4. Candida Score

- 4.1. Colonización por *Candida* spp: definida por el aislamiento de alguna especie de *Candida* en una muestra de aspirado orofaríngeo, aspirado traqueobronquial y/o orina (46,72).
- 4.2. Cirugía reciente: se refiere a la realización de una cirugía en los últimos 30 días.

El punto de corte para definir si existía asociación entre el Candida Score y el desarrollo de candidemia fue de 3 o más.

### 5. Perfil de sensibilidad al antifúngico

Se definió la sensibilidad a los antifúngicos para las especies de *Candida* según el reporte del hemocultivo con la prueba de sensibilidad incluida, brindado por el Laboratorio de Microbiología del HRACG.



## RESULTADOS

---

### Características sociodemográficas

Durante el periodo de estudio fueron reportadas un total de 22 candidemias, de las cuales 2 se excluyeron debido a que no fue posible tener acceso al expediente clínico. Asimismo 2 de los episodios de candidemia pertenecieron a un mismo paciente, con una diferencia entre hemocultivos de 23 días y con especies de *Candida* diferentes por lo cual se incluyeron como episodios distintos. La edad promedio de presentación fue de  $52.6 \pm 19.1$  años y un 25% de los casos se presentó en pacientes de 70 o más años (figura 1 y cuadro 1). En cuanto al género, la mitad de los casos ( $n=10$ ) se dio en hombres.

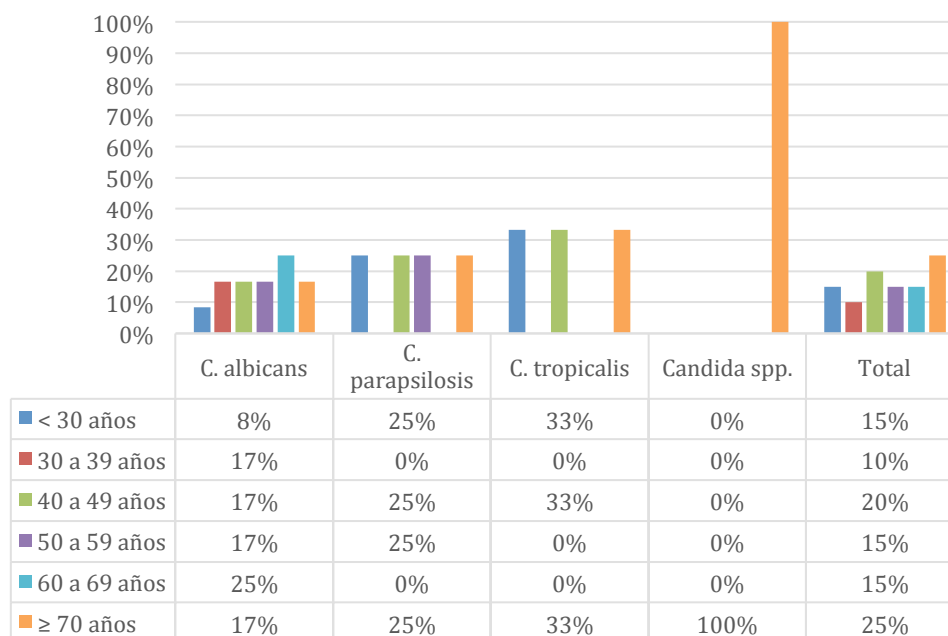
El servicio donde se ingresó a la mayoría de pacientes fue cirugía general, seguido de cirugía oncológica y hematología. Los servicios donde más se diagnosticaron las candidemias correspondieron a hematología (4 casos), cirugía general (3 casos), cirugía oncológica (3 casos) y UCI médica (3 casos) (figura 2). Ocho de los casos (40%) estuvieron hospitalizados en UCI en algún momento durante el internamiento previo a la candidemia, con una estancia promedio de  $16.5 \pm 22.4$  días. La estancia hospitalaria promedio previo al diagnóstico de candidemia para todos los pacientes fue de  $30.0 \pm 27.9$  días.

### Características clínicas

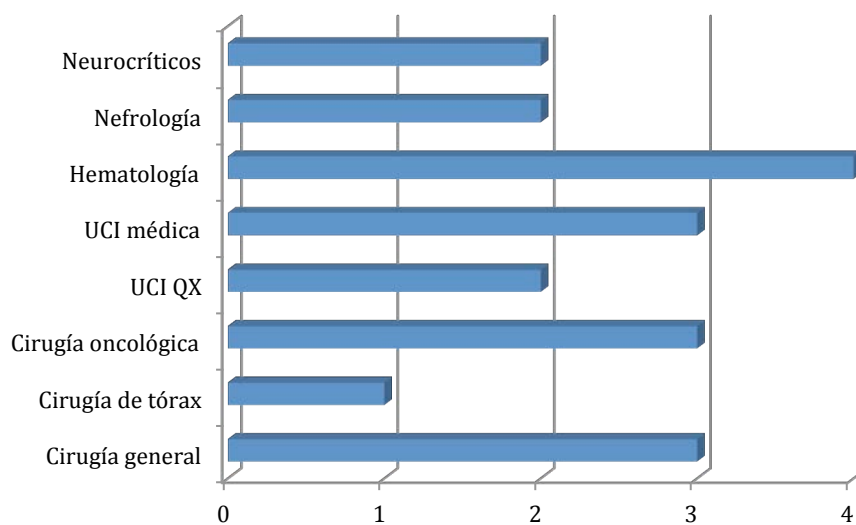
En relación con la clasificación de las candidemias, 18 (90%) de los episodios fueron adquiridos en el hospital y solo 2 (10 %) fueron relacionadas con los servicios de salud (cuadro 1 y figura 3). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida entre ambos tipos de candidemia ( $p=0.076$ ) (figura 4).

En cuanto a la presentación clínica, un 70% ( $n=14$ ) de los pacientes presentaron taquicardia al momento de la candidemia, 55% taquipnea, 50% fiebre, 40% sepsis, 25% sepsis severa y 20% shock séptico (cuadro 2). En el caso de los pacientes que se presentaron con sepsis severa o shock séptico, tuvieron una sobrevida significativamente menor respecto a los pacientes que no presentaron estas condiciones ( $p=0.003$ ) (figura 5).

**Figura 1. Distribución según grupo de edad de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



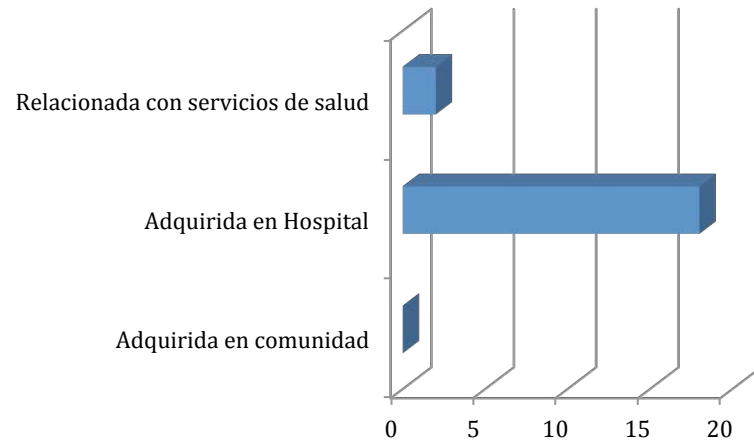
**Figura 2 . Distribución de los servicios donde se diagnosticaron los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



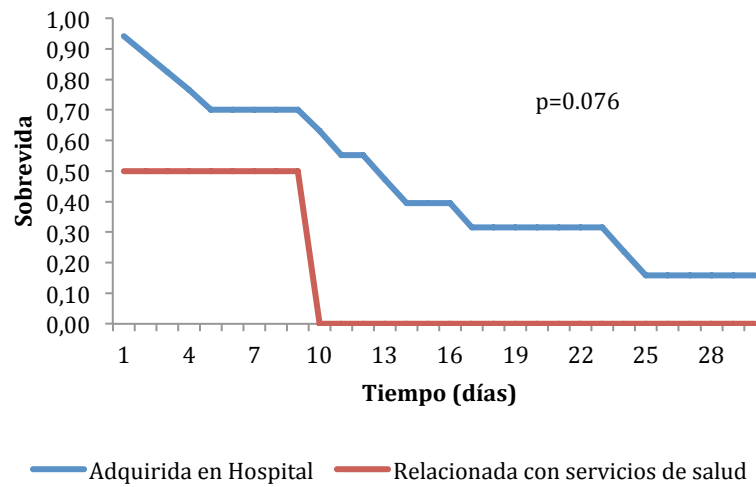
**Cuadro 1. Características generales de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

Variable	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida spp.</i> (n=1)		Total (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo										
<i>Masculino</i>	7	58	2	50	0	0	1	100	10	50
<i>Femenino</i>	5	42	2	50	3	100	0	0	10	50
Promedio de edad $\pm$ DS	53.5 $\pm$ 17.3		47.3 $\pm$ 22.7		49.0 $\pm$ 27,6		73.0		52.6 $\pm$ 19.1	
Servicio de ingreso										
<i>Cirugía general</i>	3	25	1	25	1	33	0	0	5	25
<i>Cirugía oncológica</i>	2	17	2	50	0	0	0	0	4	20
<i>Hematología</i>	3	25	0	0	1	33	0	0	4	20
<i>Cirugía de tórax</i>	1	8	0	0	0	0	1	100	2	10
<i>Neurocirugía</i>	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
<i>Nefrología</i>	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
<i>Neumología</i>	0	0	0	0	1	33	0	0	1	5
Servicio donde se diagnosticó la candidemia										
<i>Cirugía general</i>	2	17	1	25	0	0	0	0	3	15
<i>Cirugía de tórax</i>	0	0	0	0	0	0	1	100	1	5
<i>Cirugía oncológica</i>	2	17	1	25	0	0	0	0	3	15
<i>UCI QX</i>	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
<i>UCI médica</i>	2	17	0	0	1	33	0	0	3	15
<i>Hematología</i>	2	17	0	0	2	67	0	0	4	20
<i>Nefrología</i>	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
<i>Neurocríticos</i>	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
Estancia en UCI	4	33	2	50	1	33	1	100	8	40
Promedio de estancia hospitalaria $\pm$ DS	46.8 $\pm$ 35.3		63.3 $\pm$ 47.1		14.0 $\pm$ 12.3		98.0		47.8 $\pm$ 38.2	
Promedio de estancia en la UCI $\pm$ DS	9.3 $\pm$ 6.2		12.0 $\pm$ 5.7		1.0		70.0		16.5 $\pm$ 22.4	
Promedio de estancia hospitalaria hasta hemocultivo positivo $\pm$ DS	28.8 $\pm$ 25.5		34.8 $\pm$ 30.3		9.3 $\pm$ 8.1		88.0		30.0 $\pm$ 27.9	
Clasificación de la candidemia										
<i>Adquirida en comunidad</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Adquirida en hospital</i>	12	100	3	75	2	67	1	100	18	90
<i>Relacionada con servicios de salud</i>	0	0	1	25	1	33	0	0	2	10
Curación clínica	3	25	1	25	0	0	0	0	4	20
Siembra hematógena	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ecocardiograma	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
Fondo de ojo	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
Condición del paciente										
<i>Vivo</i>	4	33	1	25	1	33	0	0	6	30
<i>Fallecido</i>	8	67	3	75	2	67	1	100	14	70

**Figura 3. Distribución de la clasificación de las candidemias en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



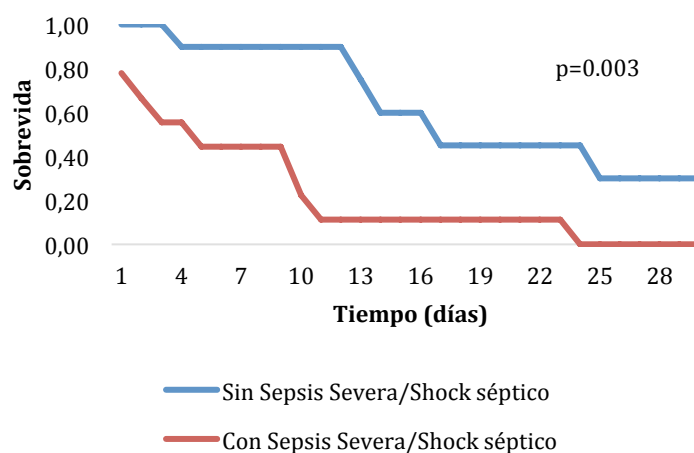
**Figura 4 . Análisis de sobrevida según la clasificación de las candidemias en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



**Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

Manifestaciones clínicas	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida spp.</i> (n=1)		Total (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fiebre	6	50	2	50	2	67	0	0	10	50
Hipotermia	0	0	1	25	1	33	0	0	2	10
Hipotensión	3	25	1	25	1	33	0	0	5	25
Taquicardia	7	58	3	75	3	100	1	100	14	70
Taquipnea	6	50	2	50	2	67	1	100	11	55
Leucocitosis	6	50	2	50	1	33	0	0	9	45
Sepsis	4	33	2	50	2	67	0	0	8	40
Sepsis severa	4	33	0	0	0	0	1	100	5	25
Shock séptico	2	17	1	25	1	33	0	0	4	20
ARDS	3	25	0	0	1	33	0	0	4	20
LRA	4	33	0	0	2	67	1	100	7	35

**Figura 5. Análisis de sobrevida según la presencia de sepsis severa/shock séptico de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

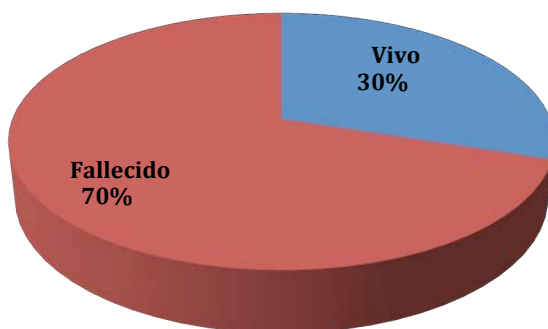


### Evolución de la salud

La mortalidad global de los casos de candidemia del estudio fue de un 70% (n=14) (cuadro 1 y figura 6). En 4 de los 6 pacientes sobrevivientes se logró determinar curación clínica; en los

otros 2 casos los pacientes se egresaron sin poder continuar la evolución de la infección. En ninguno de los episodios de candidemia se documentó siembra hematológica.

**Figura 6. Distribución según la condición del paciente de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



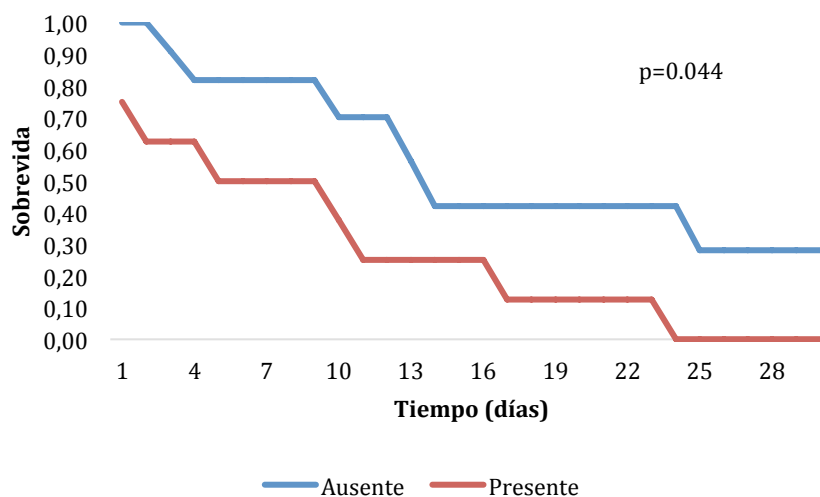
### Factores de riesgo

En cuanto a las comorbilidades con mayor prevalencia, un 95% de los casos tenían el antecedente de alguna infección en los 30 días previos a la candidemia; de estos procesos infecciosos un 40% correspondieron a peritonitis secundaria y 30% a bacteremias (cuadro 3). En el caso de peritonitis secundaria, este proceso infeccioso se asoció con una menor sobrevida respecto a los que no lo presentaron, con un valor de  $p=0.044$  (figura 7). El germen más frecuentemente aislado previo a la candidemia fue *Pseudomonas aeruginosa*, detectada en 6 casos, seguido de *C. albicans* identificada en 4 casos y *Klebsiella pneumoniae* que se identificó en 3 oportunidades. En 19 (95%) de los casos de candidemia, los pacientes habían recibido algún antibiótico previo a la fungemia (cuadro 4). De los antimicrobianos administrados, los más frecuentemente empleados fueron cefotaxime y meropenem con 12 casos cada uno. Por otra parte, de todos los pacientes estudiados, solo a uno se le dio profilaxis antifúngica y se utilizó fluconazol para dicho fin.

**Cuadro 3. Características de las infecciones en los 30 días previos al diagnóstico de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

Infección en los 30 días previos al diagnóstico de candidemia	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida spp.</i> (n=1)		Total (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Infección en los 30 días previos al diagnóstico de candidemia	11	92	4	100	3	100	1	100%	19	95
<b>Tipo de infección</b>										
Peritonitis secundaria	5	42	2	50	1	33	0	0	8	40
Bacteriemia	4	33	0	0	1	33	1	100	6	30
Neumonía	2	17	2	50	1	33	0	0	5	25
Peritonitis asociada a diálisis	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
Colangitis ascendente	0	0	1	25	0	0	0	0	1	5
Infección de herida Qx tórax	0	0	0	0	0	0	1	100	1	5
Infección de tejidos blandos	0	0	0	0	1	33	0	0	1	5
Diarrea aguda	0	0	0	0	1	33	0	0	1	5
Candidemia	0	0	1	25	0	0	0	0	1	5
<b>Germen asociado</b>										
<i>Escherichia coli</i>	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	25	2	50	1	33	0	0	6	30
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	1	25	0	0	0	0	1	5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	17	0	0	1	33	0	0	3	15
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	0	0	1	100	1	5
<i>Serratia marcescens</i>	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	0	0	1	33	0	0	1	5
<i>Kokuria rosea</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
<i>Candida albicans</i>	3	25	1	25	0	0	0	0	4	20

**Figura 7. Análisis de sobrevida según la presencia de peritonitis secundaria de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



En 12 (60%) de los episodios de candidemia, a los pacientes se les había efectuado alguna cirugía en los 30 días previos a la fungemia, de las cuales 8 (40%) fueron cirugías a nivel abdominal (cuadro 5) y al analizar el efecto del antecedente de este tipo de cirugía en la sobrevida, se determinó que hubo una mayor sobrevida en aquellos casos sin cirugía abdominal, con un valor de  $p=0.044$  (figura 8). Otras comorbilidades identificadas con frecuencia fueron: hipertensión arterial (12 casos), cardiopatía (6 casos), ventilación mecánica (6 casos), lesión renal aguda (5 casos) y neutropenia (4 casos).



**Cuadro 4. Tratamiento antibiótico recibido al momento de la candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

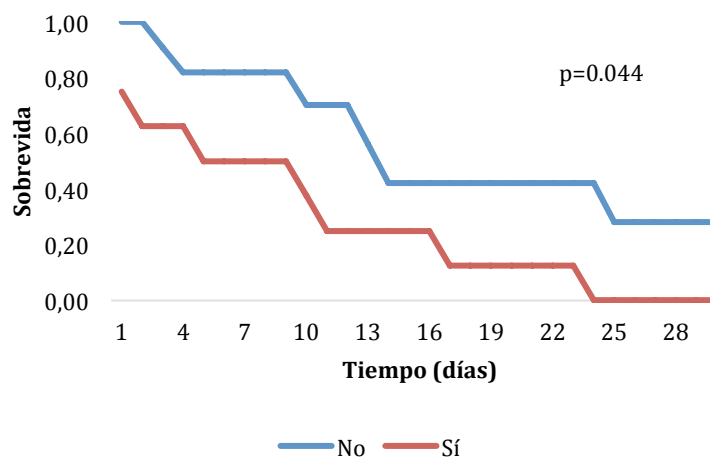
Tratamiento antibiótico al momento de la candidemia	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida spp.</i> (n=1)		Total (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Uso de antibióticos al momento de la candidemia	11	92	4	100	3	100	1	100	19	95
<b>Antibiótico</b>										
Cefotaxime	7	58	3	75	1	33	1	100	12	60
Meropenem	8	67	2	50	1	33	1	100	12	60
Amikacina	4	33	3	75	1	33	1	100	9	45
Vancomicina	5	42	1	25	0	0	1	100	7	35
Metronidazol	3	25	1	25	2	67	0	0	6	30
Ceftazidime	2	17	1	25	1	33	0	0	4	20
Levofloxacina	2	17	1	25	1	33	0	0	4	20
TMP-SMX	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
Ampicilina	0	0	1	25	0	0	0	0	1	5
Oxacilina	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
Clindamicina	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
Claritromicina	0	0	0	0	1	33	0	0	1	5
Fluconazol	0	0	1	25	0	0	0	0	1	5
<b>Profilaxis antifúngica</b>	0	0	1	25	0	0	0	0	1	5

En relación con las invasiones presentes al momento de la candidemia o en las 48 horas previas a esta, en un 90% (n=18) de los episodios los pacientes tenían un CVC, con un promedio de  $16.2 \pm 13.6$  días de colocación (cuadro 6). La localización más frecuente de CVC fue subclavio derecho (n=7). De los episodios de candidemia con CVC, solo en un 50% de los casos se retiró el catéter en las primeras 48 horas tras el diagnóstico de la fungemia. Al hacer el análisis del impacto del retiro temprano del CVC en el manejo de la candidemia, se determinó que esta medida sí influyó positivamente en la supervivencia de los pacientes alcanzando la significancia estadística ( $p=0.021$ ) (figura 9). Otras invasiones presentes y valoradas en el estudio fueron: sonda vesical (9 casos), traqueostomía (4 casos), tubo endotraqueal (2 casos) y línea arterial (2 casos).

**Cuadro 5. Comorbilidades de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

Comorbilidades	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida spp.</i> (n=1)		Total (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Inmunosupresión farmacológica	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
<i>Quimioterapia</i>	2	17	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Esteroides</i>	2	17	0	0	0	0	0	0	0	0
Enfermedad SNC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiopatía	3	25	1	25	1	33	1	100	6	30
Neumopatía crónica	0	0	1	25	1	33	0	0	2	10
Enfermedad renal crónica	2	17	1	25	0	0	0	0	3	15
<i>Díalisis peritoneal</i>	2	17	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatopatía	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
Diabetes mellitus	3	25	0	0	0	0	0	0	3	15
Obesidad	1	8	0	0	1	33	0	0	2	10
Colagenopatía	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HIV/SIDA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasia sólida	2	17	2	50	1	33	0	0	5	25
<i>Carcinoma duodenal</i>	0	0	1	25	0	0	0	0	1	5
<i>Esófago</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
<i>Hígado</i>	0	0	1	25	0	0	0	0	1	5
<i>Linfoma no Hodgkin</i>	0	0	0	0	1	33	0	0	1	5
<i>Páncreas</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
Leucemia	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
<i>Leucemia linfocítica aguda</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Leucemia mieloide aguda</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	2	17	0	0	2	67	0	0	4	20
Trasplante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cirugía en los últimos 30 días	7	58	3	75	1	33	1	100	12	60
<i>Cardíaca</i>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
<i>Neurocirugía</i>	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
<i>Abdominal</i>	5	42	2	50	1	33	0	0	8	40
<i>Tórax</i>	0	0	0	0	0	0	1	100	1	5
Ventilación mecánica	3	25	3	75	0	0	0	0	6	30
Politrauma	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
Hipertensión arterial	7	58	2	50	2	67	1	100	12	60
Lesión renal aguda	3	25	2	50	0	0	0	0	5	25
Hipotiroidismo	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
Anemia aplásica	0	0	0	0	1	33	0	0	1	5

**Figura 8. Análisis de sobrevida según el antecedente de cirugía abdominal de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

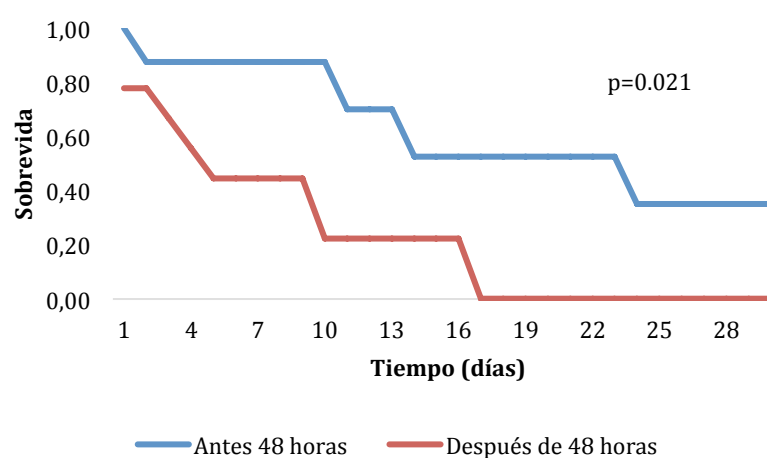


**Cuadro 6. Invasiones presentes al momento de la candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

Invasiones al momento de la candidemia	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida spp.</i> (n=1)		Total (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Presencia de CVC	10	83	4	100	3	100	1	100	18	90
Localización del CVC										
<i>Subclavio derecho</i>	4	40	2	50	1	33	0	0	7	39
<i>Subclavio izquierdo</i>	2	20	2	50	0	0	0	0	4	22
<i>Yugular derecho</i>	2	20	0	0	2	67	1	100	5	28
<i>Yugular izquierdo</i>	2	20	0	0	0	0	0	0	2	11
Promedio de días catéter previo a la candidemia $\pm$ DS	18.4 $\pm$ 16.2		16.0 $\pm$ 6.2		5.5 $\pm$ 2.1		-		16.2 $\pm$ 13.6	
Retiro del CVC en las primeras 48 h después de la candidemia	7	70	2	50	0	0	0	0	9	50
Línea arterial	1	8	1	25	0	0	0	0	2	10
Tubo endotraqueal	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
Traqueostomía	1	8	3	75	0	0	0	0	4	20
Sonda vesical	5	42	3	75	0	0	1	100	9	45

En cuanto al CS y los factores de riesgo incluidos en el puntaje, un total de 8 casos (40%) tenían como factor de riesgo la NP y solo 5 (25%) tenían colonización por *Candida* spp, de las cuales un 100% correspondieron a *C. albicans* (cuadro 7). Además solo en un 45% (n=9) de los episodios de candidemia se presentó un puntaje  $\geq 3$  y en este grupo de pacientes la sobrevida fue menor respecto a los que tenían un CS $<3$ , con un valor de  $p=0.025$  (figura 10).

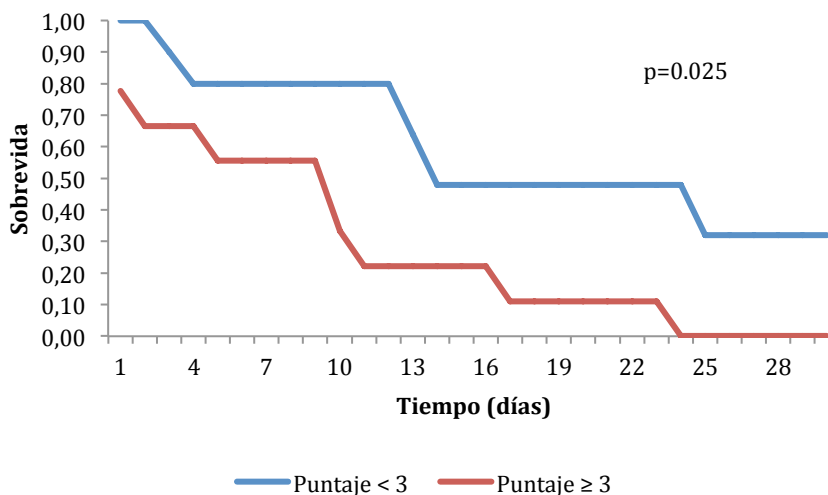
**Figura 9. Análisis de sobrevida según el momento del retiro del CVC de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



**Cuadro 7. Candida Score de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

Candida Score	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida</i> spp. (n=1)		Total (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nutrición parenteral	6	50	2	50	0	0	0	0	8	40
Colonización por <i>Candida</i> spp.	4	33	1	25	0	0	0	0	5	25
Cirugía reciente	7	58	3	75	1	33	1	100	12	60
Sepsis severa/shock séptico	6	50	1	25	1	33	1	100	9	45
Promedio de Candida Score $\pm$ DS	2.4 $\pm$ 1.8		2.0 $\pm$ 1.2		1.0 $\pm$ 1.7		3.0		2.2 $\pm$ 1.7	
Puntaje mayor o igual a 3	5	42	2	50	1	33	1	100	9	45

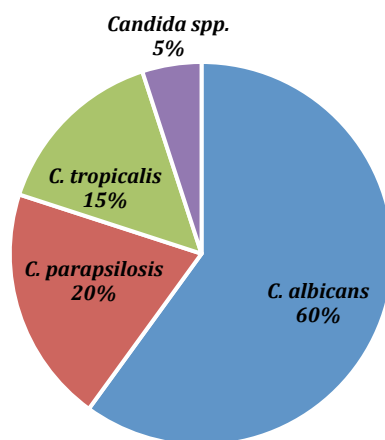
**Figura 10. Análisis de sobrevida según el Candida Score de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



### Características microbiológicas

La distribución de las especies de *Candida* en las fungemias analizadas se muestra en la figura 11. El promedio de velocidad de crecimiento para *C. albicans* fue de  $24.5 \pm 11.0$  horas en tanto que para *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* fue de  $44.3 \pm 18.3$  y  $19.7 \pm 2.3$  horas, respectivamente (cuadro 8). No hubo diferencia significativa en la comparación de promedios de velocidad de crecimiento entre especies. No se detectaron aislamientos previos en sangre por el mismo germen y hubo 5 casos en los cuales se aisló *C. albicans* en otro sitio, 4 pertenecientes a casos de candidemia por *C. albicans* y 1 por *C. parapsilosis*. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las especies de *Candida* en cuanto a la sobrevida ( $p=0.511$ ), aunque sí hubo una tendencia a menor sobrevida en los casos de candidemia por *C. albicans* (figura 12).

**Figura 11. Distribución según la especie de Candida de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



En cuanto al perfil de sensibilidad a antifúngicos, para todas las especies de Candida (n=19) la sensibilidad al fluconazol fue de un 84% (n=16); de las cepas de *C. albicans* un 92% (11 casos) resultaron ser sensibles a este antifúngico; para *C. parapsilosis* la sensibilidad al fluconazol fue de un 50% (2 casos) y en el caso de *C. tropicalis* un 100% fueron sensibles al antifúngico mencionado (cuadro 8). La sensibilidad total para la anfotericina B fue de un 84% (16 casos); de los casos resistentes a este antifúngico, 2 correspondieron a *C. parapsilosis* y 1 a *C. albicans*. La sensibilidad a las equinocandinas, flucitosina y al voriconazol para todas las especies de Candida fue de un 100%.

**Cuadro 8. Características microbiológicas de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

Características microbiológicas	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> <sup>b</sup> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida</i> <i>spp</i> <sup>c</sup> . (n=1)		Total <sup>d</sup> (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Promedio de velocidad de crecimiento (horas) ±DS <sup>a</sup>	24.5±11.0		44.3±18.3		19.7±2.3		69.1		30.3±17.0	
Aislamientos previos del mismo germen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cultivo de <i>Candida</i> en otro sitio	4	33	1	25	0	0	0	0	5	25
<i>C. albicans</i>	4	100	1	100	0	0	0	0	5	100
<b>Sensibilidad a los antifúngicos</b>										
<i>Fluconazol</i>	11	92	2	50	3	100	-	-	16	84
<i>Voriconazol</i>	12	100	3	100	3	100	-	-	18	100
<i>Flucitosina</i>	12	100	4	100	3	100	-	-	18	100
<i>Anfotericina B</i>	11	92	2	50	3	100	-	-	16	84
<i>Caspofungina</i>	12	100	4	100	3	100	-	-	19	100
<i>Micafungina</i>	12	100	4	100	3	100	-	-	19	100

<sup>a</sup>El valor de p de la comparación de promedios fue de 0.0533.

<sup>b</sup>A una de las especies de *C. parapsilosis* no se le reportó prueba de sensibilidad al voriconazol, por lo que en ese caso n=3 para *C. parapsilosis* y n=18 para el total de las especies de *Candida*.

<sup>c</sup>A esta especie no le fue reportado perfil de sensibilidad a antifúngicos.

<sup>d</sup>A la *Candida* spp aislada, no se le realizó prueba de sensibilidad, por lo que las frecuencias relativas se basan en un n=19.

Otro elemento analizado fue el seguimiento dado a los pacientes con candidemia por los médicos tratantes. En relación con ello, solo a un 45% (n=9) de los casos se les realizó algún hemocultivo control (cuadro 9). De estos hemocultivos efectuados, una tercera parte (n=3) persistió con resultado positivo por *Candida* y en 2 de ellos hubo variación en la especie aislada respecto al primer hemocultivo. De los 3 pacientes con un primer hemocultivo control positivo, solo a uno se le realizó seguimiento con un segundo hemocultivo control, cuyo resultado fue positivo por *C. albicans* (cuadro 9). Por otra parte, de los 20 episodios de candidemia, solo a uno de ellos se les realizó ecocardiograma y fondo de ojo (cuadro 1).





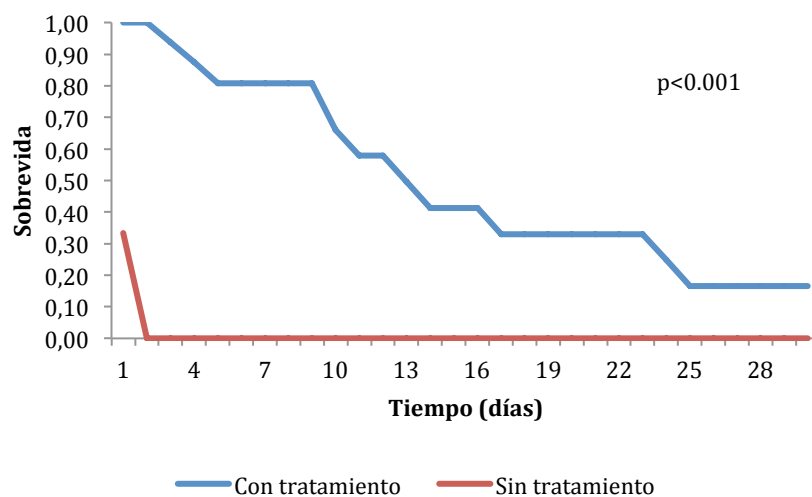
En relación con el tratamiento empleado, en 3 (15%) de los casos de candidemia no se administró ningún antifúngico (cuadro 10), sin embargo, 2 de estos pacientes fallecieron antes de que se reportara el hemocultivo positivo por *Candida* spp. En el análisis de sobrevida según si se administró o no tratamiento antifúngico, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) en la sobrevida en favor de los casos a los cuales se les dio tratamiento (figura 13). De los casos a los cuales sí se les dio tratamiento, en un 53% (9 de 17) se utilizó fluconazol como primera opción terapéutica, en un 41% (7 de 17) se usó alguna equinocandina y solo en un paciente se utilizó anfotericina B como primer antifúngico (cuadro 10). De las candidemias que se presentaron con sepsis severa o shock séptico, a un 44% se les dio alguna equinocandina (figura 14). La duración promedio del total de días de tratamiento antifúngico fue de  $8.3 \pm 6.8$  días. En dos pacientes hubo cambio de tratamiento antifúngico pasando de fluconazol a anfotericina B por persistencia de hemocultivo positivo por especies de *Candida* en los controles realizados. Finalmente, en uno de estos dos casos descritos, se utilizó un tercer antifúngico, caspofungina, por persistencia de positividad para *Candida* spp en el hemocultivo control.

**Cuadro 10. Tratamiento antifúngico de los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**

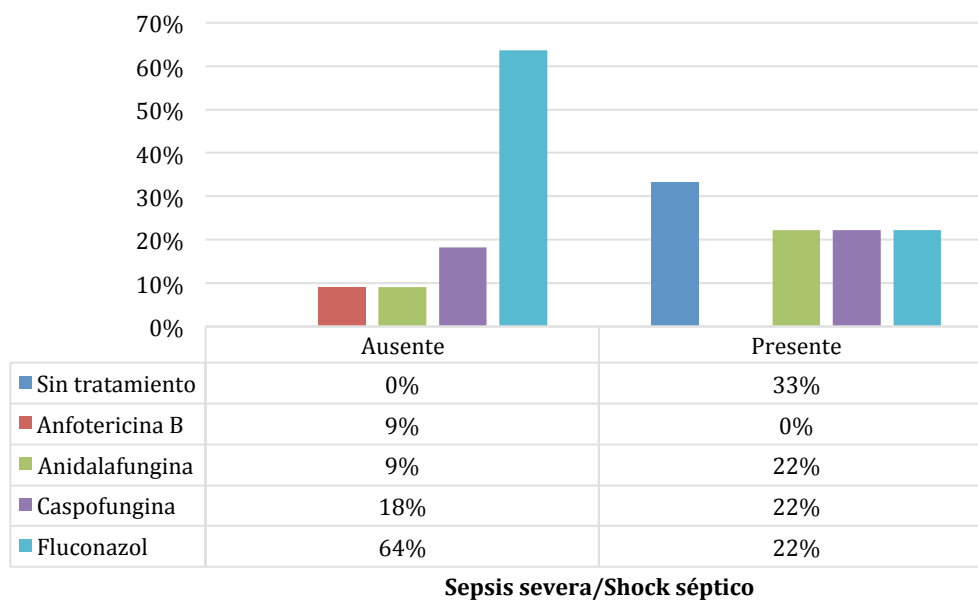
Tratamiento antifúngico	<i>C. albicans</i> (n=12)		<i>C. parapsilosis</i> (n=4)		<i>C. tropicalis</i> (n=3)		<i>Candida</i> spp. (n=1)		Total (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	% <sup>a</sup>
Sin tratamiento	2	17	0	0	1	33	0	0	3	15
<b>1er antifúngico</b>	10	83	4	100	2	67	1	100	17	85
Anfotericina B	0	0	1	25	0	0	0	0	1	6
Anidalafungina	1	8	2	50	0	0	0	0	3	18
Caspofungina	2	17	1	25	0	0	1	100	4	23
Fluconazol	7	58	0	0	2	67	0	0	9	53
Duración promedio del tratamiento (días) $\pm$ DS	6.3 $\pm$ 4.9		9.0 $\pm$ 4.8		5.0 $\pm$ 2.8		7.0		6.8 $\pm$ 4.4	
<b>2do antifúngico</b>	2	17	0	0	0	0	0	0	2	10
Anfotericina B	2	100	0	0	0	0	0	0	2	100
Duración promedio del tratamiento (días) $\pm$ DS	5.5 $\pm$ 2.1		-		-		-		5.5 $\pm$ 2.1	
<b>3er antifúngico</b>	1	8	0	0	0	0	0	0	1	5
Caspofungina	1	100	0	0	0	0	0	0	1	100
Duración promedio del tratamiento (días) $\pm$ DS	15		-		-		-		15	
Duración promedio total del tratamiento $\pm$ DS	-		-		-		-		8.3 $\pm$ 6.8	

<sup>a</sup> Frecuencias relativas de cada antifúngico para el total de las especies de *Candida* calculada a partir del número total de casos a los cuales se les dio antifúngico (n=17), no del total de candidemias (n=20).

**Figura 13. Análisis de sobrevida según la administración de tratamiento en las candidemias del HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



**Figura 14. Distribución según la presencia de sepsis severa/shock séptico y tratamiento antifúngico utilizado en los casos de candidemia en el HRACG, en el periodo de febrero a setiembre del 2015**



## DISCUSIÓN

---

En las candidemias analizadas en la presente investigación la edad promedio de presentación fue de 52.6 años, la cual no se aleja de las edades promedio de presentación reportadas en otros estudios (7,9,84,85). Asimismo se detectó que hasta una cuarta parte de los casos se presentó en pacientes con 70 o más años, coincidiendo con la tendencia observada en el estudio realizado en el Hospital San Juan de Dios en el cual hubo un importante número de casos en este grupo etario (12), en probable relación con un índice más elevado de comorbilidades presentes en la población adulta mayor que les condiciona una mayor susceptibilidad a esta infección. En el caso de la distribución de candidemias por género, un 50% de los casos ocurrió en hombres, resultado similar al reportado en el estudio mencionado a nivel nacional, donde un 52% de los casos fueron hombres.

Los servicios donde más se diagnosticaron las fungemias fueron hematología, cirugía general, cirugía oncológica y UCI, lo cual se encuentra en relación con el hecho de que los pacientes admitidos en estos servicios presentan factores de riesgo que ya se han demostrado como predisponentes para el desarrollo de candidemia, tales como inmunosupresión, cirugía abdominal, complicaciones quirúrgicas de tipo fugas anastomóticas intestinales, ventilación mecánica, lesión renal aguda, uso antibióticos de amplio espectro y CVC (6,29,38,39,86). Un 40% de los casos tuvieron hospitalización en alguna UCI antes o durante la candidemia, con una estancia promedio de 16,5 días en esta unidad, datos que coinciden con otros reportados a nivel mundial (7,72). La estancia hospitalaria promedio previa al diagnóstico de candidemias fue de 30 días, valor cercano al reportado en un estudio norteamericano con 35 días de estancia hospitalaria (54); la estancia hospitalaria prolongada guarda relación con parte de las comorbilidades que presentaban algunos pacientes. Ejemplo de ello fueron los casos en los que hubo de por medio alguna cirugía abdominal, dado que las complicaciones de estas cirugías como peritonitis secundaria y fugas anastomóticas, condujeron a intervenciones quirúrgicas recurrentes y a esquemas de antibacterianos prolongados.

Un 90% de los episodios de candidemia fueron adquiridos a nivel nosocomial, aspecto justificable por el hecho de que el proceso infeccioso en estudio requiere de la presencia de

factores predisponentes que se presentan en el contexto de un paciente hospitalizado, tales como presencia de CVC, cirugías previas, antibióticos de amplio espectro, estancia en una UCI y procesos infecciosos complejos como infecciones intraabdominales. En el análisis de sobrevida para los tipos de candidemia, se produjo una tendencia a una menor sobrevida en el caso de las candidemias asociadas a servicios de salud, hallazgo que puede estar sesgado por el hecho de que los únicos dos casos de este tipo de candidemia fallecieron, de manera que no se puede establecer una conclusión definitiva en cuanto a la relación entre sobrevivencia y clasificación de la fungemia.

La presentación clínica de una candidemia puede ser muy variable e inespecífica, lo que quedó demostrado en este estudio. Las manifestaciones más frecuentes fueron taquicardia, taquipnea, fiebre y leucocitosis, lo cual es esperable dada la respuesta inflamatoria sistémica que desencadena *Candida* spp con la invasión al torrente sanguíneo. La presencia de shock séptico secundario a candidemia no fue un hallazgo tan frecuente, lo cual se puede deber al hecho de que un predictor del desarrollo de shock séptico por candidemia es la estancia prolongada en UCI (> 7 días) (54), y en el caso del estudio solo un 40% de los pacientes había tenido estancia previa en UCI. Otro elemento por destacar fue la menor sobrevida de los pacientes que se presentaron con sepsis severa o shock séptico, lo cual ya se ha demostrado y concuerda con otro estudio (75).

La mortalidad global del estudio fue de un 70%, coincidiendo con los datos de mortalidad asociada a candidemia reportados a nivel mundial (6,29), sin embargo, al evaluar otras investigaciones de esta fungemia, se aprecia que la mortalidad detectada es superior a la de otros casos (rangos de mortalidad de un 35,2% a 61,8 % según el estudio que se revise) (7,11,12,22,85,87,88). El inicio temprano de antifúngicos y el control del foco infeccioso tal como el retiro del CVC, son dos factores que se han asociado a una reducción de la mortalidad en los pacientes con candidemia (76). La no administración de antifúngico a un 15% de los casos en el presente estudio influyó en la alta mortalidad observada, puesto que se dio una menor sobrevida en aquellos casos en los cuales no se dio ningún antifúngico con una asociación estadísticamente significativa. La falta de sospecha clínica en pacientes con riesgo de candidemia es uno de los factores que influye en el inicio temprano de antifúngico, y este es precisamente un elemento altamente asociado a mortalidad ya que como se ha demostrado, el retraso de tratamiento antifúngico se asocia a menores índices de sobrevida (16). La ausencia del reconocimiento de un

CVC como posible foco infeccioso de una candidemia fue uno de los determinantes de la mayor mortalidad de este estudio. Solo en la mitad de los episodios donde el paciente tenía un CVC, este se retiró tempranamente (primeras 48 horas), y la repercusión de ello fue una menor sobrevida.

Otro aspecto analizado de la evolución de la salud de los pacientes con candidemia fue la determinación de siembras hematógenas. Llama la atención que en ninguno de los 20 casos analizados se detectó alguna siembra hematógena por la fungemia. El no reconocer el riesgo potencial existente de que un paciente con candidemia llegue a desarrollar enfermedad diseminada, hace que exista una limitación en la solicitud de estudios en búsqueda de siembras hematógenas por el hongo, lo cual quedó demostrado por la notable baja solicitud de ecocardiogramas y fondos de ojo a los pacientes de la investigación. Estos resultados son dignos de destacar, pues la presencia de candidiasis diseminada tiene repercusiones no solo en la morbilidad y mortalidad del paciente, sino también en la estrategia terapéutica que se vaya a implementar. Así por ejemplo puede llegar a ser necesaria una cirugía cardíaca en caso de documentación de una endocarditis por *Candida* spp, o se puede requerir el cambio del antifúngico utilizado en la candidemia si se determina que el paciente presenta asociada una endoftalmitis (40).

El análisis de los factores de riesgo permitió determinar que un 95% de los casos tenían el antecedente de un proceso infeccioso reciente y habían recibido tratamiento antimicrobiano previo al desarrollo de la candidemia, hallazgo consistente con el descrito en otros estudios (7,11,12,22,89,90). El antecedente de exposición a antibióticos es de suma importancia, ya que la presión selectiva ejercida por estos genera cambios en el microbioma del paciente y permite una mayor proliferación de *Candida* spp que predispone al desarrollo de la fungemia por este germen (29,39). Esto es aún más notable en el caso de antibióticos de amplio espectro, tales como cefotaxime y meropenem, los cuales fueron los antimicrobianos de mayor utilización en los pacientes del estudio. Es destacable, además, que un 40% de los procesos infecciosos correspondió a una peritonitis secundaria, y la importancia de este hallazgo radica en que la peritonitis puede constituir un foco de origen de candidemia, dado que *Candida* spp puede colonizar el tracto gastrointestinal y con ello pasar a la cavidad peritoneal con la posterior invasión hacia el torrente sanguíneo. La interrupción de la barrera de la mucosa intestinal que puede estar

asociada a una peritonitis permite la creación del foco de ingreso al espacio intravascular por *Candida* spp (37–39). Además para aquellos pacientes que presentaron peritonitis secundaria, se produjo una menor sobrevida respecto a los que no tenían esta condición, alcanzando la significancia estadística, de tal modo que la presencia de peritonitis secundaria no solo constituye un factor dentro de la fisiopatología de la candidemia, sino que también tiene repercusiones en la mortalidad de los pacientes con la fungemia. Por otra parte, el segundo evento infeccioso detectado con frecuencia fue la bacteremia, la cual se ha demostrado en otros estudios que también constituye un factor de riesgo importante para desarrollo de candidemia (28,91).

Los gérmenes más comúnmente asociados a los procesos infecciosos previos a la candidemia fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *C. albicans* y *Klebsiella pneumoniae*. La mayor detección de estos gérmenes pudo estar en relación con que el evento infeccioso más frecuente previo a la candidemia fue la peritonitis secundaria. Aunque desde el punto de vista epidemiológico la relación entre *Candida* spp y *Pseudomonas aeruginosa* no se ha establecido en el contexto de candidemias, a nivel microbiológico las interacciones entre ambos gérmenes mediante la formación de biopelículas y moléculas de tipo “quorum sensing” sí ha sido ampliamente investigada (92,93). En un estudio in vitro se demostró que las moléculas vinculadas con virulencia y resistencia a antifúngicos se incrementan en presencia de biopelículas mixtas producidas por *Pseudomonas aeruginosa* y *C. albicans* (94). Por otra parte, se ha reportado que existe una asociación positiva entre la presencia de *Klebsiella pneumoniae* y el desarrollo de candidemia (95).

Otro de los factores de riesgo identificado con frecuencia en este estudio fue el antecedente de cirugía en los últimos 30 días previos a la candidemia, detectada en un 60% de los episodios, lo cual concuerda con lo reportado en otros estudios donde se determinó como factor de riesgo la presencia de alguna cirugía reciente en un 60 a 62% de los casos (53,72). De los procedimientos quirúrgicos el más frecuente fue la cirugía abdominal, lo que sigue la tendencia reportada a nivel mundial, en donde no solo el hecho de que el paciente tenga de previo una cirugía le confiere riesgo para desarrollar candidemia, sino que particularmente la cirugía abdominal es un determinante con mayor riesgo (72,96,97). Esto se debe a que la cirugía abdominal implica en muchas ocasiones la disrupción de la mucosa a nivel intestinal, lo que

asociado al hecho de una posible colonización y proliferación de *Candida* spp en el tubo digestivo por otros factores de riesgo, crea el ambiente necesario para que el hongo invada el torrente sanguíneo. Otro aspecto trascendente de la cirugía abdominal en los pacientes con candidemia es su repercusión en la sobrevivencia, y con respecto a ello se determinó que la presencia de este factor de riesgo se asoció a una menor sobrevivencia en forma significativa. Esto probablemente se debe a que los episodios en los cuales existía de por medio un procedimiento quirúrgico abdominal, la fuente de la infección al torrente sanguíneo por *Candida* spp pudo haber estado vinculada con disrupción de mucosa intestinal o peritonitis secundaria asociada a la cirugía abdominal, de tal manera que si no se realizó un adecuado control de la patología quirúrgica, la perpetuación del foco infeccioso siempre estuvo latente y, en relación con ello se ha demostrado que en pacientes con candidemia el inadecuado control de la fuente de la infección se asocia a una mayor mortalidad (29).

Otra de las comorbilidades encontradas en los pacientes estudiados fue hipertensión arterial, identificada en un 60% de los casos, algo atribuible a la alta prevalencia de hipertensión arterial en Costa Rica. Por otra parte, se encontraron varias patologías y condiciones clínicas que son consistentes con lo que se reporta en la literatura a nivel mundial como factores de riesgo para fungemia por *Candida* spp, como ventilación mecánica, cardiopatía, lesión renal aguda y neutropenia (9,11,12,22,25,46,81,85,88).

Un 90% de los episodios presentó un CVC con 48 horas o más de haber sido colocado, cifra que es cercana y consistente con la de otros estudios, incluyendo el análisis de candidemias en el Hospital San Juan de Dios (12,28,90). Este dato confirma la estrecha asociación que existe entre el desarrollo de candidemia y la presencia de un CVC, dado que la colocación de este catéter implica la transgresión de una barrera de defensa natural y tras la eventual colonización y proliferación de *Candida* spp en piel, el hongo no solo accede al torrente sanguíneo, sino que también se establece en el catéter mediante la formación de biopelículas, lo que contribuiría a la perpetuación de la fungemia si no se retira el catéter (2,39,45,98). No obstante, no solo basta con la presencia del CVC, la duración de este también tiene importancia como lo demuestra el hecho de que la duración promedio de días catéter fue de 16.2 días, concordante con otros análisis de candidemia (12). Asimismo el sitio de colocación más frecuente no difirió con el estudio del Hospital San Juan

de Dios, siendo el CVC subclavio derecho el más frecuente en ambas investigaciones. Un dato llamativo es que de los pacientes con candidemia y CVC, solo a la mitad le fue retirado el catéter en forma temprana, lo que contrasta con los reportes de otros estudios donde el retiro del CVC se dio en un 70% a 74% o más de las fungemias (88,99). Sin embargo, el hallazgo aquí reportando es cercano a lo mencionado en un estudio donde se evaluó el impacto de las estrategias terapéuticas en candidemia, en el cual solo a un 47,5% de los casos se les hizo remoción temprana de CVC (100). En la presente investigación se demostró la importancia del retiro del CVC como parte del manejo de las fungemias por *Candida*, al determinar que la sobrevida fue significativamente menor en los casos en los cuales no se realizó esta estrategia terapéutica, dato que también se ha evidenciado a nivel internacional (76). La presentación de otras invasiones como sonda vesical, línea arterial, tubo endotraqueal y traqueostomía fue menor que el CVC y fue menos frecuente que la reportada en otros estudios. Esto puede explicarse fundamentalmente porque en otras investigaciones gran parte de los pacientes pertenecían a una UCI, lo que a su vez implica la presencia de mayor cantidad de invasiones por la complejidad de los pacientes (25,27,46,72,96,100,101).

Es destacable que solo un 45% de los pacientes tenía un CS mayor o igual a 3 puntos. Esto se debe a que el puntaje fue originalmente diseñado en pacientes con candidemia en alguna UCI (46), y en el caso del presente estudio, solo un 25% de los casos fue diagnosticado en alguna UCI y un 40% de los casos había tenido estancia en UCI previa al desarrollo de la candidemia. Sin embargo, la importancia del CS en el actual análisis radica en que la sobrevida de los pacientes con un CS mayor o igual a 3 fue menor que en casos de puntajes menores de 3. Esto se encuentra vinculado con el hecho de que los pacientes con CS más alto, tenían asociado la presencia de sepsis severa o shock séptico dentro de los rubros del CS, y ya se ha demostrado que la mortalidad de los pacientes con esta presentación clínica es mayor, llegando a ser de hasta un 87% (54,100). De los factores de riesgo incluidos en el CS, la NP se encontró en un 40% de los casos, lo cual coincide con la presentación de NP en otros análisis (72,85). En cuanto a la colonización por *Candida spp*, se detectó solo en un 25% de los episodios, dato que difiere con otros estudios donde se mencionan frecuencias de colonización desde un 33% hasta 91.4% (12,15,22,25,46,72). Esto es debido en parte a que los casos en los cuales se detectó colonización por *Candida spp*, se



dio de manera incidental; además no se hizo una búsqueda de colonización en todos los pacientes o las muestras incluían aspirados traqueobronquiales y orina, sin valorar secreciones orofaríngeas o gástricas, dejando de lado así la probabilidad de detectar colonización a nivel de tracto gastrointestinal, aspecto que sí ha sido determinado en otras investigaciones.

Aunque en los últimos años se ha reportado a nivel mundial una variación en cuanto a la distribución de las especies de *Candida* causantes de la fungemia, con una tendencia que presenta la reducción en el número de eventos infecciosos por *C. albicans* y el aumento por *Candida* no *albicans* (4,39), en la presente investigación la mayoría de los episodios fue causada por *C. albicans* con un 60%, seguido de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*; estas especies de *Candida* fueron también las más frecuentemente aisladas en el estudio del Hospital San Juan de Dios, aunque con una frecuencia de un 32% para *C. albicans*. Por otra parte, la distribución de especies de *Candida* reportada en un estudio desarrollado en Colombia fue de 66.4%, 14.5% y 10.6%, para *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, respectivamente, datos que concuerdan con los hallazgos de la actual investigación (87). Asimismo, en un estudio brasileño aunque la proporción varió respecto a la detectada en esta investigación, las 3 especies más frecuentes para candidemia fueron *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (11). Estos datos difieren en cierta medida con la distribución de las especies de *Candida* aisladas en los hemocultivos de los estudios del hemisferio norte, donde aunque *C. albicans* sigue siendo la más frecuente, la relación *C. albicans*/*C. no albicans* se ha disminuido, y la segunda especie más frecuente corresponde a *C. glabrata* (7,85,88,96).

En relación con las velocidades de crecimiento hubo una diferencia significativa entre las especies de *Candida*, de tal manera que este parámetro no se puede emplear como punto de partida para la elección de un antifúngico ante la evidencia preliminar de un hemocultivo positivo por una levadura, como se ha sugerido en la literatura (60).

La mortalidad asociada a la fungemia varía dependiendo de la especie involucrada. Así, por ejemplo, en un estudio observacional donde se analizaron 1 471 pacientes con candidemia, se evidenció que la mortalidad en los casos de candidemia por *C. albicans* fue mayor que para las especies de *C. no albicans* (81). A diferencia de ello en el actual estudio no hubo una diferencia

significativa en la sobrevida al analizar los grupos de candidemias por especie, sin embargo, sí se dio una tendencia a una menor sobrevida para los casos en los cuales se aisló *C. albicans*.

La sensibilidad al fluconazol en las especies de *Candida* aisladas en el estudio fue de un 84%, cifra cercana a los datos reportados en el estudio colombiano previamente mencionado con un 87.7% de sensibilidad (87). Para el caso de *C. albicans* como era esperable, la sensibilidad al fluconazol fue mayor (92%) respecto a las otras 2 especies, considerando el hecho de que la gran mayoría de los pacientes no había tenido contacto previo con este antifúngico (solo dos pacientes habían recibido fluconazol: uno como profilaxis y otro como tratamiento por una fungemia ocurrida fuera del periodo del estudio). Para el caso de *C. parapsilosis* se presentó un hallazgo atípico puesto que en la mitad de los casos hubo resistencia al fluconazol, contrastando los datos de otros análisis en los cuales la sensibilidad de esta especie de *Candida* para el fluconazol es de hasta un 97%(34,88); sin embargo, en otro estudio también se han documentado unos perfiles de resistencia de *C. parapsilosis* frente al antifúngico mencionado de hasta un 42% (87). La sensibilidad de *C. tropicalis* para el fluconazol fue de un 100%, lo cual era esperable tomando en cuenta los otros reportes de sensibilidad a nivel mundial (88). Se ha descrito poco respecto a la resistencia de *Candida* spp frente a la anfotericina B y los mecanismos involucrados no están del todo dilucidados, principalmente porque son pocas las cepas de *Candida* spp con resistencia a este antifúngico las detectadas; generalmente en las investigaciones de pacientes con candidemia se describe que la sensibilidad a este polieno es de un 100% (34,88,102). No obstante de los 20 casos de candidemia analizados, un 84% resultaron resistentes a anfotericina B, siendo *C. parapsilosis* y *C. albicans* los gérmenes involucrados. Probablemente se trata de cepas que tienen asociadas mutaciones en la vía de la biosíntesis del ergosterol, y la determinación de ello implicaría el análisis de genes ERG vinculados con este tipo de resistencia (102).

La sensibilidad al voriconazol fue de un 100% para todas las especies detectadas, dato que concuerda con otros estudios y que demuestra la ausencia de resistencia cruzada a los triazoles entre las especies de *Candida* aisladas (88). Es destacable que la sensibilidad para las equinocandinas fue de un 100% en todas las cepas de *Candida* spp, incluyendo los casos de *C. parapsilosis*, aún cuando esta especie se ha descrito como intrínsecamente menos sensible a las equinocandinas, en relación con polimorfismos naturales de los genes FKS que codifican por la

subunidad catalítica de la 1,3- $\beta$ -D-glucano sintetasa sobre la cual actúan estos antifúngicos (36,102). Por otra parte, aunque se han descrito mutaciones causantes de resistencia para flucitosina en *C. albicans*, en el presente estudio todas las especies de *Candida* incluyendo *C. albicans* resultaron ser sensibles a este antimicrobiano, algo que concuerda con reportes de análisis de susceptibilidad publicados previamente (37).

La realización de hemocultivos para el seguimiento y evolución de los pacientes con candidemia se encuentra señalado en las guías internacionales (69,70), y resultan ser de suma importancia por cuanto permiten determinar la respuesta al tratamiento antifúngico, definiendo así si existe o no fallo terapéutico; permite determinar si es necesario cambiar el antifúngico y si se deben realizar estudios complementarios en casos de candidemia persistente; asimismo el seguimiento con hemocultivos control es necesario para definir la duración total del antifúngico y establecer si es posible o no deescalonar el tratamiento parenteral a uno vía oral. A pesar de ello en la investigación desarrollada, solo a un 45% de las fungemias se le efectuó algún hemocultivo control, muy probablemente en relación con la falta de reconocimiento del adecuado manejo y seguimiento que deben tener los pacientes con candidemia, lo que también se vio reflejado al considerar que como ya se mencionó previamente, solo a uno de los pacientes con candidemia se le realizó ecocardiograma y fondo de ojo.

Llama la atención que en 2 de los casos en los cuales se realizó hemocultivo control y cuyo resultado fue positivo, hubo un cambio en la especie de *Candida* aislada. Esto podría estar en relación con la presión de selección inducida por el antifúngico empleado inicialmente, en donde ocurriría una proliferación de la especie menos sensible, lo cual se podría sumar a que no hubo un adecuado control de foco infeccioso, es decir retiro de CVC, conduciendo a la persistencia de la candidemia.

La no administración de algún antifúngico en un 15% de los casos influyó en la sobrevida de los pacientes como se demostró con la significancia estadística alcanzada en este análisis. Este dato era esperable partiendo del hecho de que hay una clara relación entre el inicio tardío de antifúngicos y mayor mortalidad (100), y consecuentemente debería existir una mayor mortalidad si no se administra algún antifúngico. En relación con lo anterior, en un estudio realizado en Italia

se detectó que hubo ausencia de antifúngico en un 12 a 13% de los casos de candidemia, sin que esto produjera una diferencia significativa en la sobrevida ( $p=0.830$ ) (84), en tanto que en otro estudio en ese mismo país a un 22.7% de los episodios de candidemia no se le dio ningún antifúngico, y en este caso sí hubo asociación con menor sobrevida ( $p=0.029$ ) (34).

En la mayoría de los estudios epidemiológicos de candidemia se reporta que el agente antifúngico más empleado como primera opción terapéutica es el fluconazol, seguido de las equinocandinas y, por último, la anfotericina B, aunque la frecuencia de utilización de cada uno de ellos varía según el estudio (7,9,34,85,96). Esta tendencia se mantuvo en la investigación actual, ya que el fluconazol se utilizó en un 53% de los pacientes tratados, a un 41% se le administró alguna equinocandina (caspofungina o anidalfungina) y solo un paciente recibió anfotericina B como primera opción terapéutica. La distribución de los antifúngicos empleados cambia según el lugar donde se diagnostique la candidemia, algo esperable si se aplican las guías internacionales. Así, por ejemplo, en un estudio realizado en pacientes de UCI, a un 50% de los casos se les dio alguna equinocandina como tratamiento de primera línea, seguido de fluconazol con un 35.7% y anfotericina B con un 7.1% (100).

Otro aspecto destacable encontrado en el estudio radica en que solo a un 44% de los pacientes que mostraron sepsis severa o shock séptico asociados a la fungemia, se les dio alguna equinocandina. Con base en los beneficios sobre la evolución clínica atribuidos al uso de las equinocandinas (76,78), existe la recomendación internacional del empleo de estos antifúngicos para aquellos casos de candidemia en pacientes con enfermedad moderadamente severa o severa. Es por ello que se debe reforzar la recomendación en nuestro medio de la implementación de equinocandinas en el contexto de candidemia, en aquellos pacientes que se presenten con sepsis severa o shock séptico, ante el bajo porcentaje de pacientes críticos a los que sí se les administró este grupo de antifúngicos.

A dos de los pacientes fue necesario realizarles cambio de antifúngico, pasando de fluconazol a anfotericina B, ante la persistencia de hemocultivos positivos por alguna especie de *Candida* y a pesar de que la especie aislada inicialmente era *C. albicans* reportada como sensible al fluconazol. Esta falla terapéutica del fluconazol también se ha visto en otras investigaciones

(103). Se debe tomar en cuenta que en uno de los casos el hemocultivo control aisló *C. glabrata*, especie que se asocia con resistencia al fluconazol (102).

La duración promedio del tratamiento de las candidemias en este estudio fue de 8.3 días, cifra que contrasta con el promedio de duración de antifúngicos de otros estudios con rangos de 14 a 17 días (9,11,73). Esto se puede explicar considerando que muchos pacientes fallecieron tras pocos días de tratamiento antifúngico, asociado al hecho de que a muy pocos pacientes se les realizó el seguimiento adecuado con hemocultivos control con el fin de determinar el momento de la negativización de la candidemia, día a partir del cual se debió extender por 2 semanas más el tratamiento como es recomendado a nivel internacional (69,70).

Entre las limitaciones de la investigación se debe destacar que el tamaño de la muestra es reducido, tomando en cuenta los análisis de candidemia mencionados a nivel mundial, lo cual influye directamente en una menor potencia estadística. Además no se pudo determinar la incidencia real de casos de candidemia que desarrollaron enfermedad diseminada, dado que en la gran mayoría de los episodios no se efectuaron estudios complementarios para este fin. De igual manera, el porcentaje de pacientes con colonización por *Candida* spp se encuentra subestimado, puesto que la búsqueda dirigida de colonización por el hongo no se desarrolló. El hecho de que no se efectúe cultivo de punta de CVC y que no se realice una cuantificación de las UFC en los hemocultivos positivos por *Candida* spp, impidió que se pudiera establecer la incidencia de fungemias asociadas a la colocación del CVC.

## CONCLUSIONES

---

1. La candidemia sigue siendo una infección fundamentalmente nosocomial.
2. Las manifestaciones clínicas de las candidemias son variables e inespecíficas.
3. La mortalidad asociada a los episodios de candidemia es elevada.
4. Los factores asociados con menor sobrevida son: ausencia de tratamiento antifúngico, puntaje CS  $\geq 3$ , no retiro de CVC en forma temprana, cirugía abdominal reciente, peritonitis secundaria reciente y presentación clínica con sepsis severa o shock séptico.
5. Los factores de riesgo más frecuentes en los pacientes con candidemia son: proceso infeccioso reciente, exposición reciente a antimicrobianos de amplio espectro, presencia de CVC, cirugía previa, nutrición parenteral, ventilación mecánica, cardiopatía, lesión renal aguda y neutropenia.
6. *C. albicans* sigue siendo la especie dominante en las candidemias.
7. Se mantiene un perfil aceptable de sensibilidad para fluconazol y anfotericina B, y absoluto para equinocandinas, voriconazol y flucitosina.

## RECOMENDACIONES

---

- Establecer un protocolo de manejo para las candidemias en el HRACG.
- Retirar el CVC en las primeras 48 horas tras el diagnóstico de la candidemia.
- Administrar tratamiento antifúngico profiláctico a pacientes con neutropenia y cirugía abdominal con complicaciones, tales como fugas anastomóticas y peritonitis secundaria.
- Iniciar tratamiento empírico con equinocandinas ante la sospecha de candidemia en pacientes con un CS  $\geq 3$ .
- Realizar hemocultivos control cada 24 a 48 horas a todos los pacientes con candidemia.
- Realizar ecocardiograma y fondo de ojo a todos los pacientes con candidemia.
- Realizar estudios de imagen para descartar siembras hematógenas a todos los pacientes con candidemia persistente.
- Administrar el tratamiento antifúngico por 2 semanas más, tras negativización de hemocultivos y en ausencia de siembras hematógenas por la candidemia.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012 Oct;30(8):483–91.
2. Edwards, J. *Candida Species, en Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier. 8ª edición, 2015.
3. Iwen, P. *Mycotic Diseases, en Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Elsevier. 22ª edición, 2011.
4. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol*. 2014 Jan;31(1):42–8.
5. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzman-Blanco M, Tiraboschi IN, Cortes JA, Echevarría J, et al. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. *Rev Iberoam Micol*. 2013 Jul;30(3):179–88.
6. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units.pdf. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:S87–91.
7. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis*. 2011 Nov;15(11):e759–63.
8. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun;20:5–10.
9. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec;74(4):323–31.



10. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: A review of the literature for the burns surgeon. *Burns*. 2011 Mar;37(2):181–95.
11. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. *J Clin Microbiol*. 2006 Aug 1;44(8):2816–23.
12. Zárate Elizondo V. Prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de los pacientes con Candidemia atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante enero 2008 a diciembre 2010. [San José Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2012.
13. Hassan I, Powell G, Sidhu M, Hart WM, Denning DW. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *J Infect*. 2009 Nov;59(5):360–5.
14. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Jul;25(7):419–25.
15. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20(4):O245–54.
16. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):25–31.
17. Fortún J, Martín-Dávila P, Gómez-García de la Pedrosa E, Pintado V, Cobo J, Fresco G, et al. Emerging trends in candidemia: A higher incidence but a similar outcome. *J Infect*. 2012 Jul;65(1):64–70.

18. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 May;73(1):45–8.
19. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1164–70.
20. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of Bloodstream Infections Due to Candida Species and In Vitro Susceptibilities of Isolates Collected from 1998 to 2000 in a Population-Based Active Surveillance Program. *J Clin Microbiol*. 2004 Apr 1;42(4):1519–27.
21. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, et al. Species Identification and Antifungal Susceptibility Testing of Candida Bloodstream Isolates from Population-Based Surveillance Studies in Two U.S. Cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol*. 2012 Nov 1;50(11):3435–42.
22. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005 Apr 1;43(4):1829–35.
23. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent Exposure to Caspofungin or Fluconazole Influences the Epidemiology of Candidemia: a Prospective Multicenter Study Involving 2,441 Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Feb 1;55(2):532–8.
24. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Aznar-Martin J, et al. Risk Factors for Fluconazole-Resistant Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Aug 1;54(8):3149–54.

25. Chen L-Y, Kuo S-C, Wu H-S, Yang S-P, Chan Y-J, Chen L-K, et al. Associated clinical characteristics of patients with candidemia among different *Candida* species. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013 Dec;46(6):463–8.
26. Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2011 Mar;25(1):201–25.
27. Blumberg H, Jarvis W, Soucie M, Edwards J, Patterson J, Pfaller MA, et al. Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients- The NEMIS Prospective Multicenter Study.pdf. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):177–86.
28. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit\*: *Crit Care Med.* 2008 Jul;36(7):1993–8.
29. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What’s new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014 Jun;40(6):808–19.
30. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida Albicans* Versus Non-Albicans Intensive Care Unit-Acquired Bloodstream Infections: Differences in Risk Factors and Outcome: *Anesth Analg.* 2008 Feb;106(2):523–9.
31. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-albicans *Candida* spp.: *Crit Care Med.* 2008 Jul;36(7):2034–9.
32. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer.* 2008 Jun 1;112(11):2493–9.

33. Vaz C, Sampaio P, Clemons KV, Huang Y-C, Stevens DA, Pais C. Microsatellite multilocus genotyping clarifies the relationship of *Candida parapsilosis* strains involved in a neonatal intensive care unit outbreak. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Oct;71(2):159–62.
34. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and Therapeutic Aspects of Candidemia A Five Year Single Centre Study.pdf. *Plos One*. 2015;10(5).
35. Stratman RC, Martin CA, Rapp RP, Berger R, Magnuson B. Candidemia Incidence in Recipients of Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2010 Jun 1;25(3):282–9.
36. Dimopoulos G, Antonopoulou A, Armaganidis A, Vincent, J-L. How to select an antifungal agent in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):717–27.
37. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):685–702.
38. Eggimann P, Barberini L, Calandra T, Marchetti O. Invasive *Candida* infections in the ICU: Candidiasis in the ICU. *Mycoses*. 2012 Apr;55:65–72.
39. Champion EW, Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1445–56.
40. Kauffman C. Complications of Candidemia in ICU Patients: Endophthalmitis, Osteomyelitis, Endocarditis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 23;36(05):641–9.
41. Ásmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular Epidemiology of Candidemia: Evidence of Clusters of Smoldering Nosocomial Infections. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15;47(2):e17–24.
42. Darouiche RO. *Candida* in the ICU. *Clin Chest Med*. 2009 Jun;30(2):287–93.
43. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Bouza E, Guinea J. Production of biofilm by *Candida* and non-*Candida* spp. isolates causing fungemia: Comparison of biomass production and

- metabolic activity and development of cut-off points. *Int J Med Microbiol*. 2014 Nov;304(8):1192–8.
44. Mathé L, Van Dijck P. Recent insights into *Candida albicans* biofilm resistance mechanisms. *Curr Genet*. 2013 Nov;59(4):251–64.
  45. Ramage G, Martínez JP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem. *FEMS Yeast Res*. 2006 Nov;6(7):979–86.
  46. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-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 Mar;34(3):730–7.
  47. Plantinga TS, Johnson MD, Scott WK, van de Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, et al. Toll-like Receptor 1 Polymorphisms Increase Susceptibility to Candidemia. *J Infect Dis*. 2012 Mar 15;205(6):934–43.
  48. Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Genetic susceptibility to *Candida* infections: Genetic susceptibility. *EMBO Mol Med*. 2013 Jun;5(6):805–13.
  49. Johnson MD, Plantinga TS, van de Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, Alexander BD, et al. Cytokine Gene Polymorphisms and the Outcome of Invasive Candidiasis: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 15;54(4):502–10.
  50. Kumar V, Cheng S-C, Johnson MD, Smeekens SP, Wojtowicz A, Giamarellos-Bourboulis E, et al. ImmunoChip SNP array identifies novel genetic variants conferring susceptibility to candidaemia. *Nat Commun*. 2014 Sep 8;5:4675.
  51. Kullberg B-J, van de Veerdonk F, Netea MG. Immunotherapy: a potential adjunctive treatment for fungal infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Dec;27(6):511–6.

52. Hadley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway Jr SA. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1808–14.
53. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2014 Jun;40(6):839–45.
54. Guzman. Septic Shock Due to Candidemia: Outcomes and Predictors of Shock Development. *J Clin Med Res [Internet].* 2011 [cited 2015 Nov 2]; Disponible en: <http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/536>.
55. Colombo AL, Cortes JA, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. Recommendations for the diagnosis of candidemia in Latin America. *Rev Iberoam Micol.* 2013 Jul;30(3):150–7.
56. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep 1;49(9):3640–5.
57. Wheat LJ. Approach to the Diagnosis of Invasive Aspergillosis and Candidiasis. *Clin Chest Med.* 2009 Jun;30(2):367–77.
58. Tascini C, Sbrana F, Cardinali G, Ripoli A, Leonildi A, Amadori F, et al. Arterial blood culture to hasten the diagnosis of candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014 Jul;40(7):1059–60.
59. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, Schwartz D, Itzhaki A, Lazarovitch T, et al. Time to Blood Culture Positivity as a Marker for Catheter-Related Candidemia. *J Clin Microbiol.* 2008 Jul 1;46(7):2222–6.
60. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for Candida blood stream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Aug;64(4):402–7.

61. Horvath LL, George BJ, Hospenthal DR. Detection of Fifteen Species of *Candida* in an Automated Blood Culture System. *J Clin Microbiol*. 2007 Sep 1;45(9):3062–4.
62. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID\* \*This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18:9–18.
63. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)- $\beta$ -D-Glucan as a Prognostic Marker of Treatment Response in Invasive Candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 15;55(4):521–6.
64. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, others. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*. 2010;14(6):R222.
65. Held J, Kohlberger I, Rappold E, Busse Grawitz A, Hacker G. Comparison of (1->3)- $\beta$ -D-Glucan, Mannan/Anti-Mannan Antibodies, and Cand-Tec *Candida* Antigen as Serum Biomarkers for Candidemia. *J Clin Microbiol*. 2013 Apr 1;51(4):1158–64.
66. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR Diagnosis of Invasive Candidiasis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Microbiol*. 2011 Feb 1;49(2):665–70.
67. Bloos F, Bayer O, Sachse S, Straube E, Reinhart K, Kortgen A. Attributable costs of patients with candidemia and potential implications of polymerase chain reaction–based pathogen detection on antifungal therapy in patients with sepsis. *J Crit Care*. 2013 Feb;28(1):2–8.
68. Beyda ND, Alam MJ, Garey KW. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of *Candida* species using seeded blood samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Dec;77(4):324–6.

69. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin, Jr. DK, Calandra TF, Edwards, Jr. JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar;48(5):503–35.
70. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\*  
\*This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18:19–37.
71. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994;220(6):751.
72. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, 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.
73. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, 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 Apr 4;26(4):271–6.
74. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit: Prediction rule for Candida in ICU. *Mycoses*. 2011 Jan;54(1):46–51.
75. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic Shock Attributed to Candida Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun 15;54(12):1739–46.



76. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr 15;54(8):1110–22.
77. Muldoon EG, Denning DW. Editorial Commentary: Prophylactic Echinocandin: Is There a Subgroup of Intensive Care Unit Patients Who Benefit? *Clin Infect Dis*. 2014 May 1;58(9):1227–9.
78. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2472–82.
79. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):97.
80. Liu CY, Huang LJ, Wang WS, Chen TL, Yen CC, Yang MH, et al. Candidemia in cancer patients: Impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. *J Infect*. 2009 Feb;58(2):154–60.
81. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):634–43.
82. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections\*: *Crit Care Med*. 2008 Nov;36(11):2967–72.
83. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006): *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1612–8.

84. Caggiano G, Coretti C, Bartolomeo N, Lovero G, De Giglio O, Montagna MT. *Candida* Bloodstream Infections in Italy: Changing Epidemiology during 16 Years of Surveillance. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1–9.
85. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1695–703.
86. Hankovszky P, Társy D, Öveges N, Molnár Z. Invasive *Candida* Infections in the ICU: Diagnosis and Therapy. *J Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2015 Nov 24];1(4). Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/jccm.2015.1.issue-4/jccm-2015-0025/jccm-2015-0025.xml>.
87. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2014 Nov;18(6):631–7.
88. Bougnoux M-E, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon J-Y, CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008 Feb;34(2):292–9.
89. Guimarães T, Nucci M, Mendonça JS, Martinez R, Brito LR, Silva N, et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis*. 2012 Jun;16(6):e442–7.
90. Gaspar GG, Meneguetti MG, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015 Feb;48(1):77–82.
91. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of Candidemia and Candidemia-Related Death in Cardiothoracic ICU Patients .pdf. *Chest*. 2003;124:2244–55.

92. Méar J-B, Kipnis E, Faure E, Dessein R, Schurtz G, Faure K, et al. *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* interactions: More than an opportunistic criminal association? *Médecine Mal Infect.* 2013 Apr;43(4):146–51.
93. De Sordi L, Mühlshlegel FA. Quorum sensing and fungal-bacterial interactions in *Candida albicans* : a communicative network regulating microbial coexistence and virulence. *FEMS Yeast Res.* 2009 Nov;9(7):990–9.
94. Trejo-Hernández A, Andrade-Domínguez A, Hernández M, Encarnación S. Interspecies competition triggers virulence and mutability in *Candida albicans*–*Pseudomonas aeruginosa* mixed biofilms. *ISME J [Internet].* 2014 [cited 2015 Nov 25]; Disponible en: <http://www.nature.com/ismej/journal/vaop/ncurrent/full/ismej201453a.html>.
95. Papadimitriou-Olivgeris M, Spiliopoulou A, Fligou F, Manolopoulou P, Spiliopoulou I, Vrettos T, et al. Association of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* colonization or infection with *Candida* isolation and selection of non-*albicans* species. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Nov;80(3):227–32.
96. The French Mycosis Study Group, Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med.* 2014 Sep;40(9):1303–12.
97. Berdal J-E, Haagensen R, Ranheim T, Bjørnholt JV. Nosocomial Candidemia; Risk Factors and Prognosis Revisited; 11 Years Experience from a Norwegian Secondary Hospital. Chaturvedi V, editor. *PLoS ONE.* 2014 Jul 31;9(7):e103916.
98. Nucci M. Persistent Candidemia: Causes and Investigations. *Curr Fungal Infect Rep.* 2011 Mar;5(1):3–11.
99. Tang H-J, Liu W-L, Lin H-L, Lai C-C. Clinical manifestations and prognostic factors of central line-associated candidemia. *Am J Infect Control.* 2014 Nov;42(11):1238–40.

100. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of Therapeutic Strategies on the Prognosis of Candidemia in the ICU\*: Crit Care Med. 2014 Jun;42(6):1423–32.
101. The Candidemia Study Group, Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. Infection [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2015 Nov 25]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-015-0845-z>.
102. Maubon D, Garnaud C, Calandra T, Sanglard D, Cornet M. Resistance of Candida spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1241–55.
103. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. In: Mayo Clinic Proceedings [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2015 Nov 2]. p. 1011–21. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611606046>.