



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

TESIS

**“Características epidemiológicas y clínicas de las infecciones por *Candida* sp.  
durante 2012 en 3 hospitales de la Ciudad de Mexico. Red Mexicana de Micosis”**

QUE PRESENTA LA ALUMNA:

ERIKA PAOLA PLATA MENCHACA

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

ASESORES:

DRA. DORA EDITH CORZO LEÓN

DR ALFREDO PONCE DE LEON GARDUÑO

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Sifuentes Osornio

Tutor de tesis

Jefe del departamento de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Dora Edith Corzo León

Asesora de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Hospital General Dr Manuel Gea Gonzalez

Dr Alfredo Ponce de Leon Garduño

Jefe del laboratorio de Microbiología Clínica

Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

## Agradecimientos:

A mi familia, por que soy lo que soy gracias a ellos.

A mi papá que aunque se fue hace mucho tiempo sigue presente en todo momento.

A mi madre que es una mujer ejemplar y la persona a la que más admiro.

A mi hermano, a quien planeo orientar y servir como ejemplo de vida.

A mi tía Silvia, compañera incondicional en mi vida que me ha dado su amor sin pedir nada a cambio. No sería nadie sin ti.

A Jorge, por ser la mejor persona que he conocido, por tu inteligencia y principios.

Al Dr. Sifuentes por su inteligencia, conocimiento y experiencia .

A Dora, por su apoyo incondicional y compromiso académico.

Al Dr. Gullías por su apoyo durante mi residencia y preocupación por mi aprendizaje.

A Shanti, que ha sido la compañera en todos los momentos de mi vida. En todos.

## INDICE

- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- IV. JUSTIFICACIÓN
- V. OBJETIVO GENERAL
- VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS
- VII. PACIENTES Y MÉTODOS
- VIII. RESULTADOS
- IX. DISCUSIÓN
- X. CONCLUSIONES
- XI. CUADROS Y FIGURAS
- XII. REFERENCIAS

## I. INTRODUCCIÓN

### Epidemiología y factores de riesgo para candidemias

Candidemia es la presencia de especies de *Candida* sp en la sangre. Nunca debe considerarse contaminante y se debe hacer búsqueda de la fuente de infección. La candidemia representa la manifestación más importante de candidiasis diseminada (1). La incidencia de las candidemias ha aumentado significativamente en las últimas 3 décadas (2, 3, 4).

La candidiasis invasiva es una infección nosocomial de importancia creciente, especialmente en las unidades de cuidado intensivo. La mayor parte de las infecciones surgen de la flora nosocomial del huésped, sin embargo la adquisición nosocomial también se ha descrito por medio de soluciones intravenosas o por contaminación de las manos de los trabajadores de la salud (5, 6, 7).

Las infecciones intravasculares causadas por *Candida* spp. se asocian con tasas elevadas de morbilidad y mortalidad en hospitales de tercer nivel, en los que se han realizado la mayor parte de los estudios epidemiológicos. En general, la tasa de mortalidad es de 40-54%. (8-14).

En general los grupos de riesgo de candidemia son la estancia en UTI y huéspedes inmunocomprometidos. Los factores de riesgo bien conocidos para adquirir candidemia son: catéteres Hickman, supresores de ácido gástrico, admisión en UTI, sonda nasogástrica y la administración de antibióticos (15).

La mayor parte de los casos de candidemia se da en pacientes hospitalizados en UTI, unidades quirúrgicas, unidades neonatales, unidades de quemados y trauma. Otros factores de riesgo descritos son: presencia de catéteres intravasculares, NPT, antibióticos de amplio espectro, puntuación elevada de APACHE II, lesión renal aguda (en especial si requiere hemodiálisis), cirugía abdominal previa, perforaciones gastrointestinales y fugas de anastomosis.

El conocer la epidemiología local contribuye a elegir el tratamiento antifúngico adecuado (16-18).

### Pacientes inmunocomprometidos

Los grupos de alto riesgo para adquisición de candidemia son los pacientes con neoplasias hematológicas, receptores de trasplante de órgano sólido y TMO. Lo anterior es debido a que los pacientes que reciben quimioterapias que se asocian con daño extenso a la mucosa gastrointestinal **(19-24)**.

La neutropenia es común denominador en estas poblaciones. Además muchos de los pacientes receptores de trasplante de médula ósea también reciben esteroides sistémicos. Otros factores de riesgo son : uso de antibióticos de amplio espectro y uso de catéteres venosos centrales. La proporción de infecciones por *Candida* no-*albicans* ha aumentado significativamente en pacientes con neoplasias hematológicas en comparación con la población general. *C. glabrata* y *C. krusei* son las especies que se han encontrado con mayor frecuencia en algunos estudios (31 y 24% de los casos), proporción que disminuye en los casos de trasplante de órgano sólido. La presencia de CVC se asocia con la infección por *C. parapsilosis*. **(25-27)**.

### Distribución de especies

La especie causante más frecuente es *C. albicans*. Desde hace algunos años existe aumento de las especies no-*albicans* como causantes de enfermedad. En Estados Unidos se analizó la prevalencia de especies de *Candida* de 2004 a 2008 y se encontró que en el 54% de las especies aisladas en 2019 pacientes con candidiasis fueron especies no-*albicans*; *C. glabrata* en 26%, *C. parapsilosis* 16%, *C. tropicalis* 8%, *C. krusei* 3%.

Un reporte similar sobre una cohorte prospectiva en Francia mostró una prevalencia de 57% de *C. albicans*, seguida de *C. glabrata* en 17% y *C. parapsilosis* en 8% **(28, 29)**.

Por otro lado, en Latinoamérica se describe a *C. parapsilosis* en segundo lugar en frecuencia después de *C. albicans* **(30)**.

En los hospitales de tercer nivel de Estados Unidos se encontraron 2 factores de riesgo significativos para adquirir infecciones por cepas no-*albicans*: exposición previa a

fluconazol y presencia de catéter venoso central. Además, otros reportes indican que una cirugía abdominal previa y uso de antifúngicos sistémicos son factores independientes asociados con candidemias por especies no-*albicans* y especies de *Candida* potencialmente resistentes a fluconazol (31,32).

Los factores de riesgo descritos para adquirir infecciones por *C. glabrata* en pacientes de UTI no neutropénicos incluyen edad mayor a 60 años, cirugía abdominal reciente, intervalo de admisión a UTI, hemocultivo positivo de en los primeros 7 días de estancia hospitalaria, uso reciente de cefalosporinas, tumores sólidos y ausencia de diabetes mellitus (33).

### **Fisiopatología y manifestaciones clínicas**

Las vías más comunes por medio de las cuales existe una invasión de *Candida* a la sangre son: a través la mucosa gastrointestinal, catéteres intravasculares o desde un foco infeccioso distante, como en el caso de la pielonefritis.

La penetración a través del tracto gastrointestinal es el mecanismo más común por el cual las levaduras entran en el torrente sanguíneo en los pacientes neutropénicos y los pacientes hospitalizados en UTI. Las especies de *Candida* forman parte de la flora normal del intestino; muchos de los factores descritos conllevan a sobrecrecimiento de las levaduras y paso de las mismas a la sangre.

Las infecciones asociadas a los catéteres intravasculares han adquirido una importancia cada vez mayor, la colonización por *Candida* de los dispositivos intravasculares y su paso al torrente sanguíneo explica otro mecanismo de enfermedad.

La nutrición parenteral es un factor de riesgo importante. Estudios *in vitro* sugieren que existe una emulsión lipídica presente en la solución de la NPT que aumenta la producción de biofilm en los catéteres de silicona-elastómero y que favorece el crecimiento de *C. albicans*. (34).

La invasión del torrente sanguíneo es poco común desde un foco localizado, sin embargo se ha descrito que las infecciones ascendentes del tracto genitourinario causadas por *Candida* pueden ser una fuente de candidemia (35).

Las manifestaciones clínicas de la candidemia son variadas, y se puede tener un cuadro



clínico con fiebre mínima hasta un cuadro de choque séptico indistinguible de una infección bacteriana. La candidiasis invasora se define como la diseminación hematogena a múltiples órganos (ojo, riñón, válvulas cardíacas y menos comúnmente abscesos musculares). La diseminación oftalmológica se caracteriza por coriorretinitis con o sin vitreítis. La afección cutánea puede tener pústulas/pápulas diseminadas o nódulos subcutáneos. Puede hacer abscesos en músculo en casos menos comunes.

### Diagnostico

El estándar de oro para el diagnóstico de candidemia, es el aislamiento del microorganismo en cultivos de sangre; los hemocultivos deben obtenerse en todos los pacientes en los que se sospecha candidemia. Sin embargo los hemocultivos pueden ser negativos en pacientes con candidiasis invasora y el diagnóstico en esos casos se realiza por sospecha clínica. En los pacientes con hallazgos localizados en un órgano específico como piel o algunos tejidos, se debe obtener una biopsia con tinción, cultivo y análisis histopatológico. Cuando se encuentre disponible, se sugiere el uso del ensayo del beta-D-glucano, ya que puede ser útil como adyuvante en el diagnóstico junto con los hemocultivos y biopsia. Es particularmente útil en pacientes con infecciones poco accesibles para la obtención de una muestra (abscesos intraabdominales), ya que los hemocultivos tienen una baja sensibilidad en este contexto. El beta-D-glucano, esta presente en las paredes de muchos hongos, por lo cual no es específico para *Candida* spp. (36-41).

### Tratamiento

El conocer la epidemiología local contribuye a elegir el tratamiento antifúngico adecuado. En todos los casos se requiere tratamiento antifúngico; nunca se debe asumir que el solo retiro del catéter es un tratamiento adecuado para los casos de candidemia (42,43).

El aumento de especies no-*albicans* es relevante porque en algunos casos *C. glabrata* es resistente a fluconazol y todos los casos de *C. krusei*. Además la MIC (concentración mínima inhibitoria) para *C. parapsilosis* con todas las equinocandinas es más alta que para otras especies de *Candida*.

La prevalencia de las especies de *Candida* varía según la población estudiada y la

ubicación geográfica. Los factores de riesgo para resistencia a fluconazol que se han descrito son: neutropenia, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, hombres y exposición previa a fluconazol **(44,45)**.

## **Antifungicos**

Las diferentes clases de antifúngicos para el tratamiento de la candidiasis incluyen polienos, azoles y equinocandinas.

### **Azol**

El fluconazol se ha usado ampliamente en el tratamiento de la candidiasis desde que fue aprobado por la FDA en 1990. Los azoles actúan primariamente inhibiendo la enzima llamada lanosterol 14-alfa desmetilasa dependiente del citocromo P450. Esta enzima es importante en la conversión de lanosterol a ergosterol, un componente vital de la pared de los hongos.

Es un antifúngico con un excelente perfil de seguridad y esta disponible en presentación intravenosa y oral, además es barato. Tiene una alta biodisponibilidad, haciendo la presentación oral apropiada en la mayoría de los pacientes. Para el uso en candidemia se recomienda una dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg), luego 400 mg (6 mg/kg) cada 24 hrs **(46-50)**.

Otros azoles disponibles son el voriconazol, posaconazol e itraconazol.

La actividad del voriconazol contra las especies de *Candida* es superior a la de fluconazol en algunas especies. Sin embargo, la resistencia cruzada es frecuente, sobre todo en aislamientos de *C. glabrata*. El voriconazol tiene una actividad in vitro mayor que el fluconazol para *C. krusei*.

Posaconazol se encuentra disponible solo en suspensión oral. Está aprobado para uso como agente profiláctico en infecciones fúngicas en receptores de trasplante alogénico de médula ósea con enfermedad injerto contra huésped y en pacientes con neutropenia prolongada secundaria a quimioterapia para neoplasias hematológicas. También está aprobado para candidiasis oral, pero no para candidiasis sistémica.

## **Equinocandinas**

Las equinocandinas incluyen la caspofungina, anidulafungina y micafungina.

Son inhibidores no competitivos de la síntesis de 1,3-beta-D-glucano, que es un constituyente integral de la pared de los hongos (51).

Tienen una actividad excelente para la mayoría de las especies de *Candida*, tienen un perfil de seguridad favorable y están aprobadas para el tratamiento de la candidemia y otras formas de candidiasis invasora. Se prefieren como tratamiento inicial para las candidemias en las que se aísla o se sospecha *C. glabrata* o *C. krusei* y en pacientes críticamente enfermos.

Existen MIC de las equinocandinas más elevados para *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*. La resistencia a las equinocandinas se había identificado en pocos casos hasta ahora. Sin embargo la resistencia adquirida se ha reportado de manera creciente, sobre todo en cepas de *C. glabrata*.

El mecanismo de resistencia a equinocandinas es similar en todas las especies e incluyen mutaciones de los genes FKS-1 O FKS-2 que regulan la enzima objetivo de las equinocandinas.

Las equinocandinas no tienen actividad contra *Criptomococcus* o especies de *Trichosporon* (52).

Las dosis para administración IV son: caspofungina 70 mg dosis inicial, después 50 mg cada 24 hrs; se requiere reducción de la dosis si existe disfunción hepática. Anidulafungina dosis inicial 200 mg, luego 100 mg cada 24 hrs. Micafungina 100 mg cada 24 hrs, no se requiere dosis de carga.

Las reacciones adversas de las equinocandinas incluyen fiebre, tromboflebitis, cefalea y elevación de transaminasas.

## **Anfotericina B**

Es un polieno que interrumpe síntesis de la pared celular de los hongos por unión a los esteroides de la pared, sobre todo ergosterol, lo cual conlleva a la formación de poros que permiten la fuga de los componentes celulares. La anfotericina B deoxicolato tiene una actividad rápida y adecuada para la mayoría de las especies de *Candida*, por lo cual fue

la base del tratamiento de las candidemias por décadas. También se asocia con nefrotoxicidad importante. Esto ha llevado a la fabricación de derivados lipídicos como la anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B. La dispersión coloidal de anfotericina B se usa de manera infrecuente ya que causa más reacciones relacionadas con la infusión que la anfotericina B deoxicolato.

Las dosis recomendadas de anfotericina B deoxicolato son 0.5 a 1 mg/kg IV cada 24 hrs. Anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg IV cada 24 hrs.

Para la mayoría de las candidemias el factor más importante a determinar es si la especie de *Candida* es susceptible a fluconazol.

Se ha notado un aumento en la resistencia de *C. glabrata* a fluconazol y voriconazol.

### **Susceptibilidad en las diferentes especies de *Candida***

***C. albicans*:** La mayor parte de los aislamientos permanecen sensibles a fluconazol, equinocandinas y anfotericina B.

***C. krusei*:** Es intrínsecamente resistente a fluconazol, debido a la alteración de la isoenzima p450. Es resistente a flucitosina. El voriconazol resulta más efectivo en la isoenzima de P450 de *C. krusei*, resultando en mayores tasas de susceptibilidad.

Tiene susceptibilidad disminuida para anfotericina B, requiriendo dosis mucho más elevadas para el tratamiento. Se han descrito tasas de susceptibilidad del 75% en Latinoamérica y 92% en Norteamérica para voriconazol. Los aislados de *C. krusei* permanecen sensibles a posaconazol y equinocandinas (se han reportado pocos casos de resistencia). (53).

***C. glabrata*:** Usualmente resistente a azoles, por cambios en el eflujo del fármaco. Este tipo de resistencia puede surgir del uso de dosis altas de fluconazol. Existe resistencia cruzada con voriconazol. Por otro lado, se requieren dosis más elevadas de anfotericina B para tratar las infecciones por *C. glabrata*. (54,55).

Las equinocandinas continúan teniendo una excelente actividad contra *C. glabrata*. Sin embargo del 8-9% de los casos resistentes a fluconazol, también son resistentes a equinocandinas en los estudios de los casos de candidemia de 2006-2010.

***C. parapsilosis*:** Altamente susceptible a la mayoría de los antifúngicos.; sin embargo las MIC para *C. parapsilosis* con todas las equinocandinas son mayores que para otras especies de *Candida* aunque no precisamente resistentes (57).

Las implicaciones clínicas de estos datos son poco claras ya que en los estudios clínicos realizados se ha observado una respuesta a caspofungina similar a la respuesta con anfotericina B. Además, la eficacia clínica del 74% es similar a la candidiasis invasora por otras especies de *Candida* (58).

El estudio internacional de vigilancia de candidemias que se llevó a cabo de 2001 a 2005 estudió 9371 casos de candidemia por *C. parapsilosis*. En este estudio se encontró una susceptibilidad de 91 - 96% a fluconazol y voriconazol 95-98% (excepto en África y Medio Oriente, 79 y 86%); también se encontraron aislamientos de la terapia intensiva quirúrgica menos sensibles a fluconazol (59).

***C. tropicalis***: Usualmente susceptible a azoles, anfotericina B y equinocandinas. Han surgido raramente algunas candidemias con resistencia a caspofungina en pacientes con neoplasias hematológicas.

***C. lusitaniae***: Resistente a anfotericina B. Permanece sensible a azoles y equinocandinas (60).

***C. guilliermondii***: Más frecuentemente aislada en pacientes con neoplasias hematológicas. Usualmente susceptible a anfotericina B. Algunas aislamientos son resistentes a azoles y equinocandinas (61,62).

***C. dubliniensis***: Comparte muchas características fenotípicas con *C. albicans*, y muchos aislamientos se identifican como *C. albicans*. Por lo cual se requieren estudios especiales para diferenciar estas 2 especies (63).

Esta especie tomó importancia a partir del surgimiento de los casos de VIH. La mayor parte de los aislamientos permanecen sensibles a fluconazol, equinocandinas y anfotericina B.

## II. ANTECEDENTES

### Etiología, distribución de especies, factores de riesgo y pronóstico.

La candidemia es la principal causa de micosis invasiva en pacientes hospitalizados y tiene su mayor frecuencia en hospitales de tercer nivel **(64,65)**.

La distribución de las especies de *Candida* depende de la muestra analizada y del área geográfica donde se realiza el estudio.

En un estudio de 108 pacientes realizado por Diekema et al. mostró los cambios en la epidemiología de la candidemia respecto a la era pre-fluconazol y pre-equinocandinas en un hospital de tercer nivel de atención médica, en el cual se reportó una mortalidad a los 30 días de 33%. Describió la emergencia de *C. glabrata* en una mayor proporción de los casos de candidemia en las últimas décadas (casi un tercio de los casos, del 0 al 16%) a pesar del uso de equinocandinas siendo la tercera causa de candidemia, sin demostrar una disminución en la susceptibilidad de esta especie a fluconazol **(66)**.

Algunas de las razones por las cuales *C. glabrata* ha sido identificada en un mayor número de casos han sido estudiadas por Malani et al, 2011 y por Hebert et al. 2010, encontrando que se deba probablemente a cambios en la distribución de la edad de los pacientes y cambios en el uso de antibióticos. Este estudio tampoco se encontró un aumento en la incidencia de otras especies de *Candida* en las cuales existe menor susceptibilidad a equinocandinas in vitro (*C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*), a diferencia de lo que reportó Forrest (Forrest et al. 2008) respecto a *C. Parapsilosis* **(67-69)**.

La mayor parte de los estudios epidemiológicos de candidemia provienen de Brasil. Una proporción grande de casos de candidemia por *C. parapsilosis* se han atribuido a la baja adherencia a las prácticas de control de infecciones.

El aumento en el uso de antifúngicos empíricos y profilácticos se ha citado como causa de los cambios epidemiológicos en la epidemiología de la candidemia en los hospitales, en particular de *C. glabrata* **(70-73)**.

Un estudio brasileño de 7 años analizó el uso de antifúngicos y los cambios

epidemiológicos de la candidemia, y se encontró un aumento en la incidencia de especies no-albicans asociado al uso de fluconazol. Se documentó un aumento de la incidencia de *C. glabrata* en los últimos años. *C. tropicalis*, fue más frecuente que *C. parapsilosis* (segunda causa de candidemia después de *C. albicans* en reportes previos). (74).

En Argentina se estudiaron de manera retrospectiva los factores de riesgo para colonización/infección por especies de *Candida* no-albicans y se observó los pacientes con cirugía previa, en tratamiento con aminopenicilinas, carbapenémicos, glucopéptidos o quimioterapia, son las poblaciones de mayor riesgo (75).

En China se realizó un estudio que reportó una tasa de mortalidad del 31% en pacientes con cáncer. \*\*. *C. glabrata* fue más frecuente que *C. parapsilosis*. La historia de cirugía se encontró como factor de riesgo independiente para candidemia por *C. albicans*. En pocos lugares se ha estudiado el riesgo de candidemia según el tipo de cáncer. El cáncer de origen gastrointestinal fue la subpoblación con mayor riesgo en este último estudio (78%) para la adquisición de candidemia y las metastasis a distancia se asociaron con un mayor riesgo de infección por especies no-albicans. Las tasas de incidencia en China y Dinamarca son significativamente menores que en Brasil (76,77).

En un estudio reciente, la candidemia por *Candida krusei* se asoció con una mortalidad intrahospitalaria del 68% (48% atribuible directamente a la candidemia). La mayor parte de los pacientes con Candidemia por *C. krusei* son pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas. Los factores de riesgo que se asocian son: uso de antibióticos con actividad anaerobicida y esplenectomía.

Existe evidencia controversial respecto al uso previo de fluconazol y otros antifúngicos como factor de riesgo para infección intravascular por *C. krusei*. La mayoría de los estudios tienen una muestra pequeña y se trata de pocos estudios controlados que poseen sesgos importantes en la selección de los controles. El fluconazol es muy efectivo en prevenir las infecciones intravasculares por *C. albicans*, por lo que es predecible el hecho de estar ausente como factor de riesgo para adquirir infecciones por *C. albicans* y como consecuencia resulta falsamente asociado con candidemia por *C. krusei* (78).

En el 2009 Sipsas et al. estudió los cambios en la epidemiología de la candidemia en

pacientes con neoplasias hematológicas. Durante la década pasada se presentó un cambio en la distribución de las especies de candida causantes de candidemia, en la cual predominaron las especies no-albicans en 74% de los casos, siendo más comunes las infecciones por *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. La infección con mayor tasa de mortalidad fue la causada por *C. glabrata*. La presencia de candidemia es un marcador de enfermedad severa en pacientes hematológicos, que se asocia a altas tasas de mortalidad, independientemente del tratamiento antifúngico.

Un mayor recuento de levaduras en sangre se asoció con una alta tasa de mortalidad temprana. Por lo tanto los cultivos cuantitativos podrían ser útiles como factores pronósticos en los pacientes hematológicos con candidemia **(79)**.

La recuperación de la cuenta de neutrófilos es un factor predictor independiente de la mortalidad a corto plazo **(79,80)**.

La candidemia se asocia con altas tasas de mortalidad y morbilidad, mayor duración de las estancias hospitalarias y mayores costos en las instituciones hospitalarias, en especial en los pacientes severamente inmunodeprimidos con neoplasias hematológicas. Durante la década pasada se introdujeron nuevos antifúngicos con un mayor espectro microbiológico: equinocandinas y voriconazol. A pesar del uso amplio de la profilaxis antifúngica y la introducción de estos nuevos agentes, la incidencia y tasas de mortalidad asociadas a candidemia han permanecido estables en pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo. Sin embargo, las características epidemiológicas han cambiado, volviéndose más frecuentes *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Las tasas de mortalidad a 14 días en los pacientes con candidemia son más elevadas en casos de pacientes con puntajes de APACHE II mayores de 20, admisión a la UTI, carga microbiológica elevada >100 UFC/ml en hemocultivo. El pronóstico es más favorable en aquellos con recuperación de la cifra de neutrófilos y retiro del CVC en los 3 días posteriores a la candidemia. Los factores independientes de mortalidad descritos en los análisis multivariados son: carga microbiológica elevada, falta de recuperación en la cuenta de neutrófilos. La mortalidad a los 30 días se ha asociado con edad mayor de 50 años, bacteremia asociada al evento de candidemia, NT menores de 100 al diagnóstico, APACHE II elevado, uso de antibióticos de amplio espectro antes del diagnóstico de candidemia e infección progresiva (vs infección de novo). **(81)**.



El retiro de los catéteres centrales en los 3 días posteriores a la candidemia se relaciona con un efecto positivo en las tasas de mortalidad a corto plazo. Esto es consistente con un estudio previo en pacientes con cancer en el cual se demostró que el retiro del catéter en las primeras 72 hrs de la candidemia, mejoró la respuesta al tratamiento con antifúngicos (82-83).

## **MANEJO**

Son mejor tolerados los azoles y las equinocandinas para el tratamiento de las candidemias. La anfotericina B se usa en casos seleccionados, debido a las altas tasas de toxicidad asociadas a este medicamento. La eficacia de fluconazol y anfotericina B en pacientes inmunocompetentes es similar. Sin embargo Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. demostraron una mayor eficacia con el uso de anidulafungina, con tasas de mortalidad a 60 días similares en el grupo de fluconazol y en el grupo de anidulafungina (84-88).

Los datos de los estudios de eficacia en pacientes no-neutropénicos muestran una eficacia similar de azoles, equinocandinas y anfotericina B en el tratamiento de las candidemias. Sin embargo los datos son más limitados en poblaciones de pacientes neutropénicos con candidemia. Se trata de estudios prospectivos pequeños o estudios retrospectivos. No existen estudios aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia de los antifúngicos en pacientes neutropénicos (89).

Debido a que el uso profiláctico de fluconazol en pacientes neutropénicos se ha asociado a aumento de la prevalencia de especies no-albicans con susceptibilidad disminuída a fluconazol, la mayor parte de los pacientes neutropénicos son tratados con equinocandinas o anfotericina B.

El rol del voriconazol en comparación con equinocandinas permanece poco claro. El mayor problema reside en la existencia de resistencia cruzada a voriconazol en aislamientos de *C. glabrata* resistentes a fluconazol.

**Equinocandinas.** Muchos estudios aleatorizados han comparado la eficacia de las equinocandinas. Han sido igual de efectivas y mejor toleradas que la anfotericina B.

**Anfotericina B.** Es un medicamento efectivo, sin embargo se usa raramente por tener muchas reacciones adversas. Es útil en casos de resistencia a otras clases de

antifúngicos.

En 2012 se realizó un estudio internacional de 1915 pacientes que mostró que los pacientes tratados con equinocandinas tuvieron mayor sobrevida que aquellos tratados con azoles o con anfotericina B (OR 0.65, 95% CI 0.45-0.94). **(90)**.

Para elegir un antifúngico para el tratamiento en un paciente que se sospeche candidemia, se debe considerar si el paciente tiene historial reciente de uso de azoles, prevalencia de las especies de *Candida* y la susceptibilidad a antifúngicos en el centro hospitalario donde se encuentre, severidad de la enfermedad, comorbilidad que aumentan el riesgo de especies de *Candida* resistentes a fluconazol (neutropenia), evidencia de involucro del sistema nervioso central, endocarditis, ojos y/o vísceras, intolerancia a algún antifúngico.

**Pacientes no neutropénicos.** En pacientes no neutropénicos con candidemia que están clínicamente estables y que no han estado expuestos a azoles recientemente, y que están en unidades clínicas en las que se aísla no comúnmente *C. glabrata* o *C. krusei* (<15% de todas las especies causantes de candidemia), es aceptable la terapia inicial con fluconazol.

Las infecciones moderadas-severas y/o con un riesgo incrementado de infección por especies no-albicans, se prefiere iniciar con una equinocandina antes de identificar la especie causante del cuadro clínico **(91)**.

Sin embargo, en los pacientes en quienes se ha documentado infección por *C. glabrata* y han respondido adecuadamente al tratamiento con fluconazol o voriconazol y los hemocultivos de seguimiento son negativos, se puede continuar el tratamiento con fluconazol.

En pacientes neutropénicos, hay consideraciones importantes para elegir el tratamiento adecuado:

Todos los pacientes neutropénicos con candidemia deben ser tratados con una equinocandina o anfotericina B ya que existe riesgo de infección por especies no-albicans, especialmente si estuvieron expuestos recientemente a profilaxis con fluconazol). El fluconazol debe utilizarse en pacientes clínicamente estables que no han recibido profilaxis con fluconazol.

Los pacientes con candidemia por *C. parapsilosis* deben ser tratados preferiblemente con fluconazol que con una equinocandina. Sin embargo los pacientes que han mejorado clínicamente con una equinocandina y los hemocultivos de seguimiento son negativos, se puede continuar con dicho tratamiento.

No está recomendado el uso de fluconazol como tratamiento empírico inicial para *C. glabrata*. El uso de voriconazol tampoco se recomienda por la existencia de resistencia cruzada entre fluconazol y voriconazol. En el caso de *C. krusei* ésta resistencia cruzada NO existe. En centros donde el aislamiento de *C. glabrata* o *C. krusei* es mayor del 15% de todas las especies de *Candida*, se recomienda el uso de equinocandinas. En caso de usarse anfotericina B como tratamiento alternativo, se prefieren las formulaciones lipídicas y se recomienda administrar dosis altas de anfotericina B, particularmente en pacientes inmunocomprometidos **(92, 93)**.

La terapia con voriconazol en reducción por vía oral se recomienda en pacientes con *C. krusei* o *C. glabrata* susceptible a voriconazol.

La duración apropiada del tratamiento para candidemia no se ha estudiado. Un mínimo de 2 semanas de tratamiento después de que los hemocultivos han sido negativos es la duración recomendada por las guías de IDSA del 2009.

Se deben obtener hemocultivos diariamente después de iniciar el tratamiento para determinar la fecha de esterilización. Si los hemocultivos permanecen positivos, se debe buscar un foco metastásico, como abscesos o endocarditis. Además, todos los pacientes deben resolver los síntomas atribuibles a candidemia y resolución de la neutropenia antes de suspender el antifúngico.

Una mayor duración del tratamiento e interconsulta con Infectología deben considerarse en pacientes con un foco metastásico o endocarditis.

### **Terapia combinada**

No ha sido establecido si el tratamiento combinado debe ser usado para candidemia. Su uso no está recomendado **(94)**.

## **EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES**

*Evaluación oftalmológica.* Todos los pacientes con candidemia deben tener un examen

oftalmológico para buscar evidencia de endoftalmitis, incluso en pacientes asintomáticos.

Por otro lado, está recomendado retirar catéteres centrales en los pacientes con candidemia **(95, 96)**.

Existe evidencia que el aclaramiento de la fungemia es más rápida al retirar los dispositivos intravasculares y se ha documentado una mayor mortalidad si los pacientes no se retiran **(97-99)**.

Es necesario además el tratamiento antifúngico; nunca se debe asumir que la remoción del catéter es el único tratamiento adecuado de la candidemia.

Algunos expertos han sugerido que la remoción de catéter podría no ser necesaria en pacientes neutropénicos con candidemia (pacientes con neoplasias hematológicas en tratamiento con quimioterapias citotóxicas y en receptores de trasplante de médula ósea), en quienes la sospecha del origen de la infección es más frecuentemente el tracto gastrointestinal, más que los catéteres centrales. Éste mismo autor sugiere que no todos los catéteres centrales en pacientes no neutropénicos deben ser retirados **(100, 101)**.

Existe controversia y limitaciones en los estudios observacionales y análisis de subgrupos de estudios aleatorizados, incluyendo confusores no reconocidos, sesgos de tratamiento, ausencia de criterios estandarizados para retiro del catéter o datos en el momento del retiro y ausencia de poder estadístico.

A pesar de esto, el consenso actual incluyendo lo establecido en las guías de la IDSA respecto al manejo de candidemias. En la mayoría de los pacientes con candidemia se deben retirar los catéteres centrales **(102-109)**.

## **TRATAMIENTO EMPÍRICO**

Se administra rutinariamente en pacientes con neutropenia grave y fiebre porque se encuentran en riesgo de candidiasis invasora.

Los pacientes no neutropénicos con fiebre persistente o hipotensión inexplicada a pesar de antibióticos de amplio espectro pueden presentar candidemia o candidiasis invasora. Estos pacientes se benefician del tratamiento empírico o preventivo con un antifúngico.

La elección del agente debe ser guiado por la estabilidad hemodinámica del paciente y

si el paciente ha tenido exposición previa a antifúngicos **(110)**.

Si no ha sido identificada la especie causante se debe tomar una decisión con otras bases, por ejemplo, si el paciente está colonizado con una especie conocida resistente a fluconazol y conociendo la proporción de candidemias en cada centro hospitalario.

Las guías de la IDSA del 2009 recomiendan que el tratamiento antifúngico empírico debe considerarse en los pacientes críticamente enfermos que están en riesgo de candidiasis invasora y que se encuentran con respuesta inflamatoria persistente a pesar de tratamiento antibiótico **(111)**.

Los criterios para evaluar la necesidad del uso de un antifúngico se encuentran mal definidos y deben incluir la evaluación clínica de los factores de riesgo (CVC, NPT, hemodiálisis, trauma, antibióticos de amplio espectro, cirugía reciente (particularmente cirugía abdominal), marcadores serológicos de candidiasis invasora (beta-D-glucano) y cultivos de colonización por *Candida* en sitios no estériles.

No está claro si el uso empírico de fluconazol es benéfico como tratamiento empírico, ya que la incidencia de candidiasis invasora ocurrió con una diferencia no significativa entre los grupos estudiados, ya que se trataba de un estudio con pocos pacientes **(112)**.

El tratamiento empírico con antifúngicos debe administrarse únicamente en pacientes que se sospecha que están en un riesgo incrementado de candidiasis invasora. Se puede administrar equinocandina o fluconazol, depende del riesgo para adquirir una u otra especie de *Candida*.

La mortalidad de la candidemia sin tratamiento es alrededor del 60% y con tratamiento del 30-40%. Un retraso en el tratamiento aumentar significativamente las tasas de mortalidad, según los días transcurridos sin tratamiento **(113-115)**.

Los pacientes con candidemia que se encuentran en choque séptico, el pronóstico es aún peor. La mortalidad en estos casos se reporta hasta del 64% durante la hospitalización. En los pacientes en los que se logró un control adecuado del foco infeccioso en 24 hrs y el tratamiento antifúngico se instauró en las primeras 24 hrs del establecimiento del choque séptico, se reporta una mortalidad del 53%, en comparación con 98% en el grupo de pacientes que no alcanzó estas metas. Otros factores predictores de mortalidad son transfusión de concentrados eritrocitarios, metastasis de tumor sólido, falla cardíaca

clase IV y puntajes de APACHE II más elevados.

Los factores de riesgo que clásicamente se han asociado con aumento de la mortalidad son puntajes de APACHE II elevados, dosis inadecuada de fluconazol, ausencia de retiro del catéter venoso central, edad avanzada, uso de inmunosupresores e infección por *C. tropicalis* **(116-118)**.

La mortalidad de *C. parapsilosis* se ha reportado más baja que otras especies de *Candida*.

Los pacientes en UCI, la presencia de diabetes mellitus, inmunosupresión y ventilación mecánica también se han asociado con aumento de la mortalidad **(119)**.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se dispone de muy pocos estudios que investiguen la epidemiología de la candidemia en países latinoamericanos. Los escasos programas de vigilancia que se enfocaron en candidemia en nuestro entorno continúan limitados a pocos países y cabe resaltar que, la información más consistente sobre las tasas de incidencia y epidemiología de candidemia en América del Sur proviene de Brasil. La incidencia reportada de candidemia en Latinoamérica es mayor que la reportada en otros países. Al igual que en E.U.A, *Candida* fue el 4<sup>to</sup> patógeno en importancia en infecciones intravasculares, y se asoció con una tasa de mortalidad bruta de 30 días de 54%. La distribución de especies fue diferente a la del Hemisferio Norte, donde existen tasas más altas de candidemia causada por *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis*, y tasas más bajas de candidemia causada por *Candida glabrata*. Por lo tanto, los factores de riesgo, la distribución de especies, los patrones de sensibilidad y los resultados terapéuticos parecen diferir por región geográfica.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Los factores de riesgo, la distribución de especies, los patrones de sensibilidad y los resultados terapéuticos en candidiasis invasiva parecen diferir por región geográfica.

Lo anterior nos permite decir que es necesario llevar a cabo estudios de vigilancia epidemiológica más extensos y representativos de nuestro país.

Es importante mencionar que los datos epidemiológicos obtenidos sobre candidemia son relevantes para ampliar el conocimiento sobre las infecciones fúngicas oportunistas nosocomiales, así como para proveer de herramientas para implementación de mejores métodos de prevención y tratamiento de la candidemia, sobre todo en las instituciones hospitalarias de tercer nivel, donde es mayor la incidencia de este tipo de infecciones.



## **V. OBJETIVO GENERAL**

Describir la epidemiología de las infecciones sanguíneas causadas por *Candida* en tres institutos nacionales de salud de la ciudad de México.

## **VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Realizar análisis descriptivo de la distribución de especies y análisis de factores de riesgo.
- Describir los patrones de susceptibilidad a los agentes antifúngicos.
- Calcular los costos de la atención en candidiasis invasiva

## VII. PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio multicéntrico, propectivo y observacional. La obtención de los datos se realizó de manera prospectiva en 3 institutos de atención médica de tercer nivel en la ciudad de México (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Instituto Nacional de Rehabilitación y del Instituto Nacional de Cancerología). Se extrajeron los datos de las características de los pacientes en un formato realizado con fines de este estudio y posteriormente se colectaron en la base de datos electrónica.

Se realizó un análisis detallado de las características clínicas, y comorbilidades de cada paciente. Se realizó seguimiento para conocer el desenlace primario (mortalidad) y desenlaces secundarios (alta hospitalaria, alta de UCI) de los pacientes a los 30 días y más, a partir del aislamiento microbiológico.

También se recopilaron los aislamientos para la confirmación de la identificación de cada especie y pruebas de susceptibilidad. Se realizó el análisis de los datos y se describe la tasa cruda de mortalidad, alta hospitalaria, comorbilidades, evaluación clínica, distribución de las especies de *Candida* y susceptibilidad a antifúngicos.

El análisis estadístico se llevó a cabo de la siguiente manera. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de Chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher según el caso y las variables continuas se analizaron utilizando la prueba t de student o U-Mann Whitney según correspondiera. Se utilizó la paquetería SPSS 20 para el análisis de datos.

## VIII. RESULTADOS

Se obtuvieron 46 casos de candidemias en 2012. Las características generales de la población se muestran en la **Tabla 1**. La distribución de los sexos fue homogénea. En 29 casos (64.4%) se obtuvo cultivo de la punta.

En cuanto a los desenlaces primarios del estudio se observó que la mortalidad fue de 53.5% (23 casos) a los 30 días de seguimiento. El 51.2% restante (22 casos) fueron dados de alta a los 30 días de episodio. Se documentó infección profunda en 5 casos (11.1%), sin embargo en la mayor parte de los casos no se realizó una búsqueda intencionada de la infección profunda. El origen de la muestra de la fungemia en 20 casos (44.4%) de los casos fue del catéter central y 16 casos (35.6%) de muestra de vena periférica. Las fungemias originadas en el catéter fueron 6 casos (13.3%). Durante el análisis de los resultados observamos que sólo en el 73.3% de los casos se obtuvieron hemocultivos de control. La razón de la ausencia en la toma de los hemocultivos en la mayor parte de los casos fue que el paciente falleció en las primeras 24 hrs de la toma del hemocultivo inicial.

En total, 21 pacientes (46.7%) ingresaron a un área de cuidados intensivos y se encontraban en UCI durante el evento de candidemia. Un menor porcentaje de los pacientes (42.2%) se encontraba en áreas médicas al ingreso.

En cuanto a las características basales de los pacientes encontramos que la mayor proporción de nuestros pacientes, 16 (35.6%) tenía el antecedente de cirugía, 14 de ellos abdominal. 12 pacientes (26.7%) tenían diagnóstico reciente de neoplasia hematológica y presentaban neutropenia grave al momento de la candidemia. 8 pacientes (17.8%) tenían antecedente de neoplasia sólida. Un porcentaje no despreciable de los pacientes (13.3%, 6 pacientes) tenía antecedente de quemaduras.

En los 14 días previos a la candidemia se observó la tendencia de los pacientes a presentar una candidemia según los antibióticos recibidos previamente. La mayor parte había recibido 1-2 antibióticos (46.7%, 21 pacientes), sin embargo 37.8% estuvieron expuestos a por lo menos 3-4 antibióticos antes del episodio de candidemia. Los fármacos inmunosupresores también descritos como factor de riesgo para candidemia, en esta ocasión se encontraron en una proporción de 26.7% (esteroides) y 2.2% (1 caso)

en el caso de los inmunosupresores. El 22.2% de los pacientes tenía antecedente de haber recibido quimioterapia en las 2 semanas previas.

Al momento de la candidemia el 87.5% de los casos (14 casos) se encontraba con ventilación mecánica invasiva y el 40% con NPT. 34 pacientes (75.6%) tenían catéter central temporal al momento de la candidemia. Dentro de las 72 hrs de la documentación de candidemia se realizó reemplazo del catéter en el 88.9% de los casos. La mayor parte en un sitio distante. Durante el episodio de candidemia, la la condiciones clínica de los pacientes en el 65.1% fue sepsis. Con un porcentaje de 25.6% (11 pacesintes) que se encontraban con criterios de choque séptico al momento de a candidemia.

Las especies de *Candida* aisladas en nuestro estudio fueron las siguientes: *C. albicans* 19 casos (42.2%), *C. tropicalis* 9 casos (20%), *C. glabrata* 8 casos (17.8%), *C. parapsilosis* 6 casos (13.3%). Sólo observamos 1 caso de candidemia causada por *C. lusitaniae*, *C. famata* y *C. guillermondi*.

En el grupo de pacientes con antecedente de bacteriemia previa, observamos que lo más frecuente en 4 casos (26%) es el antecedente de haber tenido bacteremia mixta y en segundo lugar, se encontró la bacteremia por *Enterococo* y *S. aureus* (20%, 3 casos).

En el 22.2% (10 casos) se observó que los pacientes tenían antecedente de haber recibido algún antifúngico antes de la candidemia. La misma proporción de ellos habían recibido fluconazol y anidulafungina.

Los pacientes que recibieron tratamiento para la candidemia fueron 44/45 (97%). El único caso que no recibió tratamiento fue porque el paciente falleció el mismo día de la toma del hemocultivo antes de los resultados de éste. En 13 casos (29.5%) el tratamiento inicial fue fluconazol, en 11 casos (25%) anfotericina B deoxicolato y en 9 casos (20.5%) fue anidulafungina. Este tratamiento inicial se decidió en base a la condición clínica inicial del paciente, presencia de neutropenia grave y disponibilidad de fármaco.

En un tercio de los casos (31.1%) el tratamiento inicial se cambió. Las razones del cambio fueron principalmente ajuste de tratamiento según susceptibilidad probable o confirmada y en pocos casos por la falta de disponibilidad de medicamento.

En el análisis univariado se encontraron como factores de riesgo asociados a mortalidad los siguientes: Edad mayor de 60 años (RM 5.07 (IC 95% 1.17-21.91, p=0.029), Karnofsky RM 0.86 (IC 95% 0.75-0.98, P=0.033), APACHE II  $\geq$ 16 RM 7.24 (IC 95% 1.48-35.31, p=0.014) y sepsis grave RM 4.37 (IC 95% 1.21-15.81, p=0.024). La presencia de lesión renal aguda RM 8.23 (IC 95% 0.92- 73.79, p=0.059) se encontró con tendencia a la significancia estadística.

## IX. DISCUSIÓN

Clásicamente los estudios epidemiológicos de candidemia por *C. albicans* reportan una mortalidad atribuible por arriba del 40%. Sin embargo existen estudios recientes que reportan tasas más bajas. A pesar de este hallazgo existe evidencia de que a pesar de el surgimiento de nuevas terapias antifúngicos. La mortalidad asociada a candidemia encontrada en nuestro estudio es similar a la encontrada en el resto de estudios internacionales. Probablemente la prevalencia de candidemia está subestimada, ya que los hemocultivos pueden ser falsamente negativos en un 50% de los pacientes, sin embargo carecemos actualmente de otro gold estándar para el diagnóstico.

La importancia de este trabajo radica en que se trata de el primer estudio prospectivo multicéntrico de vigilancia epidemiológica de candidemia en México, que refleja la importancia del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, sobre todo en pacientes críticamente enfermos. Mostrar la importancia de la prevalencia, morbilidad y mortalidad de los pacientes así como los costos relacionados con la atención de los pacientes con candidemia permitirá planear estrategias para incidir en este problema frecuente y subdiagnosticado.

En el modelo de regresión logística incluimos todas las variables que resultaron con  $p < 0.1$ , ya que creemos que al ampliar la muestra de pacientes en un momento posterior estas variables podrían llegar a tener significancia estadística.

Los factores de riesgo asociados a mortalidad en este estudio en el análisis univariado fueron: edad mayor de 60 años, APACHE II mayor o igual a 16, Karnofsky y sepsis grave. Como factor independiente asociado a muerte en el análisis multivariado se encontró el APACHE  $\geq 16$ , lo cual corresponde con lo encontrado en otros estudios internacionales. La edad mayor de 60 años se incluyó en el análisis multivariado con una  $p$  no significativa de 0.085. Sin embargo pensamos que esto puede ser debido a que el tamaño de la muestra en este momento es pequeña y que sería interesante analizarlo con el estudio a gran escala aumentando el tamaño de la muestra.

En este estudio se encontró una distribución de las especies según el orden de frecuencia: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. Al compararlo con el estudio multicéntrico prospectivo más grande realizado en Latinoamérica realizado por Nucci et

al. (120) en el cual se describió la distribución de especies de *Candida*. 36.2% episodios de 672 casos se observaron en adultos. Se reportó la incidencia más alta de casos en Colombia y la más baja en Chile. La epidemiología de la candidemia es variable según la zona estudiada y se reportó una mortalidad global a 30 días del 40.7%. En este estudio *C. parapsilosis* fue la especie encontrada más frecuentemente después de *albicans*. En este estudio realizado por Nucci et al. la mayor parte de los pacientes fueron niños y neonatos, sin embargo no se observó que *C. parapsilosis* se agrupara en esta población, teniendo una distribución homogénea en adultos y niños.

Nuestro estudio toma relevancia ya que forma parte de un gran estudio multicéntrico en Latinoamérica que busca obtener datos sobre la epidemiología de la candidemia en Latinoamérica en población adulta, para poder extrapolar los resultados con mayor confianza y así poder soportar nuestras decisiones de manejo en cada paciente.

Se han encontrado distintos factores de riesgo y en el caso de este estudio fue mayor la asociación de candidemia con cirugía abdominal previa. Las neoplasias hematológicas y sólidas, presencia de VMI y uso de NPT fueron otros factores de riesgo observados en una gran proporción de los casos. Estos factores de riesgo han sido descritos en la mayoría de los estudios internacionales previamente. Sin embargo en nuestro centro fue mayor la proporción de casos con antecedente de cirugía abdominal con respecto a los casos de pacientes hematológicos.

Existen muchos casos de pacientes con criterios para indicación de antifúngicos profilácticos y que no son reconocidos. La candidemia es un problema bien reconocido que debe buscarse intencionadamente en pacientes susceptibles desde un inicio, ya que este punto influye directamente en el tratamiento temprano y mortalidad de los pacientes, así como en la búsqueda de infección profunda y retiro de líneas centrales de manera oportuna.

La causa de muerte es más fácil de establecer ya que éste es un estudio prospectivo, además también fue más sencillo saber si la candidemia fue la causa de la falla orgánica que condujo a la muerte. La muestra del presente estudio es pequeña, por lo que la validez externa del estudio no es adecuada y no se pueden generalizar los resultados a países latinoamericanos.

En este estudio se observaron resultados similares al estudio de Schuster et al. 2012 respecto al uso previo de fluconazol parece ser un factor de riesgo menos significativo que lo descrito previamente. Probablemente el fluconazol es un factor aditivo en un huésped vulnerable con comorbilidades previas como cáncer, neutropenia, esplenectomía, diálisis y que ha recibido antimicrobianos con actividad anaeróbica que resultan en la colonización por *C. krusei*. Además es plausible biológicamente que la descolonización intestinal de bacterias anaeróbicas favorezca la colonización intestinal por especies de *Candida* no-*albicans* y que exista traslocación a la sangre en pacientes con neutropenia y en pacientes con mucositis inducida por quimioterapia.

Se ha postulado que la presencia de un aumento en los aislamientos de las especies no-*albicans* se asocia a la presión selectiva por el uso de fluconazol. Incluso algunos estudios muestran evidencia sólida respecto a este punto **(121-123)**.

También se han relacionado otros factores de riesgo como el uso de equinocandinas, ubicación geográfica y edad.

En este estudio las proporciones de cepas sensibles son mayores que las reportadas en la literatura. La susceptibilidad de las cepas no-*albicans* es bastante aceptable. Se encontró una proporción de 14% de casos de *C. tropicalis* resistente a anfotericina B (lo cual concuerda con lo reportado en literatura respecto a la susceptibilidad de *C. tropicalis* y 14% de casos (2 casos) de *C. glabrata* resistente a anfotericina B. Se ha descrito previamente la necesidad de dosis más altas de anfotericina para tratar casos de candidemia por esta cepa **(124,125)**.

También se encontró 14% de resistencia a posaconazol **(126)**.

Sin embargo, en caso de *C. glabrata* es importante tomar en cuenta que a pesar de que el MIC para fluconazol se encuentre en rango de sensibilidad, el efecto del fluconazol es dosis dependiente. Por lo tanto, a todos los pacientes se les debe indicar una dosis mayor de fluconazol. Esto requiere vigilancia epidemiológica y clínica posterior.

En nuestro estudio, el 11.1% de los pacientes no recibió tratamiento para la candidemia; la causa principal de este aspecto fue el diagnóstico tardío, por la mortalidad muy temprana de los pacientes después de la ocurrencia de la candidemia. Esto concuerda con lo observado en el estudio de Nucci et al. 2013 **(127)**.



El conocer la prevalencia de las especies no-albicans es importante ya que la susceptibilidad a antifúngicos varía entre las diferentes especies. Los hallazgos de este estudio sobre los factores de riesgo asociados a este tipo de infecciones puede ayudar a guiar la terapia antifúngica empírica inicial en nuestra institución, ya que los pacientes infectados con especies no-albicans son más susceptibles a adquirir cepas resistentes a fluconazol.

Los planes futuros de este estudio son analizar los datos con una muestra mayor, completa y con validez externa, que permita obtener análisis multivariados para la obtención de resultados con mayor validez interna para poder identificar los factores de riesgo asociados más fuertemente con candidemia en nuestro Instituto.

Se necesitan más estudios que permitan expandir la epidemiología de la candidemia en países individuales, especialmente en aquellos donde no existen datos.

Será interesante realizar estudios que incluyan varias poblaciones de adultos y niños **(128)**.

## X. CONCLUSIONES

La mortalidad asociada a candidemia encontrada en ese estudio es más elevada que la descrita en la literatura en Latinoamérica: 53.5%. Los factores de riesgo asociados a mortalidad con significancia estadística fueron: Karnofsky, edad mayor de 60 años, APACHE II mayor o igual a 16, sepsis grave al momento de la candidemia. El factor independiente asociado a mortalidad fue APACHE II  $\geq 16$ .

La candidemia continúa siendo una complicación en pacientes hospitalizados y graves, con consecuencias graves en la salud, costos de hospitalización y utilización de recursos.

La distribución de las cepas varía según el país estudiado en Latinoamérica, sin embargo se observó al igual que en los grandes estudios que la especie más frecuente sigue siendo *C. albicans*.

Este estudio nos muestra las tendencias de prevalencia de especies, factores de riesgo y sensibilidad a antifúngicos para contar con una herramienta al juicio clínico en la decisión del tratamiento antifúngico inicial, prevención de infección por *Candida sp.* y dar seguimiento adecuado a los pacientes después de su identificación temprana.

Las bajas tasas de resistencia a antifúngicos en nuestro instituto son comparables a las observadas en el resto de Latinoamérica.

**XI. TABLAS Y FIGURAS**

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN**

	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Total de casos</b>	23	16	6	<b>45 (100%)</b>
Hombre	13	4	6	<b>23 (51.1%)</b>
Mujer	10	12	0	<b>22 (48.9%)</b>
<b>Origen de la muestra</b>				
Catéter central	9	5	6	<b>20 (44.4%)</b>
Vena periférica	8	8	0	<b>16 (35.6%)</b>
Ambos	5	3	0	<b>8 (17.8%)</b>
Desconocido	1	0	0	<b>1 (2.2%)</b>
<b>Cultivo de punta</b>	16	7	6	<b>29 (64.4%)</b>
<b>Origen en catéter</b>	1	2	3	<b>6/29 (21%)</b>
<b>Hemocultivos de control</b>	18	10	5	<b>33 (73.3%)</b>
<b>Paciente hospitalizado</b>	23	14	6	<b>43 (95.6%)</b>
<b>Area de ingreso</b>				
Médica	11	8	0	<b>19 (42.2%)</b>
Quirúrgica	0	1	0	<b>1 (2.2%)</b>
GYO	0	1	0	<b>1 (2.2%)</b>
ICU	10	5	6	<b>21 (46.7%)</b>
Urgencias	1	0	0	<b>1 (2.2%)</b>
Pisito	0	1	0	<b>1 (2.2%)</b>
Desconocemos	1	0	0	<b>1 (2.2%)</b>
<b>UCI al momento de la candidemia</b>	10	5	6	<b>21 (46.7%)</b>
<b>Candidemia adquirida en otro hospital</b>	4	0	0	<b>4 (8.9%)</b>

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.  
CONDICIONES MÉDICAS EN LOS 3 MESES PREVIOS A LA  
CANDIDEMIA**

	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Neoplasia hematológica</b>	3	9	0	<b>12 (26.7%)</b>
<b>Enfermedad cardíaca</b>	7	3	0	<b>10 (22.2%)</b>
<b>Lesión renal aguda</b>	4	4	0	<b>8 (17.8%)</b>
<b>Neoplasia Sólida</b>	1	7	0	<b>8 (17.8%)</b>
<b>Cirugía 3 meses previos</b>	13	3	0	<b>16 (35.6%)</b>
Cirugía Abdominal	12	2	0	<b>14 (87.5%)</b>
Cirugía Torácica	1	0	0	<b>1 (2.2%)</b>
Cirugía Genitourinaria	0	1	0	<b>1 (2.2%)</b>
<b>Neutropenia</b>	2	8	0	<b>10 (22.2%)</b>
<b>Enfermedad neurológica</b>	5	1	0	<b>6 (13.3%)</b>
<b>Enfermedad pulmonar</b>	4	1	0	<b>5 (11.1%)</b>
<b>Enfermedad hepática</b>	1	1	0	<b>2 (4.4%)</b>
<b>Diabetes</b>	3	3	0	<b>6 (13.3%)</b>
<b>Uso de insulina</b>	2	1	0	<b>3 (6.7%)</b>
<b>Enfermedad renal crónica</b>	2	0	0	<b>2 (4.4%)</b>
<b>Diálisis</b>	6	0	0	<b>6 (13.3%)</b>
<b>Enfermedad reumatológica</b>	4	0	0	<b>4 (8.9%)</b>
<b>Neutropenia grave al momento de la candidemia</b>	3	9	0	<b>12 (26.7%)</b>
<b>Quemaduras</b>	0	0	6	<b>6 (13.3%)</b>
<b>Dermatosis por candida</b>	1	2	0	<b>3 (7%)</b>

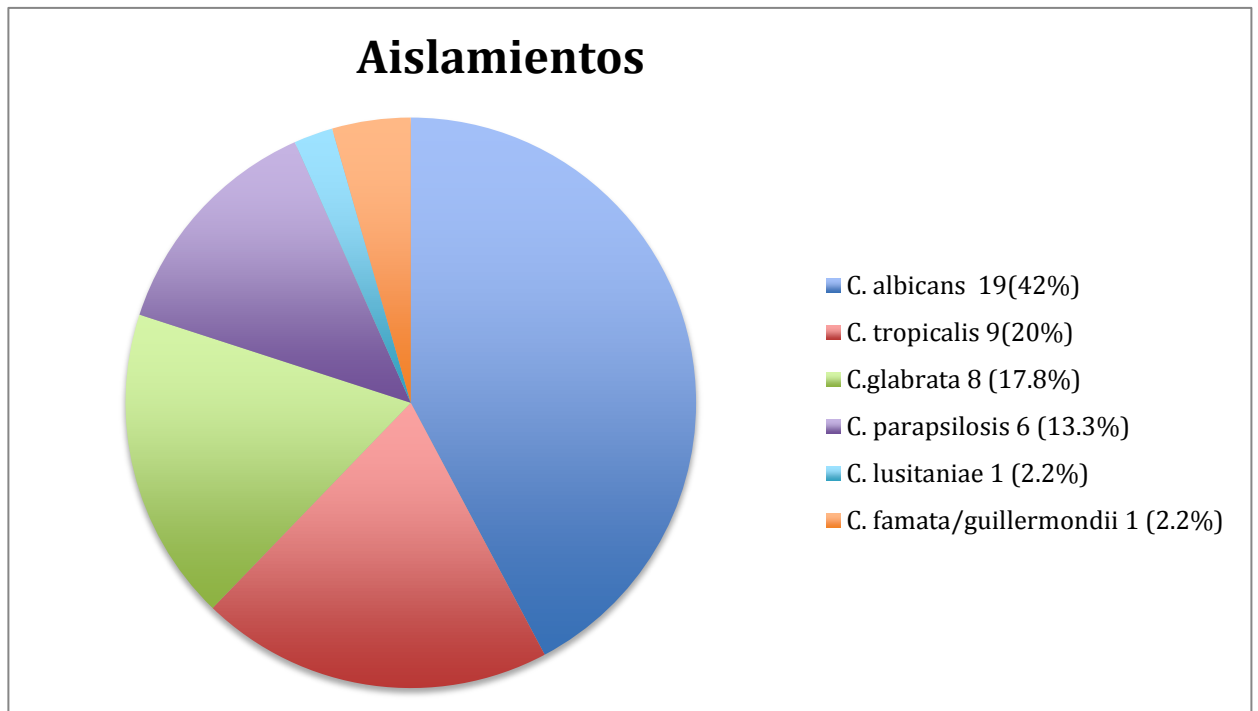
**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS ALREDEDOR DE LA CANDIDEMIA**

<b>14 DÍAS PREVIOS A LA CANDIDEMIA</b>				
<b>Antibióticos</b>	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	<b>TOTAL Pacientes N=45</b>
1-2 antibióticos	12	4	5	<b>21 (46.7%)</b>
3-4 antibióticos	9	7	1	<b>17 (37.8%)</b>
5-6 antibióticos	1	1	0	<b>2 (4.4%)</b>
>6 antibióticos	1	0	0	<b>1 (2.2%)</b>
Esteroides	7	5	0	<b>12 (26.7%)</b>
Inmunosupresores	0	1	0	<b>1 (2.2%)</b>
Quimioterapia	3	7	0	<b>10 (22.2%)</b>
<b>24 HRS ANTES DE LA CANDIDEMIA</b>				
	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Admisión previa</b>	12	6	0	<b>18 (40%)</b>
<b>Ventilación mecánica</b>	8	5	1	<b>14 (87.5%)</b>
<b>NPT</b>	13	5	0	<b>18 (40%)</b>
<b>AL MOMENTO DE LA CANDIDEMIA</b>				
Tipo de catéter central	<b>INNSZ N=28</b>	<b>INCAN N=12</b>	<b>INR N=5</b>	<b>TOTAL CATÉTERES N=45</b>
Catéter permanente	8	0	3	<b>11 (24.4%)</b>
Catéter temporal	20	12	2	<b>34 (75.6%)</b>
<b>Retiro de CVC en las 72 hrs posteriores a la candidemia</b>				<b>20 (44.4%)</b>
Con reemplazo sitio distante	11	0	2	<b>13 (65%)</b>
con reemplazo mismo sitio	1	1	0	<b>2 (10%)</b>
Sin reemplazo	0	3	2	<b>5 (25%)</b>
<b>48 HRS ANTES Y DESPUÉS DE LA CANDIDEMIA</b>				
	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	<b>TOTAL</b>
Fiebre	13	16	6	<b>35 (81.4%)</b>
Hipotensión	11	6	0	<b>17 (39.5%)</b>
Sepsis	17	10	1	<b>28 (65.1%)</b>
Sepsis grave	12	9	0	<b>21 (48.8%)</b>
Choque séptico	6	5	0	<b>11 (25.6%)</b>

Del total de pacientes: 23 pacientes en INNSZ, 5 con 2 o más CVC. 2 sin catéter, 16 con 1 CVC. INCAN: 5 no tenían catéter central al momento de la candidemia, 0 con 2 o más CVC, 7 pacientes con 1 CVC. INR: 2 pacientes con 2 o más CVC, 2 con 1 CVC, 2 sin CVC.

**TABLA 3. AISLAMIENTOS**

<b>Aislamiento</b>	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	
<i>C. albicans</i>	9	7	3	<b>19 (42.2%)</b>
<i>C. tropicalis</i>	3	6	0	<b>9 (20%)</b>
<i>C. glabrata</i>	7	1	0	<b>8 (17.8%)</b>
<i>C. parapsilosis</i>	3	0	3	<b>6 (13.3%)</b>
<i>C. lusitaniae</i>	1	0	0	<b>1 (2.2%)</b>
<i>C. famata</i>	0	1	0	<b>1 (2.2%)</b>
<i>c. guillermondii</i>	0	1	0	<b>1 (2.2%)</b>



**TABLA 4. BACTEREMIAS PREVIAS**

	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	<b>TOTAL</b>
<i>Enterococo</i>	2	1	0	<b>3 (20%)</b>
<i>S. aureus</i>	1	2	0	<b>3(20%)</b>
<i>Klebsiella sp</i>	1	0	0	<b>1 (6%)</b>
<i>Pseudomonas sp</i>	0	1	0	<b>1 (6%)</b>
<i>Acinetobacter sp</i>	1	0	0	<b>1 (6%)</b>
<i>Bacteremia mixta</i>	3	1	0	<b>4 (26%)</b>
<i>E. coli</i>	0	2	0	<b>2 (13%)</b>
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>15 (100%)</b>

**TABLA 5. TRATAMIENTO**

	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Antifúngico antes de la candidemia</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>10 (22.2%)</b>
Fluconazol	2	1	1	<b>4 (8.9%)</b>
Anidulafungina	4	0	0	<b>4 (8.9%)</b>
Anfotericina B	1	1	0	<b>2 (4.4%)</b>
<b>TRATAMIENTO DE CANDIDEMIA</b>				
<b><i>Tratamiento inicial</i></b>				<b>44</b>
Fluconazol	5	4	4	<b>13 (29.5%)</b>
Anidulafungina	9	0	0	<b>9 (20.5%)</b>
Caspofungina	0	5	1	<b>6 (13.6%)</b>
Anfotericina B	5	5	1	<b>11 (25%)</b>
Combinación	1	0	0	<b>1 (2.3%)</b>
Ninguno	2	2	0	<b>4 (9.1%)</b>
<b><i>Cambio de tratamiento</i></b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>14 (31.1%)</b>
Fluconazol	2	3	1	<b>6 (13.3%)</b>
Anidulafungina	4	0	0	<b>4 (8.9%)</b>
Caspofungina	0	2	0	<b>2 (4.4%)</b>
Anfotericina B	0	1	1	<b>2 (4.4%)</b>
rugía adyuvante al tratamiento	7	0	0	<b>7 (15.6%)</b>

**TABLA 6. DESCENLACES A LOS 30 DÍAS DE LA CANDIDEMIA**

	<b>INNSZ</b>	<b>INCAN</b>	<b>INR</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Muerto</b>	13	9	1	<b>23 (53.5%)</b>
<b>Alta hospitalaria los 30 días</b>	9	8	5	<b>22 (51.2%)</b>
<b>Alta de la UCI a los 30 días</b>	6	0	5	<b>11 (24.4%)</b>
<b>Infección profunda por Candida</b>	5	0	0	<b>5 (11.1%)</b>



**TABLA 7. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD**

	<b>Muerto N=24 (%)</b>	<b>Vivo N=21 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Mujer</b>	13 (54)	13 (54)	0.449
<b>Hombre</b>	11 (45)	9 (42)	
<b>Edad (años)</b>			
<b>Media (DE)</b>	53.29 ( $\pm$ 20.58)	40.24 ( $\pm$ 16.19)	0.038
<b>Mediana (I-S)</b>	50 (17-94)	30 (20-80)	
<b>CVC</b>	2 (8)	4 (19)	0.396
<b>Permanente</b>	8 (33)	3 (14)	0.138
<b>Temporal</b>	16 (67)	18 (86)	0.138
<b>Retiro</b>	1 (5)	4 (20)	0.342
<b>Karnofsky</b>			
<b>Media</b>	23.33 ( $\pm$ 8.68)	33.5 ( $\pm$ 14.60)	0.006
<b>Mediana</b>	30.00 (10-30)	30.00 (20-80)	
<b>APACHE II</b>			
<b>Media</b>	23.00 ( $\pm$ 6.38)	15.07 ( $\pm$ 5.91)	<0.0001
<b>Mediana</b>	25.00 (9-31)	15.00 (5-25)	
<b>Especie</b>			
<b>C. albicans</b>	10 (41)	9 (42)	0.936
<b>No-albicans</b>	14 (58)	12 (57)	
<b>Bacteremia previa</b>	8 (33)	7 (33)	1
<b>UTI</b>	12 (50)	9 (43)	0.632
<b>Neoplasias</b>	13 (54)	7 (33)	0.231
<b>Hematológicas</b>	9 (37)	3 (14)	-----
<b>Sólidas</b>	4 (19)	(17)	-----
<b>Cardiopatía</b>	7 (29)	3 (14)	0.296
<b>Diabetes</b>	4 (17)	5 (9.5)	0.670
<b>Lesión renal aguda</b>	7 (29)	1 (5)	0.051
<b>Cirugía previa</b>	9 (37.5)	7 (33)	0.771
<b>Quemadura</b>	1 (13)	5 (23)	0.083
<b>Neutropenia</b>	8 (35)	2 (9.5)	0.072
<b>Antibióticos previos</b>	11 (49)	7 (33)	0.393
<b>1-2</b>	10 (41)	11 (52)	-----
<b>3-4</b>	9 (37.5)	8 (38)	
<b>5-6</b>	2 (8)	0 (0)	
<b>&gt;6</b>	0 (0)	1 (5)	
<b>VMI</b>	10 (42)	4 (19)	0.102
<b>NPT</b>	8 (33)	10 (48)	0.329
<b>Esteroides</b>	9 (37.5)	3 (14)	0.079

**TABLA 7. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD**

	<b>Muerto N=24 (%)</b>	<b>Vivo N=21 (%)</b>	<b>p</b>
<b>Profilaxis antifúngicos</b>	3 (12.5)	7 (33)	0.151
<b>Tx primer esquema</b>			
<b>Equino</b>	6 (29)	9 (38)	0.526
<b>No equino</b>	15 (71)	15 (62)	
<b>Diálisis</b>	6 (25)	0 (0)	0.023
<b>Sepsis grave</b>	15 (65)	6 (30)	0.021
<b>Choque séptico</b>	9 (39)	2 (10)	0.029
<b>Neutropenia grave</b>	9 (37.5)	3 (14)	0.101

**TABLA 8. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS CON MUERTE. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.**

Variable	Univariado			Multivariado		
	RM	IC 95%	P	RM	IC 95%	P
<b>Edad mayor a 60 años</b>	5.07	1.17-21.91	0.029	4.95	0.80-30.71	0.085
<b>Karnofsky</b>	0.86	0.75-0.98	0.033			
<b>APACHE II &gt;=16</b>	7.24	1.48-35.31	0.014	9.71	1.61-58.41	0.013
<b>Quemadura</b>	0.14	0.01-1.30	0.084			
<b>Lesión renal aguda</b>	8.23	0.92-73.79	0.059			
<b>Sepsis grave</b>	4.37	1.21-15.81	0.024			

**TABLA 8. SUSCEPTIBILIDAD DE LAS CEPAS**

Especies (No. realizados) <sup>a</sup> N=35	Agente Antifúngico	MIC mcg/ml)			%Resistencia <sup>b</sup>
		Límite superior e inferior	MIC <sup>50</sup>	MIC <sup>90</sup>	
<i>C. albicans</i> (n=15)	Anfotericina	0.125-0.5	0.5	0.5	0
	Anidulafungina <sup>c</sup>	0.015	0.015	0.015	0
	Caspofungina <sup>c</sup>	0.015-0.125	0.06	0.125	0
	Micafungina <sup>c</sup>	0.015	0.015	0.015	0
	Fluconazol	0.125-0.5	0.25	0.5	0
	Posaconazol	0.03	0.03	0.03	0
	Voriconazol	0.03	0.03	0.03	0
	Flucitosina	0.125-5	0.125	0.125	0
<i>C. tropicalis</i> (n=7)	Anfotericina	0.25-2	0.5	1	14
	Anidulafungina <sup>c</sup>	0.015	0.015	0.015	0
	Caspofungina <sup>c</sup>	0.03-0.125	0.06	0.125	0
	Micafungina <sup>c</sup>	0.015-0.03	0.015	0.03	0
	Fluconazol	0.25-1	0.25	0.5	0
	Posaconazol	0.03-0.125	0.03	0.125	0
	Voriconazol	0.03-0.06	0.03	0.06	0
	Flucitosina	0.125	0.125	0.125	0
<i>C. glabrata</i> (n=7)	Anfotericina	0.5-2	1	1	14
	Anidulafungina <sup>c</sup>	0.03	0.03	0.03	0
	Caspofungina <sup>c</sup>	0.06-0.125	0.06	0.06	0
	Micafungina <sup>c</sup>	0.015	0.015	0.015	0
	Fluconazol	2-16	4	4	0
	Posaconazol	0.25-1	0.5	0.5	14
	Voriconazol	0.125	0.125	0.125	0
	Flucitosina	0.125	0.125	0.125	0
<i>C. parapsilosis</i> (n=4)	Anfotericina	0.125-0.5	0.25	0.5	0
	Anidulafungina <sup>c</sup>	0.25-2	0.5	2	0
	Caspofungina <sup>c</sup>	0.25-1	0.25	1	0
	Micafungina <sup>c</sup>	0.5-1	1	1	0
	Fluconazol	0.5-1	0.5	1	0
	Posaconazol	0.03-0.06	0.03	0.06	0
	Voriconazol	0.03-0.06	0.03	0.06	0
	Flucitosina	0.125	0.125	0.125	0
Other (n=2)	Anfotericina	0.25-0.5	0.25	0.5	0
	Anidulafungina <sup>c</sup>	1	1	1	0
	Caspofungina <sup>c</sup>	0.5	0.5	0.5	0
	Micafungina <sup>c</sup>	1	1	1	0
	Fluconazol	1-2	1	2	0
	Posaconazol	0.25	0.25	0.25	0
	Voriconazol	0.06	0.06	0.06	0
	Flucitosina	0.125	0.125	0.125	0

a. Solo 35 de 45 aislados fueron sometidos a pruebas de susceptibilidad.

- b. El porcentaje de resistencia se basa en los puntos de corte establecidos por las guías CLSI M27-A3
- c. Equinocandinas

## XII. REFERENCIAS

1. Fridkin SK, The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1455
2. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:359e66.
3. Sipsas NV, Lewis RE, Rarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad I, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001e2007). *Cancer* 2009; Oct;15:4745e52.
4. 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;42:1519e27
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133.
6. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1526.
7. Vazquez JA, Sanchez V, Dmuchowski C, et al. Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1993; 168:195.
8. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15:414.
9. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Haraldsson G, et al. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 17–24.
10. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobon AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 561–570.

11. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2816–2823.
12. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, et al. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1977–1981.
13. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49: 325–334.
14. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades ☆ Daniel Diekema<sup>a,b,□</sup>, Sophie Arbefeville<sup>c</sup>, Linda Boyken<sup>b</sup>, Jennifer Kroeger<sup>b,d</sup>, Michael Pfaller<sup>b</sup> *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 73 (2012) 45–48
15. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:628.
16. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:1993.
17. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:846.
18. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33:177.
19. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:846.
20. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28:1071.

21. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1122.
22. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998; 104:238.
23. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992; 14:875.
24. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112:2493.
25. Riddell J 4th, Kauffman CA. The evolution of resistant *Candida* species in cancer centers: implications for treatment and prophylaxis. *Cancer* 2008; 112:2334.
26. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112:2493.
27. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5848.
28. Leroy O, Gangneux JP, Montravers 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; 37:1612.
29. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1695.
30. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, et al. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis* 2010; 51:561.
31. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Factors associated with candidemia caused by

non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1206.

32. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008; 36:2034.

33. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, et al. Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Crit Care Med* 2010; 38:826.

34. Swindell K, Lattif AA, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Parenteral lipid emulsion induces germination of *Candida albicans* and increases biofilm formation on medical catheter surfaces. *J Infect Dis*. 2009;200(3):473

35. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:213.

36. Reiss E, Obayashi T, Orle K, et al. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Med Mycol* 2000; 38 Suppl 1:147.

37. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39:199.

38. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654.

39. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1→3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections--a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1864.

40. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, et al. Prospective survey of (1→3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol* 2011; 49:58.

41. Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Andes D. Beta -1,3 glucan as a test for central



venous catheter biofilm infection. *J Infect Dis* 2007; 195:1705.

42. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155:2429.

43. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:846.

44. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3149.

45. Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, et al. Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1460.

46. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503.

47. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331:1325.

48. Phillips P, Shafran S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:337.

49. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23:964.

50. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1221.

51. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362:1142.
52. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 355:1154
53. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46:515.
54. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, et al. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1740.
55. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199.
56. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199.
57. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:244.
58. Colombo AL, Ngai AL, Bourque M, et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-albicans *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1864.
59. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46:842.
60. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46:842.

61. Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, et al. *Candida guilliermondii* fungemia in 62 patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2458.
62. Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, et al. *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3551.
63. Ells R, Kock JL, Pohl CH. *Candida albicans* or *Candida dubliniensis*? *Mycoses* 2011; 54:1.
64. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M et al. (2011) Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One* 6: e24198.
65. Pfaller MA, Diekema DJ (2007) Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 20: 133–163.
66. Daniel Diekema<sup>a,b,□</sup>, Sophie Arbefeville<sup>c</sup>, Linda Boyken<sup>b</sup>, Jennifer Kroeger<sup>b,d</sup>, Michael Pfaller. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades ☆ *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 73 (2012) 45–48, Ding Li et al. 2012 *Medical Mycology* Month 2012, Early Online: 1–7)
67. Dimopoulos G, Velegraki A, Falagas ME. A 10-year survey of antifungal susceptibility of candidemia isolates from intensive care unit patients in Greece. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1242–1244.
68. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685–702.
69. D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751–758.
70. Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1681.

71. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol* 2006; 44:1782.
72. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:606.
73. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1695.
74. Moretti et al. Is the incidence of candidemia caused by *Candida glabrata* increasing in Brazil? Five-year surveillance of *Candida* bloodstream infection in a university reference hospital in southeast Brazil. *Medical Mycology* Month 2012, Early Online: 1–6
75. Cornistein W, et al. *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies no albicans. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.09.011>
76. Ding Li et al. 2012, *Medical Mycology* Month 2012, Early Online: 1–7.
77. Motta AL, Almeida GM, Almeida Junior JN, Burattini MN, Rossi F. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 441–448.
78. Schuster MG, et al., Risk factors and outcomes of *Candida krusei* bloodstream infection: A matched, case-control study, *J Infect* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.11.002>
79. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009 Oct 15;115(20):4745-52. doi: 10.1002/cncr.24507

80. Uzun O, Anaissie EJ. Predictors of outcome in cancer patients with candidemia. *Ann Oncol.* 2000;11:1517– 1521.
81. Nikolaos V. Sipsas, MD et al. Candidemia in Patients With Hematologic Malignancies in the Era of New Antifungal Agents (2001-2007). Stable Incidence But Changing Epidemiology of a Still Frequently Lethal Infection. *Cancer* 2009;115:4745–52.
82. White M. The contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive *Candida* infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1129–1130.
83. G. Sganga, G. Pepe, V. Cozza, E. Nure, M.C. Liroso, F. Frongillo, U. Grossi, G. Bianco, and S. Agnes. Anidulafungin—A New Therapeutic Option for *Candida* Infections in Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 44, 1982–1985 (2012)
84. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, et al. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1011.
85. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331:1325.
86. Phillips P, Shafran S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:337.
87. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23:964.
88. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996; 24:426.
89. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America.

Clin Infect Dis 2009; 48:503.

90. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, 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; 54:1110.

91. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503.

92. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503.

93. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis 2006; 42:244.

94. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis 2003; 36:1221.

95. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503.

96. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:1.

97. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med 1995; 155:2429.

98. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, 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; 54:1110.

99. Stamos JK, Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. *Clin Infect Dis* 1995; 20:571.

100. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34:591.

101. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; 51:295.

102. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503.

103. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1.

104. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21:994.

105. Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. *Scand J Infect Dis* 2005; 37:111.

106. Brass EP, Edwards JE. Should the guidelines for management of central venous catheters in patients with candidemia be changed now? *Clin Infect Dis* 2010; 51:304.

107. Clancy CJ, Nguyen MH. The end of an era in defining the optimal treatment of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1123.

108. Walsh TJ, Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002; 34:600.

109. Brass EP, Edwards JE. Should the guidelines for management of central venous catheters in patients with candidemia be changed now? *Clin Infect Dis* 2010; 51:304.
110. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1060.
111. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1060.
112. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:83.
113. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25.
114. 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; 49:3640.
115. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002; 113:480.
116. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, 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; 54:1110.
117. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008; 36:2967.
118. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:634.
119. Leroy O, Gangneux JP, Montravers 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; 37:1612.



120. Nucci M, Queiroz-telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortés J, et al. (2013) Epidemiology of Candidemia in Latin America: A laboratory-Based Survey. PLoS ONE 8(3): e59373. Doi:10.1371/Journal.pone.0059373.
121. Abbas J, Bodey GP, Hanna HA, et al. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. Arch Intern Med 2000; 160:2659.
122. Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. J Antimicrob Chemother 2005; 55:194.
123. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, 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; 55:532.
124. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, et al. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. J Clin Microbiol 2006; 44:1740.
125. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. J Clin Microbiol 2012; 50:1199.
126. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, et al. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. J Clin Microbiol 2006; 44:1740.
127. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, et al. (2013) Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. PLoS ONE 8(3): e59373. doi:10.1371/journal.pone.0059373
128. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, et al. (2004) Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23: 317–322.