

**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES  
PRONOSTICOS DE LA CANDIDEMIA EN  
ADULTOS. IDENTIFICACIÓN DE  
FACTORES PARA AISLAMIENTO DE  
ESPECIES RESISTENTES A AZOLES.  
TESIS DOCTORAL**

**ANA DIAZ MARTIN. NOVIEMBRE 2015**





ÍNDICE:	Págs.
<b>Introducción:</b>	
<b>1. Aspectos generales</b>	
○ Microbiología de <i>Candida</i> spp.....	8-9
○ Patogénesis de la infección candidiásica.....	10-12
○ Candidiasis invasiva y candidemia.....	13
<b>2. Epidemiología. Distribución de especies. Factores de riesgo. Tratamiento</b>	
○ Distribución geográfica y distribución de especies.....	14-19
○ Particularidades de la candidemia en UCI.....	20-21
○ Factores de riesgo para candidemia en adultos.....	22
○ Tratamiento de la candidemia.....	23-25
<b>3. Análisis microbiológico. Estándares de referencia</b>	
○ Métodos de susceptibilidad antifúngica.....	26-28
○ Perfiles de susceptibilidad <i>in vitro</i> de los antifúngicos y resistencia a fluconazol.....	29-30
○ Estándares de referencia CLSI y EUCAST.....	31-33
<b>4. La candidemia como problema de salud. Mortalidad y pronóstico</b>	
○ Candidemia. Problema de salud.....	34
○ Incremento de la estancia y costes relacionados.....	35
○ Mortalidad cruda y mortalidad atribuible de la candidemia.....	36-38
○ Impacto pronóstico del tratamiento antifúngico precoz y la retirada del catéter venoso central.....	39-48
<b>5. Factores de riesgo asociados con el aislamiento de especies resistentes a fluconazol</b>	
○ Factores de riesgo de <i>C. albicans</i> frente a <i>C. no-albicans</i> .....	49-51
○ Factores de riesgo de especies potencialmente sensibles frente a especies potencialmente resistentes.....	52-54
<b>6. Candidemia de Brecha</b>	
○ Epidemiología y distribución de especies.....	55-56
○ Factores de riesgo para candidemia de brecha.....	57-58
○ Factores pronósticos de mortalidad.....	59

<b><u>Hipótesis:</u></b>	<b>Págs.</b>
Hipótesis de trabajo.....	61
<b><u>Objetivos:</u></b>	
Objetivos primario y secundarios.....	63
<b><u>Material y método:</u></b>	
1.Diseño y ámbito de estudio.....	65
2.Definiciones empleadas.....	66-68
3.Variable recogidas.....	69-76
4.Identificación microbiológica.....	77-82
5.Determinación de la susceptibilidad a los antifúngicos.....	83-84
6.Metodología para el análisis estadístico.....	85-86
<b><u>Resultados:</u></b>	
<b>1. Epidemiología de la candidemia en adultos. Distribución de especies</b>	
o Características basales de la población de estudio. Gravedad y presentación clínica de la candidemia.....	88-91
o Foco responsable de la candidemia. Candidemias primarias y candidemias secundarias.....	92-96
o Distribución de especies. Susceptibilidades antifúngicas. Candidemias polimicrobianas.....	97-102
o Tratamiento de la candidemia.....	103-105
<b>2. Impacto pronóstico del tratamiento antifúngico precoz y la retirada del catéter venoso central</b>	
.....	106-109
<b>3. Factores de riesgo asociados con el aislamiento de especies resistentes a fluconazol</b>	
o Factores de riesgo para el aislamiento de <i>C. albicans</i> frente a <i>C. no-albicans</i> .....	110-112
o Factores de riesgo para el aislamiento de especies potencialmente sensibles frente a resistentes a fluconazol.....	111-114
o Factores de riesgo para el aislamiento de especies sensibles frente a especies resistentes a fluconazol, microbiológicamente probadas.....	115-118

**4. Candidemia de Brecha**

- Incidencia y demografía.....119-122
- Manifestaciones clínicas. Foco responsable.....123-124
- Distribución de especies.....125
- Tratamiento antifúngico de la CB.....126-127
- Factores de riesgo para CB.....128-129
- Factores pronósticos de mortalidad en la CB.....130-131

**Discusión:**

**1. Epidemiología de la candidemia en adultos. Distribución de especies**

- Características basales de la población de estudio. Gravedad y presentación clínica de la candidemia.....133-136
- Foco responsable de la candidemia. Candidemias primarias y candidemias secundarias.....137
- Distribución de especies. Susceptibilidades antifúngicas. Resistencia a fluconazol. Candidemias polimicrobianas.....138-143
- Tratamiento de la candidemia.....144-145

**2. Impacto pronóstico del tratamiento antifúngico precoz y la retirada del catéter venoso central**

- Retirada precoz del catéter venoso central.....147-149
- El tratamiento antifúngico precoz y adecuado.....150-153

**3. Factores de riesgo asociados con el aislamiento de especies resistentes a fluconazol**

.....154-158

**4. Candidemia de Brecha**

.....159-164

**Conclusiones:**

.....166

**Anexos:**

**Anexo 1:** Cuaderno de Recogida de Datos.....168-169

**Bibliografía:**

.....171-184



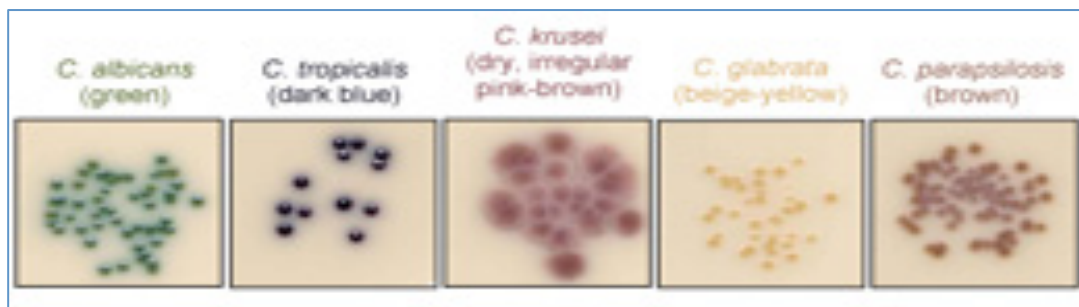
***INTRODUCCIÓN:***

## **ASPECTOS GENERALES:**

### **MICROBIOLOGÍA DE *CANDIDA* SPP:**

El género *Candida* se engloba dentro del reino de los hongos, en la familia *Cryptococcaceae*, dentro de la división *Deuteromycota* y clase *Blastomyceta*. Incluye unas 154 especies, dentro de las cuales aproximadamente una docena poseen la facultad de adaptarse a una temperatura de 37°C, pudiendo ser patógenas para el hombre. Las más frecuentemente aisladas en infecciones en humanos son: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* y *C. kefyr* (*pseudotropicalis*) (**Imagen 1**).

**Imagen 1:** Principales especies de *Candida* spp, aspecto macroscópico.



Son clasificadas como levaduras, las cuales corresponden a hongos con un modo de desarrollo predominantemente unicelular. Se reproducen por gemación, siendo su principal característica la ausencia de forma sexual, con excepción de algunas especies.

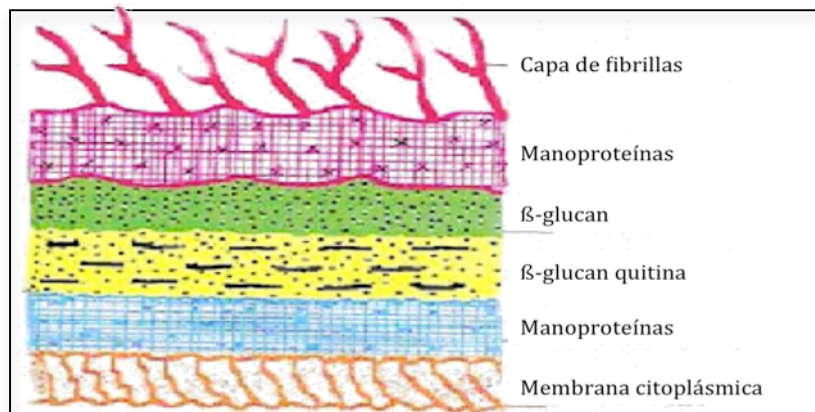
Son células ovoideas, pequeñas (2-6 micras), de pared delgada, sin embargo, en tejidos infectados también se han identificado formas filamentosas de longitud variable, con extremos redondos de 3 a 5 micras de diámetro y pseudohifas, que son células alargadas de levadura que permanecen unidas entre sí.



La pared celular de *Candida* está compuesta principalmente por los polisacáridos manán (entre 15,2% y 22,9% del peso seco de la pared celular), glucán (D-glucán  $\beta$ -1-3 y el D-glucán  $\beta$ -1-6 constituyen entre 47% y 60% del peso seco de la pared celular) y quitina (entre 0,6% y 9% del peso de la pared celular). Otros componentes son proteínas entre 6% y 25% y lípidos entre 1% y 7%.

El número de capas y su morfología varían según la etapa de crecimiento celular, la forma de crecimiento, la capa seleccionada para su estudio, el medio de cultivo empleado para el crecimiento celular y los procedimientos de fijación. La mayoría de los investigadores han descrito cinco capas dentro de la pared celular, las cuales son (de adentro hacia afuera): manoproteínas,  $\beta$ -glucán-quitina,  $\beta$ -glucán, manoproteínas y una capa de fibrillas (**Imagen 2**) (1).

**Imagen 2:** Capas de la pared celular de *Candida*.



*Candida* spp forma parte de la flora de piel, mucosas, tracto gastrointestinal, aparato genital y urinario del ser humano. También se ha aislado *Candida* en suelos, animales, entornos hospitalarios y en alimentos.

### **PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN CANDIDIÁSICA:**

*Candida* posee la capacidad de producir diferentes factores de virulencia que modulan su capacidad patogénica (1, 2). Entre estos factores destacan las proteínas aspárticas secretadas (PAS), que dañan las mucosas y facilitan la invasión fúngica, y las adhesinas, que facilitan la unión del hongo a los epitelios. Los diferentes tipos de PAS se secretan en función de las características del medio circundante, como las variaciones en el pH. Estas proteínas juegan un papel fundamental en la activación de los receptores de la respuesta inmune del huésped. Las adhesinas, por su parte, están involucradas en la producción de biofilms por algunas especies de *Candida*.

Al estudiar la respuesta inmune frente a la candidemia, vemos que la respuesta inmunitaria más involucrada es la respuesta inmune adquirida de tipo celular, si bien la inmunidad innata también desempeña un papel no despreciable en el control de la invasión tisular (3).

Las distintas vías de la respuesta inmune se activan a partir del reconocimiento de ciertos morfotipos de hongos por diferentes subconjuntos de células dendríticas, lo cual no constituye en sí mismo una base para categorizar las infecciones fúngicas de acuerdo con distinto perfil de respuesta inmune generado. En su lugar, puede ser visto como el reflejo de la naturaleza compleja y diversa de la inmunidad antifúngica que se adapta y activa diferentes conjuntos de respuestas en el huésped.

En otras palabras, la respuesta inmune innata y los diversos componentes de la respuesta inmune adquirida colaboran para proporcionar al huésped un amplio espectro de respuestas específicas contra la invasión candidémica. Es importante señalar que el trasfondo genético y la edad del huésped, como parámetros de competencia inmune, también influyen en la susceptibilidad del huésped a la candidemia.

La primera línea de defensa está constituida por mucosas y epitelios, donde la integridad de epitelios y endotelios, el antagonismo microbiano, las barreras fisiológicas y bioquímicas y los péptidos antimicrobianos (AMP) proporcionan importantes líneas de defensa pasiva contra los hongos.

A ese nivel es donde se ubican los mecanismos locales que dificultan la adhesión del hongo y su posterior invasión. Las células epiteliales secretan IL-8 y factores estimulantes de colonias granulocíticas en respuesta al incremento en el número de colonias de *Candida* a nivel local.

En el siguiente paso, una vez han sido superadas las defensas locales y el hongo ha invadido el epitelio, se activan los procesos de reclutamiento y activación de leucocitos y opsonización de neutrófilos y monocitos. Los neutrófilos y fagocitos contribuyen a la inmunidad frente a los hongos de varias maneras. Los fagocitos participan en la muerte intracelular y extracelular de los hongos, limitan su crecimiento e infectividad mediante mediadores que les privan de los nutrientes esenciales e inhiben su dimorfismo, entre otros efectos (4).

Por otra parte, el reconocimiento del hongo se lleva a cabo gracias a la acción de los receptores reconocedores de patrones (RRP), que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs). Estos PMAPs son específicos del patógeno implicado y esencial para su supervivencia.

La activación de los RRP comporta una doble función: permite la completar la respuesta innata y conecta con la activación de la respuesta adquirida.

La respuesta inmune adquirida activada por *Candida* incluye la participación tanto de la inmunidad celular como de la inmunidad humoral, aunque en esta última son menos conocidos los mecanismos implicados (3).

El papel más destacado es el desempeñado por las células dendríticas, que se diferenciarán a Th<sub>1</sub> o Th<sub>2</sub> en función de la forma de presentación de *Candida* en el momento de la fagocitosis. Así, si fagocitan *Candida* en forma de levadura se induce la diferenciación a Th<sub>1</sub>, asociada a una situación de protección del huésped frente a la invasión fúngica. Por el contrario, si la fagocitosis ha sido de *Candida* en forma de pseudohifas, se producirá la diferenciación a Th<sub>2</sub>, predominando la capacidad del hongo para inhibir o evadir la respuesta inmune del huésped.

Sobre el papel de la inmunidad humoral se ha observado que ciertos anticuerpos (Ac) pueden favorecer la capacidad fagocítica de las células activadas y activar el sistema del complemento, tanto la vía clásica como la alternativa, facilitando el reclutamiento de nuevas células fagocíticas. Por ejemplo, en candidemias en humanos se observa la producción sistémica de opsoninas y Ac que activan el sistema del complemento y en la fase de recuperación de la candidiasis sistémica se ha observado la presencia de Ac protectores contra antígenos comunes de *Candida* y Ac anti-HSP90.

La infección por *Candida* spp suele ser una infección endógena, derivada del sobrecrecimiento de los hongos que habitan en la flora normal. El equilibrio ecológico de la flora bacteriana normal puede verse desbordado ante un gran inóculo de *Candida*, con la consiguiente movilización de hongos viables de su localización habitual (usualmente a través de la mucosa del tracto digestivo) a otras donde generalmente no habitan como la sangre en el caso de la candidemia, a la que nos referimos en este estudio.

En el desarrollo de la candidemia en un paciente hospitalizado, según estudios experimentales por medio de técnicas de biología molecular, sabemos que los orígenes más frecuentes son el tracto gastro-intestinal (por translocación) y la piel (en pacientes críticos se relaciona con la presencia de catéter venoso) (5).

La translocación digestiva ocurre mediante diseminación de importantes cantidades de *Candida* de la luz intestinal, a través de las microvellosidades del epitelio, pasando a vesículas endocíticas en el interior celular, que son externalizadas hacia la porción celular más basal, y de ahí al torrente sanguíneo sistémico por los vasos adyacentes a la lámina propia. El paso de levaduras desde la piel al torrente sanguíneo tiene lugar en infecciones relacionadas con la inserción de catéteres intravasculares.

### **CANDIDIASIS INVASIVA Y CANDIDEMIA:**

Las infecciones causadas por especies de levaduras pertenecientes al género *Candida* reciben, de forma genérica, el nombre de candidiasis. Estas infecciones pueden causar un gran número de entidades clínicas, con manifestaciones variadas que dependen del lugar de la infección y del tipo de paciente.

Las infecciones candidiásicas se dividen en dos clases fundamentales: las candidiasis superficiales y las candidiasis profundas. Las candidiasis profundas son infecciones graves que afectan órganos internos o al torrente sanguíneo y que acontecen, con mayor frecuencia, en pacientes críticos o con cierto grado de alteración en la inmunocompetencia. Al referirse a las infecciones profundas por *Candida* generalmente se incluyen las *candidiasis invasivas o diseminadas*, que son infecciones que afectan a uno o más órganos sólidos profundos, estas son la endoftalmitis candidiásica y la peritonitis candidiásica y la *candidemia*, que hace referencia a la presencia de *Candida* spp en el torrente sanguíneo.

La **candidemia**, o invasión del torrente circulatorio por *Candida* spp, constituye la cuarta causa de infecciones del torrente circulatorio. La candidemia es la infección fúngica invasiva más frecuente en el paciente crítico no neutropénico, habiendo sufrido un incremento muy notable en los últimos 20 años. Por todo esto, la candidemia es la entidad más estudiada, probablemente ayudado por la sistematización y concreción en su diagnóstico. La mayoría de los estudios de la bibliografía científica se centran en el análisis de la candidemia. A esta entidad se dirige nuestro presente estudio.

## **EPIDEMIOLOGIA. DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES.**

### **FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO:**

#### **DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES:**

La candidemia es una infección que aparece tardíamente, con una mediana de tiempo desde el ingreso hasta la presentación de la misma de unas 3 semanas. Algo más de un tercio de las candidemias que se diagnostican en un hospital tienen lugar en pacientes ingresados en las UCIs, habiendo aumentado este porcentaje en las últimas dos décadas (6). El 10-15% de los episodios de candidemia en España pueden ser de adquisición comunitaria y estar presentes en el momento del ingreso en el Hospital (7).

En Estados Unidos los datos de incidencia se sitúan en torno a 0,28-0,42 casos por 1.000 hospitalizados (8). Otras series anteriores emplazaban la tasa de candidemia en salas de hospitalización entre 0,5-1,5 episodios por 10.000 pacientes/día (7, 9).

En Europa, en la primera década del 2000, varios estudios sitúan la incidencia media anual de candidemia en los países nórdicos entre 2,2-3,5/100.000 habitantes en Noruega, Suecia y Finlandia (10-12), hasta 4,9/100.000 habitantes en Islandia (13) e incluso 10,4/100.000 en Dinamarca (14).

En otras áreas de Europa reportan datos más elevados, en torno al 1,73 por 1.000 admisiones en Italia (15) y en un estudio prospectivo en 24 UCIs francesas llegan a presentar datos de incidencia de candidemia de 6,7 casos por cada 1.000 admisiones y una mortalidad cruda que sobrepasa el 60% (16).

En España, recientes series establecen las tasas actuales de candidemia entre 1,09-1,52 episodios por cada 10.000 pacientes y una mortalidad cruda oscilando según las series entre 20-37% (17, 18).

### **A. Andalucía y España:**

En Andalucía, se analizaron los episodios de candidemia acontecidos durante un año en 16 hospitales (19). Los autores reportan una incidencia de candidemia de 0,58 episodios/ 1.000 altas, similar a la presentada en otras zonas del país. La distribución de especies mostró una predominancia de *C. albicans* (52%), seguido por *C. parapsilosis* (15,6%), *C. tropicalis* (13,3%) y *C. glabrata* (12,4%). La resistencia a fluconazol fue baja, del 3,7%.

En España, se han efectuado dos grandes estudios de vigilancia activa, ambos en los últimos diez años: uno llevado a cabo en el área de Barcelona entre enero de 2002 y diciembre de 2003 por el equipo de Almirante y col (7) y otro entre junio de 2008 y junio de 2009 con participación de 40 centros hospitalarios en todo el país, desarrollado por Cisterna y col (17).

El estudio de Almirante y col (7) recoge todos los casos de candidemia acontecidos en el área de Barcelona durante dos años consecutivos, obteniendo 345 episodios al final del estudio, de los cuales 115 (33%) tuvieron lugar en pacientes ingresados en UCI. Establecen una incidencia media anual de candidemia de 4,3 casos por 100.000 habitantes. Referido a los ingresos hospitalarios, 0,73 episodios por 10.000 pacientes/día. Datos similares a los publicados en estudios europeos (11-13). La mediana de tiempo entre la admisión hospitalaria y el primer hemocultivo positivo para *Candida* spp fue de 22 días. Reportan una mortalidad del 22% a los siete días de la candidemia y del 44% a los treinta días.

La distribución de especies muestra un predominio de *C. albicans* con un 51% de los aislamientos, seguida por *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%) y *C. krusei* (4%). Entre los datos patogénicos relacionados con las especies informan de asociación de *C. parapsilosis* con la población pediátrica y la presencia de CVC, y la relación de *C. krusei* con pacientes neutropénicos y con neoplasias.

Por su parte, el estudio de Cisterna y *col* analiza los casos de candidemias ocurridos durante un solo año en cuarenta hospitales terciarios del país (17). Incluyen 984 episodios de candidemia, de los cuales el 41% tuvo lugar en pacientes ingresados en UCI. Se obtuvo una incidencia general de 1,09 casos por 1.000 admisiones hospitalarias. La mediana de tiempo desde la admisión hospitalaria hasta el primer hemocultivo positivo para *Candida* spp fue de 20 días, muy similar a la del estudio de Almirante. Reportan una mortalidad cruda del 24,10%, bastante menor a la presentada por Almirante a los treinta días, y una mortalidad atribuible del 13,62%.

La distribución de especies es similar a la de otros estudios ya referidos, con predominancia de *C. albicans* (49,08%), seguida por *C. parapsilosis* (20,73%), *C. glabrata* (13,61%), *C. tropicalis* (10,77%) y finalmente *C. krusei* con un 5% de los aislamientos. En este estudio observamos que el grupo de *C. no-albicans* supera el porcentaje de aislamientos de *C. albicans* (50,92% frente a 49,08%). Estos resultados son similares a los reportados en diversos estudios en Estados Unidos, respecto a la creciente importancia del grupo de *C. no-albicans* (9, 20, 21).

De forma retrospectiva, en un estudio anterior de Viudes y *col* se analizaron las candidemias en un solo centro durante 3 años. Incluyeron 148 aislamientos, 68,2% en adultos y 31,7% pediátricos, en UCI tuvieron lugar el 47% de los casos de adultos y el 67% de los pediátricos (22). La especie predominante fue *C. albicans*, aislada en 68 ocasiones (45,9%). Dentro del grupo de *C. no-albicans*, el porcentaje de *C. glabrata* fue menor que en otras series, con un 4,7%. El segundo puesto de *C. parapsilosis* (33,1%) probablemente esté condicionado por la población pediátrica incluida.

Un estudio con un periodo de seguimiento más amplio es el realizado por Marco y *col*, también en un solo centro, durante 6 años (23). En este periodo recopilan 218 candidemias, representando entre el 3-5% de los gérmenes causales de infección nosocomial en ese centro. En la distribución de especies *C. albicans* ocupa el primer lugar con 41,7% de los aislamientos, seguida por *C. parapsilosis* (22%).



### **B. Europa:**

A nivel europeo, un estudio realizado con la participación de 1417 UCIs, denominado “European Prevalence of Infection in Intensive Care Study” (EPIIC), permitió conocer la distribución de las infecciones presentes en UCI y los microorganismos responsables aislados en enfermos críticos ingresados en estas unidades en un determinado día (24). Se identificaron aislamientos de hongos en el 17,1% de los casos, presentándose como el cuarto patógeno de más importancia en infecciones adquiridas en UCI en Europa.

Los datos europeos del estudio SENTRY para el periodo 2008-2009 dividen los casos en 285 (44,4%) de presentación de UCI y 357 (55,6%) fuera de UCI (25). En este estudio *C. albicans* supuso el 55,2% de los aislamientos (26).

Otro estudio europeo de vigilancia nacional, en Suiza, durante un amplio periodo de tiempo (1991-2000), con gran nivel de participación (cerca al 80% del total de hospitales terciarios del país) y 1.137 episodios de candidemia recogidos, sitúa a *Candida* spp como el séptimo agente causante de infecciones graves (2,9%), mostrando estabilidad de las tasas de infección en el tiempo de seguimiento, una incidencia global de 0,49 casos por 10.000 pacientes. En este estudio el porcentaje de candidemias en UCI osciló entre el 32-35% (6).

### **C. Estados Unidos y Australia:**

En Estados Unidos, donde mejor caracterizada está la epidemiología de la candidemia, la sepsis relacionada con infecciones fúngicas se incrementó en un 207% en las últimas dos décadas, desde algo más de 5.000 casos en 1979 hasta más de 16.000 episodios en el año 2000, siendo *Candida* spp. la familia fúngica más frecuentemente identificada (27).

El estudio SENTRY analiza la prevalencia de infecciones bacterianas y fúngicas en diferentes áreas geográficas (América del Norte, América latina y Europa) en determinados periodos de tiempo. En la publicación correspondiente al periodo 2008-2009 analizan 1752 episodios de candidemia, de los cuales el 779 (45,5%) tienen lugar en pacientes ingresados en UCI (25). Esta distribución difiere según áreas, así en América del Norte el 39,6% de los casos acontecen en UCI, mientras que en América Latina superan el 56%.

En el registro SENTRY, los aislamientos de *C. albicans* correspondientes al área de Estados Unidos no sobrepasaron el 50% (47,4% fuera de UCI y 50,4% en UCI), poniendo de manifiesto el peso creciente de las especies de *Candida no-albicans* en el tiempo, ya que en el análisis del mismo estudio realizado una década antes (periodo 1997-1999) se aisló *C. albicans* de forma mayoritaria, en un 55% de los casos (26).

Otro estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos entre 2004 y 2008, desarrollado a partir del registro nacional del grupo “Prospective Antifungal Therapy Alliance” (PATH) (20), también muestra una mayor proporción de aislamientos de *Candida no-albicans* (54,4% de *C. no-albicans* frente a 45,6% de *C. albicans*), con una mortalidad cruda a las 12 semanas del 35,2%. Por tanto, en América la distribución de especies mantiene a *C. albicans* en primer lugar, seguido por *C. glabrata* y *C. parapsilosis* (28).

En Australia, en un amplio estudio de vigilancia poblacional, desarrollado durante 3 años e incluyendo 1.095 casos de candidemias, reportan una incidencia global de 1,81 casos por 100.000 admisiones hospitalarias, de las cuales el 25% de los casos aconteció en pacientes ingresados en UCI (29). Presentan una mortalidad global del 27,7% y mortalidad atribuible del 10,9%.

En la distribución de especies el patrón observado no es coincidente con el descrito para Estados Unidos, ya que encontramos a *C. albicans* en primer lugar (47,3%), seguida por *C. parapsilosis* (19,9%) y *C. glabrata* en tercer lugar (15,4%), más cercano a los patrones descritos en estudios europeos y españoles (7, 17).

Encontramos dos datos más de importancia que reseñar respecto a la distribución de especies, el primero es la superioridad del grupo de *C. non-albicans* respecto a *C. albicans* (52,7% frente a 47,3%, respectivamente), de forma análoga a lo que está ocurriendo en otras áreas geográficas (9, 20). El segundo dato de gran interés es el notable incremento en los aislamientos de *C. glabrata* durante el periodo de estudio, de 10,1% a 19,5% ( $p=0,02$ ).

### **PARTICULARIDADES DE LA CANDIDEMIA EN UCI:**

En UCI se admite una incidencia de candidemia superior a las salas generales de hospitalización, y se estima que hasta un 33-36% de los episodios de candidemia tienen lugar en UCI (7, 9).

En el estudio de prevalencia EPIC, en su segunda edición (EPIC II) que incluyó 14.414 pacientes en 1265 UCIs de 75 países, de los cinco continentes, el 19% de las infecciones fueron infecciones fúngicas, con una prevalencia de candidemia de 6,87 casos por 1.000 pacientes (30). Estas infecciones estaban relacionadas con mayores cifras de mortalidad en UCI y hospitalaria. En este estudio reportan mayores tasas de infecciones por gérmenes resistentes y por hongos cuanto mayor era la estancia en UCI previa a la infección. En la primera edición del mismo estudio de prevalencia de infección grave en UCI (EPIC I), con similar participación de UCIs (1417) y algo menor número de inclusión de pacientes (10.038 casos), observamos que el porcentaje de infección fúngica era similar ya 15 años antes, en esta ocasión en un 17% (24).

En Italia, un estudio retrospectivo en una UCI durante cinco años analizó el cambio en la epidemiología y el patrón de distribución de especies entre 1999-2003 (31). Identificaron 182 candidemias, con una incidencia media de 2,22 episodios por 10.000 pacientes/día, observando un claro ascenso durante el periodo de estudio, de 1,25 en 1999 hasta 3,06 en el último año incluido.

Dos series griegas con un periodo de estudio similar, analizan los cambios epidemiológicos de los episodios de candidemia acontecidos en UCI en un único centro. El estudio prospectivo de Dimopoulos *et al* incluye 56 candidemias en cinco años (2001-2005), observando un marcado incremento en los casos de candidemia durante este tiempo, con una incidencia de candidemia en UCI durante ese periodo de 3,8 casos por 1.000 pacientes/día/año y una mortalidad global del 66% (32). La distribución de especies en este análisis muestra un claro predominio de *C. albicans* (64,3%), seguida por *C. glabrata* (14,3%), *C. tropicalis* (10,7%) y *C. parapsilosis* (5,4%). En este estudio destaca que en el análisis multivariante la única variable independientemente asociada con la mortalidad fue la candidemia debida a especies de *Candida no-albicans* (OR 6,7; IC 95%: 1,2-37,7, p=0,03).

La otra serie griega analizada es un estudio retrospectivo de casos-controles que incluye 45 pacientes ingresados en UCI con candidemia, durante seis años y medio, con una incidencia durante ese periodo de 0,6 casos por 1.000 pacientes/día (33). La mortalidad hospitalaria fue del 77,1% en los casos y 48,5% en los controles ( $p=0,02$ ).

En 2009 se publicó un estudio observacional prospectivo llevado a cabo en Francia, con participación de 180 UCIs del país durante 7 meses, incluyendo 271 episodios de candidiasis invasivas (107 candidemias y 164 candidiasis invasiva con o sin candidemia asociada) (34). *C. albicans* se presentó como responsable del 57% de los aislamientos, seguida de *C. glabrata* en el 16,7%. La tasa de sensibilidad reducida a fluconazol fue del 17%.

En un estudio español de control poblacional durante 18 años, con inclusión de 529 candidemias, la candidemia representó la quinta causa de infecciones del torrente circulatorio nosocomiales, con una mortalidad cruda a los treinta días de 32% (35). En la distribución de especies vemos que el grupo de *Candida no-albicans* supera a *C. albicans* (52% frente a 48%, respectivamente).

Cuando se analiza la distribución por especies en pacientes críticos adultos, vemos que en líneas generales es bastante similar a la que encontramos en series generales del mismo área geográfica. En Estados Unidos y algunas áreas de Europa como Suiza y Grecia, encontramos en primer lugar *C. albicans*, seguida de *C. glabrata* y *C. parapsilosis* (21).

En nuestro medio, en adultos, el segundo lugar lo ocupa *C. tropicalis* y el tercero *C. glabrata* (7, 36), con menor proporción de *C. parapsilosis*, más relacionada con pacientes pediátricos (37).

### **FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIA EN ADULTOS:**

El paso de *Candida* de microorganismo comensal a patógeno requiere la presencia de una serie de factores que interfieren en la integridad de los mecanismos de defensa, conformando el conjunto de los factores de riesgo para candidemia, que pueden deberse al propio paciente o estar relacionados con la asistencia sanitaria.

En el primer grupo de factores se encuentran la edad avanzada, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y la colonización candidiásica multifocal previa. La colonización previa, generalmente multifocal, ha sido propuesta como marcador precoz de infección profunda y se considera factor de riesgo con significación estadística en la infección fúngica invasiva (38).

Se ha encontrado relación entre el desarrollo de candidemia y ciertos grupos especiales de riesgo, debido a su situación basal de inmunocompromiso, como pacientes neutropénicos, con neoplasias hematológicas o de órgano sólido, trasplantados de médula ósea o de órgano sólido (17, 19, 39, 40). También se vincula, aunque con menor frecuencia, con inmunodeficiencias crónicas como la infección por VIH (40-42) y grandes quemados (43-45) (46).

Los factores exógenos vinculados al desarrollo de candidemia pueden estar en relación a tratamientos administrados, relacionados con determinados procedimientos médicos y vinculados al ingreso en UCI. Los tratamientos administrados que se relacionan más frecuentemente con infecciones por *Candida* son la antibioterapia de amplio espectro, la profilaxis antifúngica prolongada, el empleo continuado de corticoides e inmunosupresores y la nutrición parenteral (NP) (22, 36, 47, 48) (49).

Estos análisis intentan acercarnos a la identificación de factores de riesgo para candidemia, pero ninguno de ellos podrá predecir en qué situaciones encontramos un mayor riesgo de candidemia por especies de *Candida* con resistencia o susceptibilidad reducida a azoles.

### **TRATAMIENTO DE LA CANDIDEMIA:**

Algunos episodios de candidemia pueden ser transitorios y autolimitados, pero no existe posibilidad de discernir cuál de ellos se asociará a complicaciones tardías a distancia como endocarditis, osteomielitis o endoftalmitis. Por tanto, hoy en día no es admisible no administrar tratamiento antifúngico, aún en el caso de que el paciente haya quedado asintomático o el hemocultivo haya sido extraído a través del catéter venoso y no por venopunción directa (50).

El tratamiento antifúngico es la base del manejo del paciente con candidemia, si bien hay resultados de estudios contradictorios y en discusión en relación con ciertas cuestiones como la precocidad en el inicio del tratamiento antifúngico, su optimización en cuanto a dosis y elección del más apropiado según al especie aislada y la ecología de la zona.

También persiste la controversia sobre la necesidad de retirada del CVC como parte del manejo de estos pacientes, de forma que aún no se ha podido generalizar la indicación de esta maniobra, aunque cada vez parece más acertado integrarla en la práctica clínica.

Se recomienda la realización de hemocultivos de control, para monitorizar la respuesta microbiológica del tratamiento antifúngico y detectar candidemias persistentes o recurrentes. También orientan en la decisión de finalizar el tratamiento antifúngico, a este respecto, las últimas actualizaciones de las Guías de Práctica Clínica sobre el manejo de pacientes con candidemia, tanto de la *Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas (ESCMID)* (51) como de la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)* (52) y la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)* (53) establecen que éste debe mantenerse hasta catorce días tras la negativización del hemocultivo.

Existen diversas opciones eficaces para el tratamiento de la candidemia en el paciente no neutropénico. En las recientes Guías de la *ESCMID* para el manejo terapéutico de la infección candidiásica, destaca la preferencia en la elección del tratamiento inicial de las equinocandinas sobre fluconazol (51).

A este respecto comentan que fluconazol ha sido la primera elección durante años, si bien exponen varias debilidades de fluconazol actualmente, como la existencia de datos de ensayos clínicos que evidencian la superioridad de ciertas candidinas (anidulafungina), la resistencia de determinadas cepas a fluconazol (*C. krusei* y *C. glabrata*) e incluso la dudosa evidencia clínica de superioridad del azol para tratar las infecciones por *C. parapsilosis*.

Este panel de expertos concluyen que la recomendación en la elección del antifúngico es una equinocandina, las tres con recomendación A-I. Tras ellas, anfotericina B liposomal y voriconazol con recomendación B-I. Fluconazol aparece en tercer lugar con recomendación C-I.

Las Guías de Práctica Clínica de *IDSA* y *SEIMC* establecen que el tratamiento antifúngico empírico se puede iniciar con un azol o con una equinocandina (52, 54).

La elección de la terapia inicial está condicionada por la situación clínica del paciente y por la exposición previa a fluconazol. En pacientes estables, con enfermedad moderada y sin exposición previa a azoles se puede iniciar el tratamiento antifúngico con un azol, siendo de elección fluconazol por la mayor experiencia clínica con éste y la mejor predicción y estabilidad de sus concentraciones séricas frente a otros azoles como itraconazol o voriconazol.

En pacientes con inestabilidad hemodinámica, las equinocandinas son de elección para el tratamiento empírico de estas formas graves, teniendo como alternativas las formulaciones lipídicas de anfotericina B.

En casos de exposición previa a fluconazol deberá evitarse el tratamiento con dicho antifúngico y también con voriconazol, por el elevado riesgo de desarrollo de resistencias cruzadas, iniciando el tratamiento con una equinocandina.



Cuando se inicie tratamiento con una equinocandina, recomiendan desescalada a fluconazol si se confirma el aislamiento de cepas sensibles a dicho azol, si bien en casos en los que no se obtenga dicha información microbiológica y pueda haber dudas (como ocurre en candidemias por cepas de *C. glabrata*) el tratamiento debe continuarse con la equinocandina. También recomiendan mantener la equinocandina en casos de infección por *C. parapsilosis* si se inició empíricamente y la evolución del paciente es favorable.

Por tanto, en la elección del antifúngico debe tenerse en cuenta la ecología del área, las características del paciente, su situación de gravedad en el momento de la infección y si estaba recibiendo tratamiento antifúngico al presentar la candidemia. Con estos datos, junto a la identificación de *Candida* a nivel de especie y su patrón de sensibilidad, el clínico debe escoger el antifúngico más apropiado entre los disponibles en su centro.

## ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO.

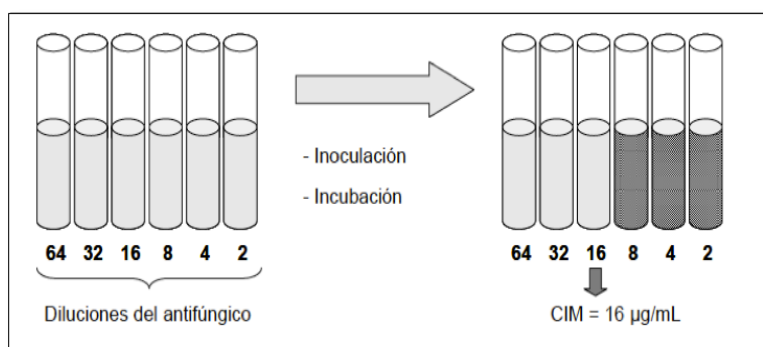
### ESTANDARES DE REFERENCIA CLSI Y EUCAST:

#### **MÉTODOS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA:**

Existen dos procedimientos generales para determinar la sensibilidad de las levaduras a los antifúngicos, la dilución en caldo y la difusión en agar con disco. Actualmente también contamos con métodos comerciales disponibles para desarrollar estas técnicas.

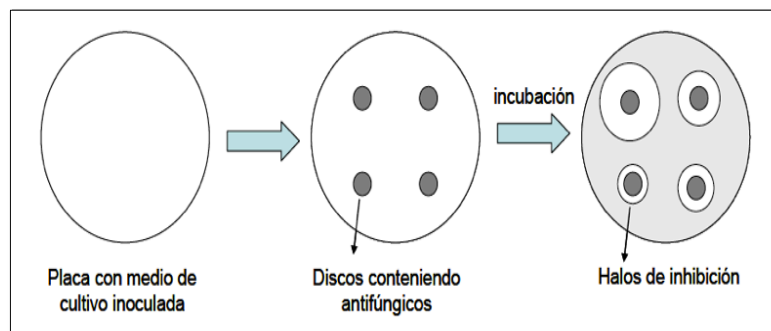
Los métodos de **dilución en caldo** constituyen actualmente el estándar de oro para determinar la susceptibilidad *in vitro* de levaduras (**Imagen 3**). Estos métodos miden la CMI a los distintos antifúngicos. La posibilidad de cuantificar la actividad antifúngica a través de la determinación de la CMI es la principal ventaja de los métodos de dilución, ya que estos valores cuantitativos se pueden utilizar para calcular índices terapéuticos. En la actualidad se dispone de dos estándares que utilizan el método de microdilución en caldo con este propósito, uno es el americano CLSI y el otro es el estándar europeo EUCAST-AFST.

**Imagen 3:** Método de dilución en caldo.



El método de **difusión en disco** es un método simple, desarrollado para levaduras y disponible para fármacos solubles en agua, tales como fluocitosina, fluconazol y voriconazol, estandarizado por el CLSI en el documento M44-P para *Candida* spp (**Imagen 4**). Se obtiene un halo de inhibición cuya medición correlaciona muy bien con el método de referencia, lo cual ha sido demostrado en diversos estudios que han probado un elevado número de cepas (55, 56). La principal ventaja de la difusión con disco es el bajo costo, unido a la simplicidad de la técnica.

**Imagen 4:** Método de difusión en disco.



Los métodos de referencia son técnicamente muy exigentes y consumen mucho tiempo, motivos por los que hoy en día presentan importantes limitaciones para su uso diario en los laboratorios de microbiología (57). Varias pruebas comerciales han sido introducidas en los últimos años en la práctica habitual, en nuestro medio contamos con el método de difusión en agar Epsilon-test® (AB Biodisk) y el método semiautomatizado de microdilución Sensititre YeastOne® (Trek Diagnostic Systems) (**Imagen 5**).

**E-test®:** es uno de los métodos comerciales más utilizados en los laboratorios de microbiología por su facilidad de montar y su buena concordancia con los métodos de dilución en caldo. Ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para estudios de susceptibilidad *in vitro* de *Candida* spp frente a fluconazol e itraconazol.

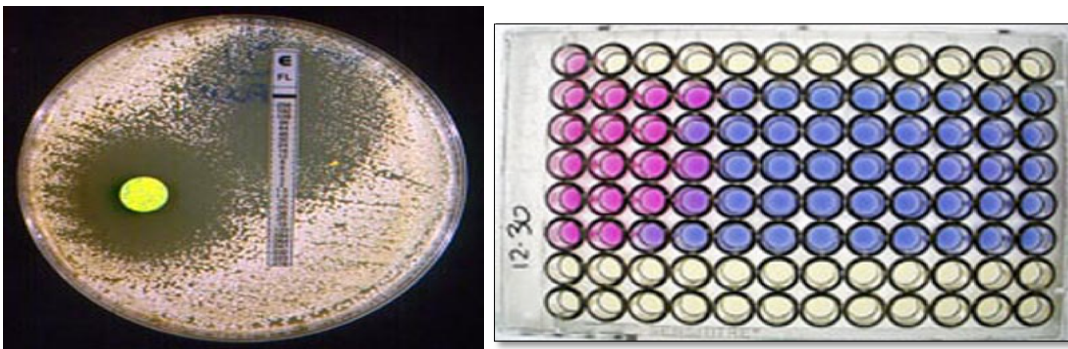
Se ha utilizado en levaduras para medir la CMI a anfotericina B, fluconazol, itraconazol, fluocitosina, voriconazol, posaconazol y caspofungina. Este método ha demostrado buenos resultados de correlación en comparación con el método de referencia de CLSI, así como muy buena eficacia para detectar resistencia a anfotericina B en *Candida spp* (58, 59) .

**Sensitre® YeastOne:** asemeja más su formato a la metodología del CLSI. La prueba se basa en la microdilución en caldo. También ha sido aprobado por la FDA para estudios de susceptibilidad *in vitro* de *Candida spp* frente a diversos antifúngicos, incluyendo triazoles y equinocandinas.

Ambos métodos se han comparado con la microdilución en caldo, hallándose una buena correlación de la CMI con los puntos de corte de CLSI para azoles, aunque con determinados azoles y con especies como *C. glabrata* y *C. tropicalis* se han detectados discrepancias que han requerido la confirmación de estos resultados (58, 60).

Respecto a las equinocandinas, los datos referentes al grado de concordancia muestran muy buenos resultados de concordancia en la lectura comparados con lecturas por microdilución a las 24 horas según el estándar CLSI, tanto para triazoles como para equinocandinas, incluso con los nuevos puntos de corte clínicos de CLSI (61-63).

**Imagen 5:** E-test® y Sensitre® Yeast One.



**PERFILES DE SUSCEPTIBILIDAD *IN VITRO* A LOS ANTIFÚNGICOS Y RESISTENCIA A FLUCONAZOL:**

Las pruebas de susceptibilidad permiten conocer si las levaduras aisladas son sensibles o resistentes a determinados antifúngicos, contribuyendo a realizar la elección óptima del tratamiento antifúngico. El perfil de susceptibilidad de *Candida* spp se muestra en la **tabla 1**. Las principales características de la susceptibilidad *in vitro* de los antifúngicos son:

**Azoles:** los triazoles son altamente efectivos contra *Candida* spp. Hay que tener en cuenta la resistencia innata de *C. krusei* a fluconazol, no así a voriconazol y posaconazol, y la resistencia o sensibilidad reducida de *C. glabrata* a fluconazol, con resistencias cruzadas con los otros azoles (64).

**Equinocandinas:** las equinocandinas han demostrado buena efectividad contra *Candida* spp. Presentan un excelente perfil de seguridad (65).

**Anfotericina B:** antifúngico de amplio espectro de la familia de los polienos. Actúa contra todas las levaduras excepto *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*. Algunos estudios refieren que *C. glabrata* y *C. krusei* podrían presentar susceptibilidad reducida a anfotericina B (66).

**Tabla 1:** Perfil de susceptibilidad de *Candida* spp.

	Fluconazol	Voriconazol	Equinocandinas	Anfotericina B
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S-I	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	SDD-R	SDD-R	S	S-I
<i>C. krusei</i>	R	S	S	S-I
<i>C. guilliermondii</i>	S	S	S	S-R
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S-I	S-R

S: sensible. I: intermedio. SDD: sensibilidad dosis dependiente. R: resistente

La tasa de **resistencia a fluconazol** de las especies de *Candida* muestra gran variabilidad entre áreas geográficas. En España estas cifras se sitúan en torno al 5-10%. Así, los estudios realizados en Andalucía por Flórez *et al* (67) y Rodríguez-Hernández *et al* (19) presentan cifras de resistencia a fluconazol del 4% y 11%, respectivamente. El conocido estudio poblacional realizado en Barcelona por Almirante *et al* expone cifras de resistencia a fluconazol del 7% (7). En el estudio multicéntrico español realizado por Pemán *et al* con participación de 44 hospitales presentan cifras de resistencia a fluconazol del 8% (36).

En Europa estas tasas de resistencia varían entre regiones, encontrando las cifras más altas en el estudio francés de Leroy *et al* con un 17% de resistencia a fluconazol (34) y en el estudio desarrollado en Portugal por Costa de Oliveira *et al* que presentan un 15% (68), mientras que Schelenz *et al* (69) en su estudio realizado en Londres muestran tasas similares a las españolas, con un 7% de resistencia a fluconazol.

En Estados Unidos las cifras de resistencia a fluconazol son también bajas, como podemos ver en los estudios de Hajjeh *et al* con un 3,7% (9), el de Messer *et al* con un 4% (70) y el de Pfaller *et al* que presenta un 5% de resistencia a fluconazol (25).

Esto hace que, hoy en día, todas las cepas de levaduras aisladas en casos de candidemia deban ser identificadas a nivel de especie, aportando información precisa que puede ser muy valiosa a la hora de seleccionar el tratamiento antifúngico más apropiado para cada paciente.

### **ESTÁNDARES DE REFERENCIA, EUCAST Y CLSI:**

Los estudios de susceptibilidad a antifúngicos anteriores al uso de métodos estandarizados, eran inconsistentes y muy poco reproducibles, ya que hay muchos factores que influyen en estos ensayos, como el tamaño del inóculo, la composición y pH del medio, formato de la prueba y temperatura de incubación (57, 64).

En 1992 apareció el **primer estándar internacional** para susceptibilidad de levaduras elaborado por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), actualmente *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) en Estados Unidos, basado en un método de macrodilución en caldo (adaptado posteriormente a microdilución). Este documento (M27-A) fue aprobado en 1997 y permite medir las CMI de las principales especies de levaduras, demostrando una adecuada reproducibilidad interlaboratorio en diversos estudios multicéntrico.

Se establecieron puntos de corte no específicos para especies de *Candida* para fluconazol, itraconazol, flucitosina, y provisionales para la anfotericina B. Durante los siguientes años también se publicaron puntos de corte no específicos para especies de *Candida* para voriconazol y equinocandinas (71).

Los puntos de corte para las equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) frente a *Candida* están disponibles desde 2004 (72, 73), incorporándose su estandarización al panel de CLSI y las cepas para control de calidad en los siguientes años. En 2007 CLSI propuso los puntos de corte clínicos adecuadamente validados (74).

En la siguiente tabla se muestran los puntos de corte clínicos, no específicos para especies, recogidos en los documentos de CLSI M27-A2 y M27-A3 (71, 75).

**Tabla 2:** Puntos de corte CLSI para *Candida spp*, documentos M27-A2 y M27-A3.

	M27-A2 (S/R)	M27-A3 (S/R)
<b>Fluconazol</b>	≤8/>32	≤8/>32
<b>Voriconazol</b>	≤8/>32	≤1/>2
<b>Itraconazol</b>	≤0,125/>0,5	≤0,125/>0,5
<b>Anfotericina</b>	≤1	≤1
<b>Caspofungina</b>	--	≤2
<b>Anidulafungina</b>	--	≤2
<b>Micafungina</b>	--	≤2

Entre 2010 y 2011, Pfaller *et al* reevaluaron los puntos de corte clínicos de fluconazol, voriconazol, posaconazol y equinocandinas, en base al conocimiento de las características farmacocinéticas de estos antifúngicos y el perfil de mutaciones en *Candida* para el desarrollo de resistencia a estos fármacos (76-80). Los autores establecen puntos de corte específicos para las especies de *Candida*, más sensibles y específicos, con el fin de mejorar el pronóstico y detectar resistencias precozmente (**Tabla 3**).

**Tabla 3:** Puntos de corte CLSI específicos para especies de *Candida*.

	<i>C. albicans</i> (S/R)	<i>C. tropicalis</i> (S/R)	<i>C. parapsilosis</i> (S/R)	<i>C. glabrata</i> (S/R)	<i>C. krusei</i> (S/R)
<b>Fluconazol</b>	≤2/>4	≤2/>4	≤2/>4	≤32/>32	NP**
<b>Voriconazol</b>	≤1/>2	≤0,125/>0,125	≤0,125/>0,125	--	≤0,5/>1
<b>Itraconazol</b>	≤0,125/>0,5	≤0,125/>0,5	≤0,125/>0,5	≤0,125/>0,5	≤0,125/>0,5
<b>Posaconazol</b>					
<b>Anfotericina</b>	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1
<b>Caspofungina</b>	≤0,25/>0,5	≤0,25/>0,5	≤2/>4	≤0,125/>0,5	≤0,25/>0,5
<b>Anidulafungina</b>	≤0,25/>0,5	≤0,25/>0,5	≤2/>4	≤0,125/>0,5	≤0,25/>0,5
<b>Micafungina</b>	≤0,25/>0,5	≤0,25/>0,5	≤2/>4	≤0,06/>0,125	≤0,25/>0,5

\*\* NP: No Procede por ser cepa con resistencia intrínseca la fármaco.

Ciertos factores han cambiado respecto a la metodología del CLSI, desde el documento inicial (M27-A) hasta el documento más reciente (M27-A3), se ha acortado el tiempo de incubación (de 48 a 24 horas) y se ha adoptado una cantidad de crecimiento permitido menos estricta (inhibición del crecimiento de 80% a 50%) (81-83).



Los cambios conducen a una armonización parcial de CLSI y EUCAST. Estos cambios están acompañados por una reducción de los rangos recomendados de CMI para las cepas de control de calidad, pero no por un cambio en los puntos de corte clínicos hasta el documento M27-A3 de 2008, hecho que sí observaremos en el documento M27-S4.

Se han realizado estudios para validar la lectura de las CMIs de *Candida* spp a las 24 horas utilizando el método del CLSI con buenos resultados, aunque se recomienda tener precaución con las cepas de *C. glabrata* con sensibilidad dosis dependiente (SDD), ya que podría verse afectada por este cambio (82, 83).

El **estándar europeo EUCAST-AFST**, cuya primera versión definitiva (EDef 7.1) se publicó el año 2007 (84), ha demostrado ser equivalente al estándar CLSI en levaduras no fermentadoras (85, 86). Se desarrolla en microdilución en caldo. La lectura de CMI para anfotericina se establece en la más baja concentración de antifúngico que alcanza una inhibición del 90% del crecimiento comparado con el control sin fármaco, mientras que para azoles y equinocandinas se establece en una inhibición del 50%.

El documento inicial (versión 1.0, 2007) presentaba puntos de corte para fluconazol, en los siguientes años se añadieron los puntos de corte de voriconazol (versiones 2.0-2.1-2.2, años 2008-2010) y posteriormente de anfotericina B, posaconazol y anidulafungina (versión 3.0, 2011). En 2012 se publicó el segundo documento definitivo (EDef 7.2) (disponible en la web [www.eucast.org](http://www.eucast.org)). En 2013 se revisaron los puntos de corte clínicos y añadieron nuevos como micafungina (versión 6.1).

En nuestro centro el servicio de Microbiología emplea los puntos de corte de CLSI.

## **LA CANDIDEMIA COMO PROBLEMA DE SALUD. MORTALIDAD Y PRONÓSTICO:**

### **CANDIDEMIA. PROBLEMA DE SALUD:**

La incidencia de candidemia en pacientes gravemente enfermos ha aumentado en las últimas décadas. Resulta complicado el análisis epidemiológico de este tipo de infecciones, ya que pueden presentarse de forma aguda o bien aparecer en el contexto de infecciones bacterianas graves, casos en los que el diagnóstico suele retrasarse.

El aumento de los episodios de candidemia en los últimos años está en relación al incremento del número de pacientes susceptibles, es decir, “pacientes en riesgo”. La justificación del incremento de estos pacientes con mayor susceptibilidad para padecer esta infección es el aumento de pacientes con enfermedades graves y prolongadas, sometidos a cirugías agresivas y procedimientos invasivos, y aquellos con graves alteraciones de la respuesta inmunológica (87).

Esta situación de compromiso de la respuesta inmune ha permitido que microorganismos habituales de la flora o relacionados con infecciones cutáneas superficiales, como es el caso de *Candida* spp, se conviertan en patógenos humanos oportunistas, responsables de infecciones graves como la candidemia.

La candidemia es una entidad fundamentalmente relacionada con la asistencia hospitalaria, en salas generales y especialmente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), donde se asocia con un pronóstico desfavorable y un exceso de estancia y costes (88-91). Como veremos, a pesar de los avances en los últimos años en la terapéutica antifúngica con la incorporación de equinocandinas y las mejoras en el manejo, la candidemia continua presentando una elevada mortalidad, tanto cruda como atribuible (22, 92-96).

### **INCREMENTO DE LA ESTANCIA Y COSTES RELACIONADOS:**

El incremento en estancia y costes relacionados con la candidemia ha sido objeto de estudio desde hace tiempo. Así, en un estudio de casos-controles para analizar el impacto de la candidemia sobre la estancia, los costes y la mortalidad, realizado durante dos años en dos centros de Estados Unidos, observan un incremento en la estancia de 10 días y un exceso de costes de 19.000 dólares, en comparación con el grupo control sin candidemia, relacionados con la duración del tratamiento antifúngico y la situación de gravedad del paciente, y no directamente con el hecho de la candidemia por sí misma (89).

En relación al incremento de costes en UCI, un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico nacional, en 73 UCIs participantes durante un año, con inclusión de 1765 pacientes adultos, reporta un notable incremento de costes (>16.000 €) en pacientes con infección fúngica invasiva debido a una mayor estancia tanto en UCI como en el hospital (90).

En cuanto al incremento de estancia y mayor morbilidad asociada, un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas en un periodo de nueve años realizado por Blot *et al*, en una UCI belga médico-quirúrgica con programa de trasplantes y grandes quemados, observaron que los pacientes que desarrollaban candidemia, en comparación con aquellos ingresados en UCI que no padecían dicha infección, presentaban mayores morbilidades expresadas en términos de mayor número de fallo respiratorio agudo, más días de ventilación mecánica y mayores estancias tanto en UCI como hospitalaria (88).

Con anterioridad, un estudio de los costes debidos a la candidemia, comparó estos pacientes con grupos control sin candidemia, estimando el exceso de costes entre 216-281 millones de dólares por año, en su mayor parte en relación al incremento en la estancia en el grupo de pacientes con candidemia, establecida en 34 días más que cualquiera de los grupos control comparados ( $p=0,0001$ ) (91).

### **MORTALIDAD CRUDA Y MORTALIDAD ATRIBUIBLE DE LA CANDIDEMIA:**

La candidemia en una entidad que presenta una elevada mortalidad y morbilidad. La mortalidad cruda de *Candida spp* se sitúa aproximadamente en el 40%, superior a la de otros patógenos, incluyendo bacterias de alta virulencia como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* (97). Después de controlar por factores de confusión, la candidemia ha sido identificada como factor predictor independiente de mortalidad (98).

Esta mortalidad es mayor en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde se sitúa en torno al 50% (99-101).

La mortalidad cruda es más alta cuando se aíslan especies como *C. krusei* o *C. glabrata*, así en la serie analizada por Dimopoulos *et al*, la infección causada por *C. no-albicans* se presentó como factor independiente de mortalidad en el análisis multivariante (32).

Por otra parte, la mortalidad atribuible de la candidemia suscita una gran controversia basada en si la candidemia presenta mortalidad atribuible o si la alta mortalidad cruda se justifica por la gravedad subyacente de los pacientes que desarrollan candidemia y por la presencia de factores de riesgo asociados con mal pronóstico vital.

En este sentido, un meta-análisis de los principales estudios de casos-controles que analizan la mortalidad atribuible de este proceso, confirma que independientemente de la gravedad subyacente, la candidemia posee mortalidad atribuible, oscilando entre 5-71% entre los diversos estudios analizados (92). El estudio que reporta una mortalidad atribuible del 5% (IC 95% 8-19%) es el único de los incluidos en el que la diferencia en la mortalidad entre casos y controles no fue estadísticamente significativa (88). Probablemente este resultado esté influenciado por ser el único estudio que analiza únicamente pacientes ingresados en UCI, *per se* con una alta mortalidad esperada.

En dos estudios ya clásicos (93, 95) analizan la mortalidad atribuida a la candidemia en un mismo hospital (en Estados Unidos) en dos periodos diferentes (1988 y 2003), reportando un ascenso en la mortalidad asociada a este proceso (38% y 49%, respectivamente).

En el segundo periodo, el estudio de Gudlaugsson *et al* revisa los pacientes con candidemia ingresados en ese centro durante seis años consecutivos. Presentan una tasa de candidemia en el periodo analizado de 1,4 episodios/10000 pacientes/día (93). Emparejan cada caso con un control sin candidemia con similares características basales y gravedad clínica, obteniendo 108 pacientes con candidemia y otros tantos controles, entre los que no había diferencias significativas. La mortalidad cruda fue del 61% para los pacientes con candidemia y del 12% para los controles. La mortalidad atribuible a la candidemia fue del 49% (IC 95%: 38%-60%). El riesgo de muerte entre los pacientes con candidemia fue 5,1 veces superior al de los controles (IC 95%: 2,9-8,6).

Los autores exponen que el desarrollo de los antifúngicos que hemos observado en las últimas décadas no ha sido suficiente para reducir la mortalidad de esta infección, e inciden en la necesidad de incrementar las medidas de prevención de la infección candidiásica.

Otros estudios, desarrollados en diferentes épocas y ámbitos, ponen de manifiesto un exceso de mortalidad relacionado con la candidemia que ha oscilado entre el 37% y el 14,5% (89, 94, 96).

Wenzel *et al* realizan un estudio de casos y controles con 88 pacientes con candidemia y sus correspondientes controles, emparejados por similitud en sus enfermedades de base (94). Las tasas de mortalidad cruda que reportan fueron tres veces mayores entre los pacientes con candidemia, comparados con los controles (57% vs 19%). La mortalidad atribuible a la candidemia fue del 38%. Los autores concluyen que la candidemia conlleva mayor mortalidad y mayores costes y estancias, ya que vieron que los pacientes con candidemia presentaban mayores estancias hospitalarias a los 30 días que los controles.

Estudios más recientes presentan cifras más bajas, entre el 19%-24% y el 14,5%. Morgan *et al* en su estudio de casos y controles en dos centros, incluyen 747 pacientes con candidemia (89). Exponen una tasa de mortalidad cruda para los pacientes con candidemia del 39% y 42%, similar entre los dos centros. La mortalidad atribuible fue del 19% y 24%.

Los autores observan que aquellos pacientes que recibieron tratamiento antifúngico adecuado, presentaban menos riesgo de muerte que los que recibieron tratamiento inadecuado ( $p < 0,05$  en el análisis de los dos centros).

El estudio de Zaoutis *et al*, realizando un *propensity score* entre pacientes expuestos (con candidemia) y no expuestos (controles), reportan tasas de mortalidad cruda del 30,6% en pacientes con candidemia y del 2,3% en los controles (96).

La exposición a la candidemia resultó en un incremento del 14,5% en el riesgo de muerte para los casos de candidemia (IC 95%, 12,1-16,9%). Igualmente estos pacientes presentaban un incremento medio de 10,1 días en la estancia hospitalaria (IC 95%: 8,9-11,3 días) y de casi 40000 dólares en los costes (IC 95%: 33604-45602 dólares).

A nivel nacional encontramos el estudio de Viudes *y col*, análisis retrospectivo en un único centro incluyendo 148 episodios de candidemia en tres años, con una incidencia media de 7,6 casos/ 10000 ingresos y mortalidad cruda del 51,5% (22).

Los autores presentan cifras de mortalidad atribuible del 30,3% en adultos, considerando un 28,1% en pacientes que recibieron tratamiento antifúngico adecuado y un 47,1% en aquellos que no recibieron tratamiento.

Al analizar la mortalidad en relación a la especie aislada, observan que las mayores tasas de mortalidad correspondieron a los aislamientos de *C. glabrata* (mortalidad cruda 40% y atribuible 40%) y *C. krusei* (mortalidad cruda 80% y atribuible 40%).

### **IMPACTO PRONÓSTICO DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO PRECOZ Y LA RETIRADA DEL CVC:**

En numerosas ocasiones se han identificado los factores pronósticos de mortalidad asociados a la candidemia. Analizando los resultados de varios estudios (102-105), estos factores se han agrupado clásicamente en: factores relacionados con las características basales del paciente (edad avanzada, enfermedades crónicas subyacentes y pacientes trasplantados), factores relacionados con el proceso patológico actual (gravedad clínica elevada, enfermedad rápidamente fatal, cirugía previa, ingreso en UCI), factores relacionados con la cepa aislada y factores relacionados con la terapéutica, fundamentalmente la no retirada del catéter venoso y tratamiento antifúngico inadecuado, tanto en dosificación incorrecta como en retraso en el inicio del tratamiento.

Los dos principales factores relacionados con la terapéutica, como son la retirada del CVC y la precocidad y adecuación del tratamiento antifúngico, constituyen actualmente el pilar fundamental sobre el que podemos incidir en la práctica clínica para reducir la mortalidad de los pacientes con candidemia, motivo por el que en este estudio van a ser analizados de forma específica.

Este estudio lo abordaremos con un novedoso análisis, no realizado con anterioridad, investigando el impacto conjunto de la retirada del CVC y precocidad del tratamiento antifúngico adecuado en los episodios de candidemia, estratificándolos según el foco origen de la misma: primaria (desconocida o relacionada con CVC) o secundaria a otros focos conocidos distintos del CVC (abdominal, urológico, otros).

Al analizar el impacto sobre la mortalidad del **tratamiento antifúngico apropiado**, englobando la precocidad y la adecuación en la elección y la dosificación, varios estudios con diferente diseño, presentan conclusiones afines sobre el impacto negativo en la mortalidad de la terapia antifúngica inapropiada, mientras que otros no apoyan esta observación (100, 106, 107).

Un estudio que aborda la relación de la terapia inadecuada de la candidemia con la mortalidad es el estudio de vigilancia epidemiológica durante 5 años realizado por Parkins *et al*, en el que analizan 207 pacientes con candidemia, observando que el tratamiento antifúngico empírico adecuado se asoció de forma independiente a un menor riesgo de muerte, tras ajustar por variables de confusión (ORa 0,46; IC 95% 0,22-1,00, p=0,05) (108).

Respecto a la precocidad en la administración del tratamiento antifúngico, algunos estudios han demostrado que el momento de administración del antifúngico es crucial en términos de supervivencia, con asociación significativa entre el retraso del inicio del tratamiento antifúngico en pacientes con candidemia y una mayor mortalidad.

Un reciente estudio durante un amplio periodo de tiempo de nueve años, analiza 446 episodios de candidemia, estudiando los factores relacionados con el pronóstico vital, con especial atención al tratamiento antifúngico (109). Los autores encuentran en el análisis multivariante que, tras ajustar el análisis para los factores significativamente relacionados con la mortalidad (APACHE II elevado, cirrosis e infección por VIH), el intervalo de tiempo de administración del tratamiento antifúngico no tenía impacto sobre la supervivencia del grupo.

Realizan un segundo abordaje tras eliminar del análisis los pacientes que fallecieron antes de recibir tratamiento adecuado durante al menos 24 horas, y encuentran que en este caso el retraso en el tratamiento antifúngico sí se asocia con una menor supervivencia (HR 1,41; IC 95%: 1,01-1,98, p=0,045).

Otro estudio retrospectivo, realizado por Hsu *et al*, analiza las candidiasis invasivas acontecidas en tres años consecutivos, incluyendo 119 candidemias (110). Establecen el término de retraso del tratamiento con caspofungina en tres días y encuentran que un retraso mayor de tres días en el inicio de dicho tratamiento se asocia de forma significativa con un peor pronóstico referido de respuesta global (76,6% vs 56,5%, p=0,006), mayor estancia hospitalaria (20,60días vs 27,98 días, p=0,007) y peor respuesta al tratamiento (OR 3,90; IC 95% 1,82-8,40).



En la misma línea, en un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 245 candidemias en un solo centro, la no retirada del catéter venoso y la inadecuación inicial en la administración de fluconazol se presentó como factor independiente de mortalidad tanto en pacientes hospitalizados en salas generales (ORa 3,31; IC 95% 1,83-6,00, p=0,044) como en aquellos ingresados en UCI (ORa 9,22; IC 95% 2,15-19,79, p=0,004) (111).

Los autores describen que aquellos pacientes que recibieron tratamiento antifúngico más de 48 horas después de la positivización del hemocultivo fueron estadísticamente más proclives a recibir tratamiento inadecuado comparados con aquellos que iniciaron el tratamiento en las primeras 24 horas (23% vs 12,4%, p=0,029).

Garey *et al* realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico, abarcando un periodo de tres años consecutivos, en el que analizan los factores de mortalidad para candidemia, con especial atención a aquellos relacionados con el tratamiento con fluconazol (112). Incluyen 230 pacientes con candidemia que recibieron fluconazol como tratamiento inicial, de los cuales 38 (16,5%) fueron candidemias de brecha por fluconazol. Entre los 192 restantes, el tratamiento con fluconazol se consideró inadecuado en 14 de ellos (6%), por la dosificación o por la sensibilidad de la cepa aislada. Los factores independientemente relacionados con la mortalidad fueron la gravedad clínica medida por la escala APACHE II (OR 1,13; IC 95% 1,08-1,18, p<0,001) y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas de la infección hasta el comienzo del tratamiento con fluconazol (OR 1,50; IC 95% 1,09-2,09, p=0,0138).

En un análisis secundario analizan el impacto en mortalidad y estancia, hospitalaria y en UCI, del momento de inicio de fluconazol (<1 día o >1 día), encontrando que aquellos pacientes que recibieron fluconazol en el primer día tras la extracción del hemocultivo positivo para *Candida* spp tuvieron significativamente menor estancia en UCI (6±10 días vs 10±17 días, p=0,03).

Un estudio más que analiza el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico y su relación con la mortalidad, es el realizado por Morrell *et al*, donde analizan de forma retrospectiva 157 episodios de candidemia en un único centro, en un periodo de cuatro años (105). Encuentran que un retraso mayor de 12 horas en el inicio del tratamiento antifúngico adecuado se asoció con un incremento en la mortalidad hospitalaria (ORa 2,09; IC 95% 1,53-2,84, p=0,018).

Por todo lo expuesto, la precocidad en la administración del tratamiento antifúngico en pacientes con candidemia debe ser un objetivo primordial en la práctica clínica, si bien falta por concretar el margen de tiempo desde la extracción del hemocultivo hasta el comienzo del tratamiento, que consolida dicho beneficio en términos de mejora de la supervivencia, y junto a esto, la retirada del CVC en estos pacientes, maniobra también sujeta a debate en los últimos años.

La **retirada del catéter venoso central** es un hecho que suscita gran controversia en el manejo de la candidemia. En las Guías de Práctica Clínica de la *IDSA* sobre el manejo de la candidemia, recomiendan de manera “enérgica”, en pacientes adultos no neutropénicos, la retirada de los catéteres venosos presentes en el momento de la candidemia (52). En la misma línea, la actualización de las Guías de Práctica Clínica de la *IDSA* sobre el manejo de las infecciones por catéter, establecen recomendación de alto grado (A-II) para la retirada del CVC en pacientes con candidemia (113).

De forma similar, en la reciente actualización de las Guías de la *ESCMID* la retirada del CVC se presenta con una fuerte recomendación (A-II), añadiendo que en aquellos casos que no sea posible su retirada el tratamiento debe hacerse con una equinocandina o con alguna de las formulaciones lipídicas de anfotericina, ya que azoles y anfotericina B-deoxicolato no presentan actividad frente a cepas formadoras de biofilm (51).

Las Guías de Práctica Clínica de la *SEIMC* sobre el manejo de la candidemia recomiendan la retirada inmediata del catéter en casos de sepsis grave/shock séptico (A-III), mostrándose más conservadores en caso de pacientes neutropénicos, caso en la que exponen la controversia existente y recomiendan su retirada en determinadas circunstancias (“si éste no es imprescindible, si el paciente persiste candidémico o presenta signos de shock, si existen signos de celulitis o afectación de la puerta de entrada del CVC, si la especie causante es una *C. parapsilosis*, o si existe una prueba que orienta a que el origen está en el CVC”) (54).

Como podemos ver, las recomendaciones de manejo son cada vez más categóricas a este respecto, hecho que ha suscitado nuestro interés y su análisis en los pacientes con candidemia en nuestro centro. Si bien, los datos existentes sobre el momento más apropiado para la retirada del catéter, o la población de pacientes que se beneficiarían más de dicha intervención son discordantes en muchas ocasiones, según el diseño del estudio, la población analizada y los objetivos establecidos para el análisis.

Varios estudios han concluido que, en los pacientes que se documenta la presencia de *Candida* spp en hemocultivo, la retirada precoz del catéter se asocia con una reducción en el riesgo de muerte (7, 114-117).

Andes *et al* han revisado siete ensayos clínicos con datos individuales sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva (en todos los ensayos evaluados se incluyen pacientes con candidemia), analizando el impacto en la mortalidad de los factores relacionados con el huésped, con la levadura aislada y con el tratamiento administrado (114). Evalúan datos de 1915 pacientes. La mortalidad global fue de 31,4%. Reportan una tasa de éxito al final del tratamiento del 67,4%. Concluyen que, además de ciertos factores relacionados con la gravedad de la enfermedad como la edad elevada, la puntuación de escala APACHE II y el recibir tratamiento inmunosupresor, la retirada del CVC (OR 0,50; IC 95% 0,35-0,72,  $p=0,0001$ ) y el tratamiento con una equinocandina (OR 0,65; IC 95% 0,45-0,94,  $p=0,02$ ) se asociaron con menor mortalidad. No establecen intervalo de tiempo para la retirada del CVC ni para el comienzo del tratamiento antifúngico.

Los autores realizan subanálisis para las diferentes especies de *Candida* aisladas, obteniendo que para *C. albicans* y para *Candida no-albicans* en conjunto se mantienen resultados similares, pero dentro de este subgrupo encuentran variaciones específicas ya que para *C. glabrata* sólo obtienen influencia en el pronóstico respecto a la retirada del CVC, mientras que para *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* los únicos predictores de mortalidad fueron los relacionados con la gravedad de la enfermedad.

Otro estudio que obtiene resultados positivos respecto al impacto de la retirada del CVC sobre el pronóstico es el estudio de C.Y. Liu *et al*, en el que analizan 92 pacientes neoplásicos portadores de CVC no tunelizados con candidemia, de los cuales el 66% estaban ingresados en UCI en el momento de la candidemia (115). El CVC se retiró a 72 de estos pacientes (78%).

El estudio reporta una mortalidad hospitalaria a los 30 días del 60%, siendo muy significativa la diferencia en mortalidad entre los grupos de retirada/permanencia del CVC, con 90% de mortalidad en el grupo que no retiran el CVC frente al 51,5% en el grupo que sí lo retiran ( $p=0,004$ ). Esto probablemente esté condicionado por la gravedad clínica de los pacientes del primer grupo, ya que aun con score APACHE II similares y sin diferencias en edad, sí encuentran diferencias en la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva (30% vs 2,8%,  $p=0,001$ ), hecho que los autores plantean como posible justificación a la permanencia del CVC por la necesidad de monitorización invasiva. Al analizar el impacto en la mortalidad de la retirada del CVC, encuentran que la retirada del catéter en los tres primeros días tras la candidemia se relaciona con mejoría significativa de la supervivencia a 30 días (OR 7,15; IC 95% 3,51-14,53,  $p<0,001$ ).

En una revisión sistemática (1966-2000) realizada por Nucci *et al* sobre el papel de la retirada del CVC en pacientes con candidemia, se observan menores tasas de complicaciones, incluyendo menor mortalidad en determinados grupos de pacientes, aunque dado la heterogeneidad de los estudios analizados y la diversidad de resultados encontrados no obtienen datos suficientes para generar evidencia que respalde esta práctica como recomendación de forma generalizada en ese momento (116).

El estudio retrospectivo de Raad *et al* analiza el impacto sobre la mortalidad de la retirada del CVC en pacientes neoplásicos con candidemia (117). Los autores revisan todos los episodios de candidemia acontecidos durante cinco años consecutivos en un centro de pacientes oncológicos, incluyendo en este análisis únicamente aquellos que eran portadores de CVC (90% de CVC no permanentes) en el momento de la candidemia, 404 pacientes, de los que el 49% eran pacientes con neoplasias hematológicas y el 49% estaba ingresado en UCI al desarrollar la candidemia.

Los autores analizan el pronóstico, en términos de respuesta al tratamiento, en relación al momento de la retirada del CVC tras la candidemia. Establecen tres intervalos de tiempo para el análisis de la retirada: 1) retirada precoz, en los primeros 3 días, 2) retirada tardía, en los 5 días siguientes a la candidemia, y 3) no retirada del CVC, incluyendo en este grupo aquellos CVC que permanecían insertados 7 días después de la candidemia.

Según el origen de la infección, estratifican las candidemias en tres grupos: candidemias primarias, de foco desconocido (241 casos, 60%), candidemias secundarias, de foco conocido diferente a foco CVC (52 casos, 13%), y candidemias relacionadas con CVC, en las que el foco CVC queda probado (111 casos, 27%).

En su análisis obtienen que cuanto antes se retire el CVC, mejor respuesta obtienen al tratamiento, en todos los casos. La retirada del CVC entre 48-72 horas tras la candidemia obtuvo un impacto significativo sobre la mortalidad en el global de los episodios de candidemia analizados ( $p=0,04$ ).

Realizan un subanálisis del impacto de la retirada del CVC en los grupos de candidemia relacionada con CVC y candidemias secundarias, obteniendo que la retirada del CVC tiene un impacto positivo sobre la mortalidad sólo en los casos de candidemias relacionada con CVC, siendo más fuerte esta asociación en la retirada precoz (<72h) ( $p<0,005$ ) que en la tardía (>72h) ( $p=0,05$ ). Así, los autores comunican que la retirada precoz del CVC es beneficiosa únicamente en los pacientes con candidemia relacionada con el CVC.

En contraposición, otros autores concluyen que el tiempo de retirada del catéter no influye en el resultado (118-120). Estos autores identificaron la gravedad de la enfermedad en pacientes con candidemia como la mejor variable para predecir la mortalidad hospitalaria.

Nucci *et al* realizan un subanálisis de dos ensayos clínicos multicéntricos internacionales de tratamiento de la candidemia, en los que se recoge el impacto de la retirada precoz del CVC (118). En ellos, se define como “retirada precoz” si el CVC se retiró en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento antifúngico. Establecen 3 brazos de comparación: el primero con 354 pacientes incluidos, en el que retiran el CVC de forma “precoz” (<48h), el segundo con 180 pacientes, en el que retiran el CVC después de las 48 horas de inicio del antifúngico, y el tercer brazo con 308 pacientes, en el que no hay retirada del CVC. Analizan la respuesta general al tratamiento, las tasas de recurrencia de la candidemia, la supervivencia a 28 y 42 días tras el inicio del tratamiento antifúngico, el tiempo de erradicación microbiológica y las tasas de candidemia persistente.

En el análisis univariante, la retirada precoz del CVC se asoció con una mayor supervivencia a 28 y 42 días, y con mayores tasas de éxito del tratamiento, pero al realizar el análisis multivariante estos efectos de la retirada del CVC se perdieron, no pudiendo encontrar impacto de esta actuación en ninguno de los objetivos evaluados.

En este análisis obtienen como variables independientes relacionadas con la mortalidad por candidemia aquellas que orientan sobre la gravedad de la situación basal del enfermo, como la neutropenia persistente ( $p=0,03$ ), el fracaso hepático ( $p=0,01$ ), la edad elevada ( $p=0,01$ ) y la puntuación APACHE II elevada ( $p<0,001$ ).

Similares hallazgos comunican Pasqualotto *et al* en su estudio de 93 pacientes con candidemia y portadores de CVC, en los que analizan el impacto de la retirada del CVC (120). El 87% de los pacientes era portador de CVC no tunelizado. El CVC fue retirado en el 69,9% de los casos, con una mediana de tiempo de 4 días (rango 1-50 días). Este estudio reporta una mortalidad hospitalaria de 62,4%; 32,3% en los siguientes siete días tras la candidemia.

Los autores obtienen en el análisis univariante un gran peso de esta maniobra, de forma que todos los pacientes que permanecen con el CVC fallecen (28 casos) frente al 46% de los que se les retira ( $p < 0,001$ ), pero al realizar el análisis multivariante esta asociación desaparece, encontrando únicamente relación independiente sobre el pronóstico con la gravedad de la enfermedad, mediante la puntuación de APACHE II (OR 3,7; IC 95% 1,31-10,83,  $p = 0,014$ ) y el ingreso en UCI al ocurrir la candidemia (OR 5,62, IC 95% 1,93-16,43,  $p = 0,002$ ).

En estos estudios que analizaron el momento de la retirada del catéter, el impacto sobre la mortalidad de la terapia antifúngica inicial no ha sido evaluado. Igualmente, en aquellos que analizaban la influencia del tratamiento antifúngico precoz en la mortalidad tampoco consideraron en sus análisis el papel de la retirada precoz del CVC.

Un estudio realizado en nuestro país incluyendo las candidemias acontecidas durante tres años y medio, analiza los factores pronóstico y la importancia del tratamiento antifúngico (121). Incluyen 107 episodios de candidemia en adultos, con una mortalidad global del 49,5%. Los factores relacionados con la supervivencia fueron el tratamiento precoz y adecuado (OR 11,8; IC 95% 1,7-81,2,  $p < 0,05$ ) y la retirada del catéter venoso central (OR 12,2; IC 95% 1,9-74,9,  $p < 0,05$ ).

Los autores, en sus conclusiones, refuerzan la importancia de mantener un alto grado de sospecha en pacientes en riesgo de sufrir candidemias con el fin de iniciar precozmente el tratamiento adecuado, incluyendo en éste la retirada del CVC.

De forma similar, Rodríguez y *col* realizan un subanálisis dentro del conocido estudio de vigilancia epidemiológica de Almirante, para analizar el impacto en la mortalidad de la retirada del CVC en pacientes con candidemia (119). Incluyen 265 casos de pacientes con candidemia y portadores de CVC, de los cuales el 45% fueron candidemias relacionadas con el CVC. El 40% de estos pacientes estaban ingresados en UCI en ese momento. El 63% de los CVC eran no tunelizados. De los pacientes incluidos inicialmente, el análisis pronóstico lo realizan sobre 172 pacientes, por diferentes motivos. Definen la retirada del CVC como “precoz” si se retiró entre 0-1 día tras la candidemia. Destaca una mediana de tiempo desde la candidemia a la retirada del CVC de 1 día (rango 0-29 días) y una mortalidad a los 30 días del 40%.

Los autores exponen que el CVC se retiró de forma precoz más frecuentemente en pacientes ingresados en UCI (RR 1,7; IC 95% 1,3-2,2,  $p < 0,01$ ), en los sometidos a cirugía previa (RR 1,8; IC 95% 1,3-2,5,  $p < 0,01$ ) y en aquellos con mayor gravedad de la enfermedad (RR 1,6; IC 95% 1,2-2,1,  $p < 0,01$ ), mientras que en los pacientes neoplásicos (RR 0,6; IC 95% 0,4-0,8,  $p < 0,01$ ) y en los portadores de CVC permanentes (RR 0,1; IC 95% 0,01-0,7,  $p < 0,01$ ) la retirada fue significativamente más tardía.

La retirada del CVC no mostró asociación significativa con la mortalidad hospitalaria, hecho que sí apareció relacionado con la gravedad de la enfermedad (OR 6,1; IC 95% 2,4-15,6,  $p < 0,01$ ). Con esto, los autores refuerzan la idea de individualizar en cada caso la decisión de retirada del CVC y el momento más adecuado para hacerlo.

Por todo lo expuesto, en nuestro estudio analizaremos específicamente el impacto sobre la mortalidad de la retirada precoz del catéter venoso y el inicio del tratamiento antifúngico adecuado, y estableciendo la temporalidad óptima de realización de ambas maniobras de forma conjunta. Este análisis lo realizaremos tanto para la cohorte global como para los subgrupos que comentados en función del foco origen de la candidemia, completando así un abordaje no realizado hasta la fecha, que permitirá obtener valiosa información para el manejo de la candidemia estratificándola según el origen de la misma.



## **FACTORES DE RIESGO PARA ESPECIES RESISTENTES A FLUCONAZOL:**

### **FACTORES DE RIESGO DE *C. albicans* FRENTE A *C. no-albicans*:**

En los últimos años estamos asistiendo a un incremento en las tasas de candidemia causadas por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, denominadas en conjunto *Candida no-albicans* (31, 122). En este grupo, son especies de especial interés *C. krusei* y *C. glabrata*, la primera por su resistencia intrínseca a fluconazol y la segunda porque es una especie que puede ser resistente a fluconazol o presentar una sensibilidad reducida a este azol, fenómeno conocido como sensibilidad dosis dependiente (SDD), hecho que constituye un desafío particular para la gestión clínica.

Con el fin de proporcionar orientación a los clínicos para iniciar el tratamiento empírico apropiado de la candidemia, estudios previos han abordado el análisis de los factores de riesgo para la candidemia debido a *Candida no-albicans* (7, 32, 101, 123), o por especies potencialmente resistentes a fluconazol (*C. glabrata* y *C. krusei*) (124, 125), pero en todos ellos sin tener en cuenta la resistencia *in vitro* a fluconazol.

Así, Dimopoulos *et al* realizaron un estudio prospectivo durante cuatro años en el que analizan los episodios de candidemia que tuvieron lugar en la UCI de un único centro (32). Incluyeron 56 casos de las cuales el 35,8% fueron *C. no-albicans*. Analizaron los factores relacionados con la mortalidad por la candidemia agrupando los casos según la cepa fuera *C. albicans* o *C. no-albicans*, y reportan que aquellas variables significativamente relacionadas con candidemia por *C. no-albicans* fueron la administración de corticoides previa (OR 45,1; IC 95% 3,0-669,9, p=0.005), la candiduria previa (OR 16,5; IC 95% 1,6-173,9, p=0.02) y el ser portador de catéter venoso central en el momento de la candidemia (OR 26,2; IC 95% 2,1-334,8, p=0.01).

En un estudio retrospectivo con un periodo de observación de tres años, llevado a cabo en un único centro, analizan los factores de riesgo relacionados con candidemia por *C. albicans* o *C. no-albicans* (126). Incluyen 130 episodios y presentan como factores de riesgo para candidemia por *C. albicans* la edad avanzada (>65 años), la inmunosupresión relacionada con el empleo crónico de corticoides, el ingreso en UCI y la presencia de catéteres intravasculares o urinarios.

Otro estudio retrospectivo que abordó el análisis de los factores de riesgo para candidemia agrupándolas en *C. albicans/C. no-albicans* es el publicado por *Davis et al*, con un periodo de estudio de seis años en un único centro, incluyendo 262 episodios de candidemias en 144 pacientes no neutropénicos (123). Durante el periodo de análisis, *C. glabrata* mostró el mayor crecimiento temporal, llegando a ser la segunda especie más frecuente en los aislamientos.

En el análisis multivariante, los factores predictores de candidemia por *C. no-albicans* fueron la ausencia de tratamiento antibiótico en el momento del hemocultivo positivo (OR 4,75; IC 95% 1,55-14,45,  $p=0.006$ ), el sexo masculino (OR 2,4; IC 95% 1,03-5,45,  $p=0.049$ ) y la presencia de tumor sólido entre los antecedentes personales (OR 6,10; IC 95% 1,19-31,28,  $p=0.03$ ).

En algunos de estos estudios, la exposición previa a fluconazol se presentó como factor de riesgo independiente para candidemia debidas a *C. no-albicans* o a especies potencialmente resistentes a fluconazol.

En un subanálisis del conocido estudio de prevalencia de B. Almirante analizan los factores predictores de candidemia por especies de *Candida no-albicans* (127). La exposición previa a fluconazol se presentó como factor de riesgo independiente para candidemia debidas a *C. no-albicans* (OR 4,47; IC 95%: 2,12-9,43,  $p<0,001$ ) y también el trasplante de progenitores hematopoyéticos (OR 10,8; IC 95% 1,31-90,1,  $p=0.027$ ).

Bassetti *et al* realizan un análisis de las candidemias que acontecieron durante un periodo de nueve años consecutivos en una UCI médico-quirúrgica, incluyendo 213 episodios de candidemia (128). Durante este periodo se modificó la política de empleo de antifúngicos, pasando a ser más restrictiva, con una reducción en el consumo de fluconazol de 96 dosis día/10.000 pacientes/día, hecho que se vinculó a una clara reducción en el número de candidemias por *Candida no-albicans*, mostrando un descenso en la incidencia de 2,31/10.000 pacientes/día.

En el estudio de Playford (101), análisis de vigilancia nacional llevado a cabo en Australia con participación 37 UCIs, incluyendo 179 candidemias en pacientes críticos, con una tasa de aislamientos de *C. glabrata* del 18% y *C. krusei* del 4%, la exposición previa a fluconazol se presentó como factor de riesgo independiente para candidemia debidas a especies potencialmente resistentes a fluconazol (OR 5,47; IC 95% 1,23-24,32, p=0,03).

En el estudio danés de Arendrup, estudio de vigilancia semi-nacional de tres años de duración que analiza 1089 episodios de candidemia, destaca el marcado significativo incremento de *C. glabrata* durante el periodo de seguimiento, de un 16,7% en 2004 a un 22,7% en 2006 (p=0,04), hecho que los autores relacionan con un incremento del 152% en el consumo de fluconazol, ya que en 2006 los aislamientos con sensibilidad reducida a fluconazol superaban el 30% (14).

Chow *et al* realizaron un estudio con un periodo amplio de análisis, incluyendo los episodios de candidemia acontecidos durante diez años en las UCIs de dos centros (129). Incluyen 146 candidemias, de las cuales el 46% fueron *C. no-albicans*, con 49% de aislamientos de *C. glabrata* y 5% de *C. krusei*. Los autores reportan un riesgo significativamente incrementado de padecer candidemia por especies de *Candida no-albicans* en relación al número de días de presencia de catéteres intravasculares (OR 1,95, IC 95% 1,10-3,47, p=0,02) y número de días con tratamiento previo con fluconazol (OR 11,6; IC 95% 2,28-58,8, p=0,003), siendo esta asociación de riesgo lineal, es decir, al incrementarse los días de tratamiento se incrementa el riesgo de candidemia por estas especies.

**FACTORES DE RIESGO DE ESPECIES POTENCIALMENTE SENSIBLES FRENTE A ESPECIES POTENCIALMENTE RESISTENTES:**

Otros estudios con adecuadas metodologías y diseños, no han encontrado estas asociaciones expuestas en el apartado anterior, buscando factores de riesgo relacionados con el aislamiento de especies potencialmente resistentes a fluconazol (124, 125).

En el estudio de Lin *et al*, retrospectivo de casos-controles durante un periodo de cinco años, analizan los aislamientos de *Candida* potencialmente resistentes a fluconazol (*C. glabrata* y *C. krusei*) frente a dos grupos comparadores, uno de similar tamaño de *C. albicans* y otro con el doble de casos de pacientes sin candidemia. No encuentran asociación significativa entre la exposición previa a fluconazol y el aislamiento de estas especies (OR 1,81; IC 95% 0,48-6,92, p=0,38).

En el estudio de Shorr *et al*, serie de casos retrospectiva que incluyó 245 pacientes con candidemia, de los cuales el 60% estaban ingresados en UCI, en el análisis de los factores de riesgo para el aislamiento de especies potencialmente resistente a fluconazol (*C. glabrata* y *C. krusei*) no se pudo predecir el aislamiento de estas especies o una especie potencialmente sensible a dicho azol (*C. albicans*, *C. parapsilosis* o *C. tropicalis*). Para los autores, la exposición previa a fluconazol no fue una variable asociada con el aislamiento de *C. glabrata* o *C. krusei*, lo cual refuerza los hallazgos del otro estudio comentado previamente que analizó este mismo aspecto.

La interpretación de estos datos no es que fluconazol no sea un factor de riesgo para estas especies de *Candida*, sino que también los pacientes que no han recibido este azol puede desarrollar infección por *C. glabrata* o *C. krusei*. Además, estos resultados pueden explicarse porque únicamente en torno al 30% de los aislamientos de *C. glabrata* son resistentes a fluconazol (47).

En concordancia con estos argumentos, el estudio inglés de Schelenz (69) expone tasas de aislamientos de *C. glabrata* (20%) mucho más elevadas de las reportadas por otros estudios europeos, si bien estos autores no lo relacionan con ninguna actividad determinada, reseñando que el porcentaje de aislamientos de *C. glabrata* se mantuvo constante durante el periodo de estudio, y que sus datos son consistentes con los publicados en estudios americanos de la misma época, como el estudio SENTRY que presenta tasas de aislamientos de *C. glabrata* del 21% en Norteamérica en ese periodo (26).

Las cifras de resistencia a fluconazol para *C. glabrata* en este estudio son mayores que las de otras series europeas, hecho que los autores aprovechan para resaltar la importancia de la correcta identificación de especies y tipificación de sensibilidades, para optimizar el tratamiento antifúngico.

Dos estudios en un periodo anterior de análisis (1998-2000 y 2003, respectivamente) reportan cifras de resistencia dispares, uno de ellos del 7,1% (9) y el otro del 12,1% de resistencia y 35,8% de SDD (130), reforzando la idea de la importancia del área geográfica analizada, ya que el primer estudio (PATH) se circunscribe a dos estados de Norteamérica, mientras que el segundo (SENTRY) incluye Estados Unidos, Europa y América Latina.

En nuestro país, el resultado del conocido estudio de vigilancia llevado a cabo por Almirante y *col* entre 2002-2003 mostró datos de resistencia de *C. glabrata* a fluconazol del 3% y SDD del 16% (7). Más recientemente, en 2010, el estudio de Cisterna y *col* establece en 18,67% las cifras de resistencia o SDD de *C. glabrata* a fluconazol (17).

En Andalucía, un estudio de vigilancia de candidemia con participación de 17 hospitales durante 2005-2006, analizó 197 episodios observando un 13,7% de *C. glabrata*, de las cuales presentaron resistencia a fluconazol el 3,7% y SDD el 40,7% (19).

El tratamiento antifúngico es, como hemos planteado en el apartado anterior, uno de los pilares básicos sobre los que podemos incidir para mejorar la supervivencia de pacientes con candidemia. Fluconazol es el antifúngico más empleado en nuestro hospital, tanto en profilaxis como en tratamientos empírico y dirigido.

Por esto, pensamos que es de gran trascendencia en la práctica clínica tener un adecuado conocimiento de la susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* spp a fluconazol. Esto ha fundamentado nuestro análisis para identificar aquellos factores de riesgo para el aislamiento de especies con sensibilidad *in vitro* reducida a fluconazol.

## **CANDIDEMIA DE BRECHA:**

### **EPIDEMIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES:**

Se denomina *Candidemia de Brecha* (CB), al aislamiento de *Candida spp* en hemocultivos, que tiene lugar en pacientes que están recibiendo terapia antifúngica. El periodo de tiempo de tratamiento previo que debemos considerar para hablar de CB varía, según las series analizadas, entre dos y siete días.

Los datos publicados sobre CB no son abundantes. La mayoría provienen de subanálisis de estudios amplios, con grupos de pacientes heterogéneos y diseñados con objetivos diversos, lo que limita la posibilidad de generalizar resultados y extrapolarlos a otras poblaciones. Las series que analizan únicamente episodios de CB son escasas, con pequeño número de pacientes y con características muy especiales, en general pacientes hematológicos, sometidos a trasplante de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos.

La serie más antigua analizada presenta el análisis retrospectivo de 5 pacientes neutropénicos que presentaron episodios de CB durante el tratamiento empírico con anfotericina B por episodios prolongados de neutropenia febril (131). En todos los casos se trató con incremento en las dosis de anfotericina B y retirada del catéter venoso, y la evolución fue favorable en cuatro de los cinco casos. Los autores comparan este grupo con un grupo con candidemia *de novo*, y concluyen que la duración de la neutropenia profunda parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de CB y que la retirada del catéter venoso es una maniobra “prudente” en estos pacientes.

Otro estudio retrospectivo presenta una serie de cinco pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos que, durante el periodo de neutropenia profunda postrasplante, mientras recibían profilaxis con voriconazol y que previamente habían recibido fluconazol de forma prolongada (media de 60 días), desarrollan CB con aislamiento en todos los casos de *C. glabrata* resistente a azoles (132). Todos los casos respondieron de forma favorable a la retirada de los dispositivos vasculares junto al tratamiento con antifúngicos no azólicos, a los que las cepas eran susceptibles.

Más recientemente, con la generalización del empleo de equinocandinas, aparecen series que presentan casos de CB en pacientes en tratamiento con equinocandinas. Estas series incluyen pacientes críticos con un elevado grado de invasividad tras grandes cirugías abdominales (133, 134) o en pacientes con inmunosupresión mantenida, como ocurre en trasplantados de órgano sólido (135, 136) o en los pacientes con neoplasias hematológicas (137-140).

En relación a la **distribución de especies**, algunos estudios reportan datos sobre mutaciones que favorecen la aparición de resistencia en especies por lo general sensibles a azoles, sobre todo en *C. albicans* y *C. tropicalis* (141, 142). Un estudio retrospectivo en pacientes neoplásicos que estaban recibiendo fluconazol, presenta una serie de múltiples cepas de *Candida* en un mismo hemocultivo (141). Otro estudio en pacientes trasplantados presenta mayores tasas de aislamiento de cepas comúnmente resistentes a los azoles (*C. glabrata* y *C. krusei*) durante el periodo de la profilaxis con voriconazol (132). Los datos existentes son ampliamente heterogéneos respecto a la relación de la CB con la selección de especies de *Candida* spp.



### **FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIA DE BRECHA:**

El análisis de los factores de riesgo asociados a la candidemia de brecha también se ve condicionado por el grupo poblacional objeto del estudio, siendo muy frecuente encontrar estudios en pacientes neoplásicos, ya que son un grupo poblacional susceptible de necesitar tratamiento antifúngico profiláctico.

Uzun *et al* analizan de forma prospectiva una amplia serie de casos en pacientes con cáncer, durante cinco años, incluyendo 49 episodios de CB que comparan con 430 candidemias *de novo* durante el mismo periodo (143).

El tratamiento antifúngico que recibían al producirse la CB era anfotericina B en 30 casos, con una duración media de 13,5 días y fluconazol en 15 casos con una duración previa media de 12 días.

Los episodios de CB fueron significativamente más frecuentes en pacientes con leucemia (69% vs 29%,  $p < 0,001$ ), trasplantados de médula ósea en el año anterior al episodio (26% vs 10%,  $p = 0,001$ ), pacientes con neumonía como motivo de ingreso (53% vs 27%,  $p = 0,001$ ) y en aquellos más gravemente enfermos en el momento del diagnóstico de la candidemia, valorado mediante mayor puntuación en las escalas de gravedad SAPS ( $12 \pm 4$  vs  $10 \pm 5$ ,  $p = 0,005$ ) y APACHE II ( $65 \pm 25$  vs  $51 \pm 23$ ,  $p < 0,001$ ).

Al analizar los factores de riesgo para desarrollar CB encuentran significación estadística en la regresión logística con pacientes neutropénicos (OR 5,35; IC 95% 2,01-14,23,  $p < 0,001$ ) y en aquellos en los que la duración de la neutropenia fue mayor (OR 1,02; IC 95% 1,00-1,04,  $p = 0,01$ ), en pacientes ingresados en UCI en el momento del hemocultivo positivo para *Candida* spp (OR 2,6; IC 95% 1,28-5,29,  $p = 0,008$ ), así como en los que habían recibido corticoides en el mes previo (OR 2,5; IC 95% 1,23-5,15,  $p = 0,01$ ).

Otro estudio en el que analizan los factores de riesgo de CB es el realizado por M. Nucci, retrospectivo en un periodo de cuatro años, en el que incluyen 29 episodios de candidemia de brecha entre las 270 candidemias acontecidas (144). El tratamiento antifúngico en los casos de CB era anfotericina B en veinte pacientes y fluconazol en nueve.

En este estudio, de forma muy similar a lo presentado en el estudio de Uzun *et al*, el análisis multivariante de los factores de riesgo para CB presenta asociación significativa con la neutropenia profunda (OR 9,14; IC 95% 3,30-25,27,  $p < 0,0001$ ), el empleo previo de corticoides (OR 3,17; IC 95% 1,31-7,70,  $p = 0,01$ ) y el tratamiento previo intenso con antibióticos (OR 2,93; IC 95% 1,13-7,61,  $p = 0,03$ ).

Kontoyiannis *et al* analizan de forma retrospectiva los episodios de candidemia en pacientes con cáncer atendidos en un periodo de cinco años en un centro especializado, buscando los episodios de CB (145). Incluyen en el análisis 30 episodios de CB que comparan con 90 casos de candidemia *de novo*. El tratamiento antifúngico que recibían era un azol en 19 casos y anfotericina B en 9 de ellos (en dos episodios carecían de esta información). Al analizar los factores de riesgo para el desarrollo de CB encuentran que ésta ocurrió de forma más frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas (77% vs 30%,  $p < 0,001$ ), neutropénicos (77% vs 28%,  $p < 0,001$ ) y en aquellos que recibieron corticoides previos (53% vs 23%,  $p = 0,002$ ).

Un interesante estudio de Clancy *et al* analiza la relación entre el desarrollo de candidemia en pacientes que recibían tratamiento con fluconazol y la duración y dosis previa de fluconazol (146). Se trata de un subanálisis retrospectivo de un estudio observacional de candidemia, en el que analizan 28 episodios de CB. No encuentran relación entre la duración previa del tratamiento antifúngico y el desarrollo de CB o la CMI del aislamiento. Analizan la susceptibilidad antifúngica en subgrupos según la dosis acumulada de fluconazol previo al aislamiento y según la dosis diaria de fluconazol, encontrando relación significativa de ambas con el desarrollo de CB por cepas con susceptibilidad reducida o resistente a fluconazol.

El 57% de los aislamientos en los casos que recibían dosis diaria  $< 200\text{mg/día}$  fueron sensibles a fluconazol comparados con el 0% en los casos que la dosis diaria fue  $> 200\text{mg/día}$  ( $p = 0,04$ ). De forma similar, el 89% de los aislamientos en pacientes que recibieron dosis acumulada  $< 2\text{g}$  fueron sensibles a fluconazol frente al 26% de los que recibieron  $> 2\text{g}$  de fluconazol acumulados ( $p = 0,008$ ).

**FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN LA CB:**

El análisis de factores pronósticos de mortalidad en pacientes con CB se ve limitado por el pequeño número de pacientes incluidos en la mayoría de las series publicadas, que limita la obtención de datos significativos.

En el citado estudio de Uzun *et al* (143) la mortalidad a los tres meses del episodio de candidemia fue más elevada en el grupo de CB (75,5%) que en el grupo comparador (49,5%). En el grupo de CB, únicamente la puntuación de gravedad en la escala APACHE II apareció como predictor independiente de mortalidad ( $p=0,002$ ).

La caracterización de un grupo poblacional susceptible de presentar candidemia de brecha permitirá obtener resultados para generalizar a otros grupos de pacientes en riesgo. El conocimiento de la relación entre tratamiento con los diferentes antifúngicos y el desarrollo de candidemia de durante dicho tratamiento orientará la práctica clínica diaria más adecuada en los pacientes susceptibles a desarrollar esta entidad.

***HIPOTESIS:***

### **HIPOTESIS DE TRABAJO:**

El correcto conocimiento de la epidemiología y distribución de especies de la candidemia en adultos en nuestro área, así como el impacto pronóstico del tratamiento antifúngico adecuado y la retirada del catéter, en especial dependiendo del foco de la candidemia, permitirá reducir la elevada mortalidad de esta entidad.

La caracterización de los factores asociados al aislamiento de especies de *Candida* resistentes a fluconazol con confirmación microbiológica y de las peculiaridades de la candidemia de brecha, posibilitará establecer aquellos pacientes o situaciones susceptibles de modificar su manejo, con el fin de optimizar el tratamiento y así mejorar el pronóstico de estos pacientes.

***OBJETIVOS:***

## **OBJETIVOS:**

### **1. Objetivo primario:**

Conocer la epidemiología en nuestro medio y los factores pronóstico de la candidemia en pacientes adultos.

### **2. Objetivos secundarios:**

- a. Conocer los patrones de sensibilidad a los antifúngicos disponibles actualmente, obteniendo datos de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub>.
- b. Determinar el impacto del tratamiento antifúngico adecuado y la retirada del CVC sobre el pronóstico de la candidemia, dependiendo del foco de origen de la misma.
- c. Identificar factores de riesgo predisponentes para candidemias por cepas resistentes a fluconazol con confirmación microbiológica.
- d. Analizar la epidemiología, distribución de especies, factores de riesgo y pronóstico de la candidemia de brecha.

***MATERIAL Y METODO:***



### **DISEÑO Y AMBITO DE ESTUDIO:**

#### **A. Diseño:**

Se ha diseñado un estudio observacional retrospectivo abarcando el periodo entre Enero de 2003 y Junio de 2009. El Servicio de Microbiología de nuestro centro nos comunica el aislamiento de levaduras en hemocultivos en pacientes adultos ingresados en nuestro hospital, tanto en el Hospital General como en el Hospital de Traumatología y Rehabilitación. A partir de ahí se sigue al paciente y tras la identificación de *Candida spp.* se incluye en el estudio. Se continúa su seguimiento hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento. Todas las cepas obtenidas se conservan congeladas a -70° C.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Virgen del Rocío, y dado el carácter observacional del estudio y la ausencia de intervención, no fue necesaria la obtención de Consentimiento Informado.

#### **B. Ámbito de estudio:**

En el estudio se incluyen todos los pacientes adultos ( $\geq 18$  años), ingresados tanto en plantas de hospitalización como en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, que han presentado aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivos.

Se excluyen del estudio los pacientes menores de 16 años y aquéllos con aislamiento en hemocultivos de especies de hongos diferentes a *Candida spp.*

### DEFINICIONES EMPLEADAS:

#### A. Candidemia:

Se define como la presencia de *Candida* spp en el torrente sanguíneo, evidenciada mediante la extracción de hemocultivos de sangre periférica, y su identificación por el Servicio de Microbiología, según los métodos que se explican en el apartado concerniente a la *Identificación Microbiológica*.

Los aislamientos de *Candida* spp en hemocultivos que acontecen en el mismo paciente durante el mismo periodo de hospitalización se consideran como un solo episodio.

#### B. Candidemia primaria y candidemia secundaria:

Se ha definido “*candidemia primaria*” como aquella en la que no hay evidencia del foco responsable, confirmado con negatividad de los cultivos cursados según el foco sospechado por el clínico responsable, o bien aquellos episodios en los que no se cursó ningún cultivo por decisión del médico responsable o por fallecimiento precoz. Hemos incluido en este grupo los episodios de candidemia relacionada con CVC para el análisis estadístico.

Definimos “*candidemia secundaria*” como aquella en la que se identifica un foco responsable (diferente de CVC) mediante el aislamiento de la misma especie de *Candida* en hemocultivo y en cultivo de las muestras pertinentes, según la sospecha de foco responsable:

- o *Foco abdominal*, mediante cultivo de muestras abdominales obtenidas directamente de intervenciones quirúrgicas o cultivo del débito de drenajes abdominales tras cirugía abdominal.
- o *Foco urológico*, mediante cultivo de muestras de orina tras nefrostomía percutánea, punción suprapúbica o muestras obtenidas de cirugía urológica directamente. El aislamiento de *Candida* spp en urocultivo a partir orina obtenida a través de una sonda vesical no se ha considerado significativo para establecer el foco responsable como urológico.
- o Otros, se han obtenido muestras de válvulas endocardíticas tras su resección y aneurismas micóticos de aorta tras su intervención.

### **C. Candidemia polimicrobiana:**

Se ha definido *candidemia polimicrobiana* como el aislamiento en el mismo hemocultivo de *Candida* más algún otro germen distinto, ya fuera otro hongo o una bacteria (147).

### **D. Candidemia relacionada con CVC:**

Se consideró candidemia relacionada con catéter en aquellos pacientes con dispositivos intravasculares presentes durante al menos 24 horas previo al primer hemocultivo positivo para *Candida* spp, que presentaron 1 o más hemocultivos positivos de muestras obtenidas de una vena periférica, con manifestaciones clínicas sugestivas de infección (fiebre, escalofríos, y/o hipotensión), en ausencia de otro foco aparente de infección, aparte del catéter.

Para establecer el diagnóstico fue necesario obtener, además, uno de los dos siguientes requisitos:

- un resultado positivo del cultivo semi-cuantitativo de la punta del catéter ( $\geq 15$  UFC/segmento del catéter) según el método descrito por Maki utilizado rutinariamente en la clínica(148) con aislamiento de la misma especie de *Candida* (especies y susceptibilidad) que en la muestra de sangre periférica.
- un resultado positivo en el tiempo diferencial de los hemocultivos, con aislamiento de la misma especie de *Candida* (especies y susceptibilidad) que en la muestra de sangre periférica. Este método de diagnóstico de infecciones relacionadas con CVC fue descrito por Blot *et al* (149), compara la diferencia del tiempo de positividad de los hemocultivos obtenidos a través del catéter que se sospecha la infección y por venopunción, utilizando sistemas de hemocultivos automatizados.

Se ha señalado como indicativo de infección relacionada con el catéter un valor de corte del tiempo diferencial de 120 minutos a favor del hemocultivo central respecto al de sangre periférica.

El fundamento de este método es que a mayor carga infecciosa menor es el tiempo necesario para positivizar el hemocultivo en un sistema automatizado con monitorización continua. Este método presenta una sensibilidad del 94% y especificidad del 91% en estudios realizados en catéteres de larga duración en pacientes oncológicos, habiendo sido validado con estudios *in vitro* de forma satisfactoria (150).

### **E. Candidemia de brecha:**

Se define la candidemia de brecha (CB) como el aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivos en pacientes que están recibiendo terapia antifúngica, estableciendo para este estudio el intervalo de tiempo en tres días desde el inicio del tratamiento hasta la extracción del primer hemocultivo positivo para *Candida spp.*

### **VARIABLES RECOGIDAS:**

#### **A. Variables clínicas:**

Todos los episodios se han recogido en un cuaderno de recogida de datos (CRD, **anexo 1**), se registraron las siguientes variables demográficas: edad y sexo, fecha de ingreso en el hospital y en UCI, si procede, y días de estancia en UCI previo al primer hemocultivo positivo para *Candida* spp.

Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta que recibieron el alta de la UCI, el alta hospitalaria, o la defunción.

Se registró el motivo de ingreso hospitalario así como de ingreso en UCI. Se consideraron pacientes quirúrgicos aquellos que desarrollaron la candidemia en el postoperatorio de una intervención electiva o urgente; y pacientes médicos los ingresados, en planta de hospitalización o en la UCI, por cualquier otro motivo no relacionado con la actividad quirúrgica.

Los pacientes clasificados inicialmente “médicos” pasaron a ser considerados pacientes quirúrgicos si previamente a la candidemia tuvieron que ser sometidos a una intervención quirúrgica mayor.

El antecedente de cirugía mayor previa a la candidemia se recoge según la definición aportada por Earl R, que la define como aquellos procedimientos quirúrgicos que requieren anestesia general, que involucran apertura de las grandes cavidades corporales, en los que hay posibilidad de hemorragias masivas o aquellos con riesgo vital para el paciente (54).

Los receptores de trasplante fueron clasificados como pacientes médicos, excepto en los casos que el motivo de ingreso fue el trasplante de órgano sólido y la candidemia ocurrió en el postoperatorio de dicha intervención.

En las enfermedades de base recogidas se incluyeron las que a continuación se presentan, siguiendo las definiciones de enfermedad crónica empleada en la escala de gravedad APACHE II (151) y las recogidas en el artículo de Pittet *et al* en el que analiza las principales comorbilidades presentes en pacientes críticos sépticos (128):

- o *diabetes mellitus*, considerando todos aquellos pacientes que reciben tratamiento para ésta, ya sea insulino terapia o antidiabéticos orales.
- o hepatopatía crónica en estadio de cirrosis, confirmada mediante biopsia hepática o presencia de signos de hipertensión portal.
- o enfermedad renal, establecida para este estudio por la presencia de cifras de creatinina iguales o superiores a 2mg/dl, o bien aquellos que requerían hemodiálisis o diálisis peritoneal desde su ingreso hasta la candidemia.
- o neoplasia con diagnóstico de certeza, tanto sólidas como hematológicas.
- o trasplante de órgano sólido o de médula ósea, ya fuera previo o realizado en el presente ingreso, siempre que tuviera lugar previamente al primer hemocultivo positivo para *Candida spp*.

Se registró la presencia de neutropenia cuando cumplía criterios de neutropenia grave en el momento de la candidemia, definida como recuento de neutrófilos <500 células/ml, ya que en estas cifras de gravedad es cuando el riesgo de infecciones graves y/o oportunistas está notablemente incrementado.

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana VIH, quedó definida en los portadores VIH positivos (VIH+), independientemente del estado de la enfermedad (152).

El antecedente de traumatismo grave en el ingreso actual se basó en diversas escalas de gravedad según el tipo de traumatismo, siempre que requiriera ingreso en UCI, incluyendo todo traumatismo craneoencefálico grave (TCE) con puntuación de escala de Glasgow igual o menor de 9 (153), hemorragia subaracnoidea (HSA) con valoración de gravedad mediante escala de *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS) (154) y escala de *Hunt and Hess* (155) con puntuación a partir de 2, y politraumatismos graves (PLT) apoyados por escala *Injury Severity Score* (ISS), puntuando 16 o más (156).

### **A. Procedimientos invasivos:**

En todos los casos se recogieron datos sobre la presencia de dispositivos intravasculares colocados durante al menos 24 horas antes de la extracción del primer hemocultivo positivo, considerando CVC no tunelizados, de permanencia temporal, canalizados en vena yugular interna, subclavia o femoral, y CVC tunelizados de larga duración, con reservorio, tipo Hickmann o centrales tunelizados de acceso periféricos (PICC).

No se consideran a este respecto vías periféricas ni catéteres arteriales dada la baja incidencia de infecciones relacionadas con estos dispositivos que encontramos en la literatura, con cifras de 0,36 casos de infección relacionada con catéteres periféricos por cada 1000 dispositivos insertados (64 veces menos riesgo de infección que con catéteres centrales en ese mismo estudio) en un estudio australiano con 15 hospitales participantes en el que analizaron 809 episodios de infección relacionada con catéteres intravasculares (157), o cifras de 0,08% del total de infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares en un estudio americano en el que analizaron 3094 pacientes con 5161 catéteres periféricos insertados (158).

Estos datos se han visto corroborados en un estudio posterior que ha reforzado nuestra decisión de exclusión de estos dispositivos de nuestro estudio. El estudio es una revisión sistemática de 200 estudios por Maki *et al* en la que muestran cifras de infección relacionada con 100 días de catéteres periféricos de 0,1 (IC 95%: 0,1-0,2) y catéteres arteriales de 0,8 (IC 95%: 0,6-1,1) frente a cifras relacionadas con CVCs entre 2,4 y 22,5 (159).

Sí se incluyen los catéteres empleados para las técnicas de depuración extrarrenal tanto los catéteres de doble luz de grueso calibre (ver imagen de figura 3) que precisan las técnicas continuas (como vemos a continuación), como aquellos casos que requirieron colocación de un catéter temporal para diálisis convencional por los nefrólogos (vías de una sola luz y menor calibre). Se recogió si el paciente desde su ingreso hasta el momento de la candidemia recibió tratamiento depurativo con terapias de reemplazo renal, intermitentes (hemodiálisis convencional) o continuas (TRRC).

### **B. Tratamientos previos recibidos:**

Se recogieron los datos acerca de los tratamientos administrados al menos durante 24 horas previo al episodio de candidemia, considerando cualquier tratamiento antibiótico ya fuera empírico o dirigido, administrados desde su ingreso hospitalario hasta la candidemia o durante los treinta días previos a ésta.

Se consideró que el paciente recibía nutrición parenteral cuando se le administró aporte nutricional por una vía venosa central (CVC), ya fuera como nutrición parenteral total o complementaria. No se consideró la nutrición administrada por una vía venosa periférica.

Basándonos en la práctica clínica habitual en nuestro centro durante la época del estudio, se consideró como tratamiento crónico corticoideo aquellos pacientes que esteroides con una dosis diaria equivalente a 20 mg de prednisona durante al menos 10 días previo al primer hemocultivo positivo para *Candida* spp.

Se incluyeron datos sobre cualquier tratamiento antifúngico administrado previamente al primer hemocultivo positivo para *Candida*, ya fuera como profilaxis o tratamiento empírico, incluyendo datos sobre el antifúngico empleado, dosis diaria y acumulada y la duración del mismo hasta la candidemia.



**B. Presentación clínica del episodio de candidemia:**

La presentación clínica, en el momento del diagnóstico de la candidemia se estableció como sepsis, sepsis grave, o shock séptico (**Imagen 4**).

La gravedad clínica fue medida aplicando la escala de gravedad “*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*” (APACHE II) (151), considerando la peor puntuación dentro las 24 horas del primer aislamiento en sangre de *Candida spp* (**Imagen 5**).

**Imagen 4:** Gradación de la presentación clínica de la candidemia.

<p><b>Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).</b> Presencia de forma aguda de al menos 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Temperatura &gt; 38°C ó &lt; 36°C</li><li>- Taquicardia (&gt; 90 latidos/minuto)</li><li>- Taquipnea (&gt; 20 respiraciones/minuto) ó hiperventilación (PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg)</li><li>- Alteración en serie blanca de hemograma como leucocitosis &gt; 12.000/mm<sup>3</sup>, ó leucopenia &lt; 4.000/mm<sup>3</sup>, ó &gt;10% de células inmaduras.</li></ul> <p>Estas alteraciones deben apreciarse en el contexto o sospecha de infección, pancreatitis, isquemia, politraumatismo y daño tisular, shock hemorrágico, daño orgánico mediado inmunológicamente ó administración exógena de mediadores de inflamación endotelial, y en ausencia de otra causa conocida de las mismas</p>
<p><b>Definición de sepsis.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- SRIS que ocurre como consecuencia de una infección</li></ul>
<p><b>Definición de sepsis grave.</b> Sepsis asociada a:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipotensión (tensión sistólica &lt; 90 mm Hg o disminución de &lt; 40 mm gH)</li><li>- más algún dato de disfunción de órgano ó alteraciones relacionadas con hipoperfusión de las siguientes:<ul style="list-style-type: none"><li>- Acidosis metabólica</li><li>- Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub> &lt; 75 mm Hg ó PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 250)</li><li>- Oliguria (&lt; 0,03 L/h durante 3 horas ó &lt; 0,7 L/H durante 24 horas)</li><li>- Coagulopatía (aumento en tiempo de protrombina ó disminución de plaquetas del 50%, ó &lt; 100.000/mm<sup>3</sup>)</li><li>- Encefalopatía (cifra &lt; 14 en la escala Glasgow)</li></ul></li></ul>
<p><b>Definición de shock séptico.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipotensión que persiste al menos 1 hora a pesar de la administración de fluidos, en asociación con signos de sepsis grave de hipoperfusión ó disfunción de órgano.</li></ul>

**Imagen 5:** Escala de gravedad APACHE II.

PUNTUACIÓN DE ALTERACIONES FISIOLÓGICAS AGUDAS (APS)									
PUNTOS	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura °C	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-35.9	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
PA media mmHg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
FC l/min	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
FR r/min	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
PAFI (FIO <sub>2</sub> >50%) PaO <sub>2</sub> (fio <sub>2</sub> <50%)	≥ 500	350-499	200-349		< 200 >70	61-70		55-60	<55
Ph arterial	7,7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
CO <sub>3</sub> H- meq/l	52	41-51.9		32-40.9	23-31.9		18-21.9	15-17.9	15
Na meq/l	≥ 180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	≤110
K meq/l	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5	2.9	< 2.5
Creatinina meq/l	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
HTO %	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
GB 1000/mm <sup>3</sup>	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
15 – ptos GLASSGOW									
<b>AJUSTE SEGUN EDAD (AÑOS)</b>					<b>PUNTOS</b>				
< 44					0				
45 – 54					2				
55 – 64					3				
65 – 74					5				
≥ 75					6				
<b>AJUSTE PARA PROCESOS CRÓNICOS</b>					<b>PUNTOS</b>				
Cirrosis demostrada por biopsia					1				
Insuficiencia cardíaca clase IV NYHA					2				
EPOC grave hiper CO <sub>2</sub> . O <sub>2</sub> domiciliario					3				
Diálisis crónica					4				
Inmunodepresión					5				
2 PUNTOS CIRUGIA ELECTIVA-NEUROCIRUGIA					2				
5 PUNTOS CIRUGIA URGENTE					5				
<b>PUNTUACIÓN TOTAL APACHE</b>									
Puntuación APS + Ajuste por edad + Ajuste de procesos crónicos = TOTAL									

**C. Tratamiento de la candidemia:**

Se recogieron los datos relacionados con el tratamiento antifúngico instaurado para tratar el episodio de candidemia motivo de la inclusión en el estudio, recogiendo la información sobre la fecha de inicio y fin, considerando su duración total en días y calculando la demora en el inicio de la terapia. Se recabó información sobre el motivo de la retirada del tratamiento, si esta se produjo. La elección del antifúngico durante el periodo de estudio dependió exclusivamente del clínico responsable.

La terapia antifúngica adecuada se definió como la instauración, dentro de las primeras 48 horas después de la obtención del primer hemocultivo positivo, de un tratamiento antifúngico intravenoso, al que la especie de *Candida* aislada fuera susceptible en base a estudios *in vitro*, y con la dosificación correcta.

Por tanto, se valoró como terapia inadecuada cualquier tratamiento antifúngico empezado después de las 48 horas siguientes al primer hemocultivo para *Candida*, así como aquellos tratamientos a los que la cepa aislada fuera no susceptible, una vez se obtuvo el antifungigrama.

La dosificación del antifúngico se realizó de acuerdo con la “*Guía Hospitalaria para el Tratamiento de infecciones graves*”, considerando la dosificación inicial adecuada de fluconazol de 6 mg/kg/día (ajustado por la función renal del paciente en ese momento) a excepción de *Candida glabrata*, que requirió 12 mg/kg/día.

En el caso de voriconazol la dosificación empleada fue de dos dosis de carga durante las primeras 24 horas de 6mg/kg/12horas, seguida de 3-4mg/kg/12horas, siempre sin sobrepasar el ritmo de infusión intravenosa recomendado por ficha técnica de 3mg/kg/h. No se realizaron ajustes de dosis en pacientes con enfermedad hepática leve (puntuación en escala Child-Pugh A-B), mientras que en aquellos pacientes con datos de insuficiencia hepática moderada, valorada mediante escala Child-Pugh clase C, la dosis de carga no se modificó pero la dosis de mantenimiento se redujo al 50%, siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica del producto.

En el caso de la anfotericina B liposomal, la dosis adecuada era al menos 3 mg/kg/día .

La dosis de caspofungina, única equinocandina disponible en el hospital en el momento del estudio, consistió en una dosis de carga de 70 mg seguida de 50 mg/día, no precisando ajustes de dosificación en casos de disfunción hepática leve (puntuación en escala Child-Pugh 5-6). En pacientes con insuficiencia hepática moderada, valorada mediante escala Child-Pugh con puntuación entre 7-9, la dosis se redujo a 35mg/día, siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica del producto.

La retirada CVC se definió como precoz si se produjo la eliminación de todos los catéteres intravasculares centrales dentro de la primera 48 horas siguientes a la extracción del hemocultivo positivo para *Candida* spp (119). En pacientes con múltiples CVC, fue necesaria la retirada de todos los catéteres dentro de este intervalo de tiempo. La extracción de los hemocultivos de control y el momento de realizarlos fue según el criterio del clínico responsable.

Dada la naturaleza observacional de este estudio, como se ha comentado con anterioridad, la decisión de solicitar muestras de otras localizaciones, en función de la sospecha de foco responsable, fue decisión única del clínico a cargo del paciente en cada caso.

### **IDENTIFICACION MICROBIOLÓGICA:**

La detección de *Candida spp* en hemocultivos extraídos de sangre periférica mediante el sistema BACTEC 860 (Becton Dickinson, Sparks , MD, EE.UU.), y su identificación a nivel de especie, se realiza en el laboratorio del Servicio de Microbiología de nuestro centro, como se describe a continuación.

La identificación y caracterización de las levaduras se lleva a cabo atendiendo a criterios macroscópicos y microscópicos, así como criterios bioquímicos-enzimáticos.

En el caso de que el hemocultivo positivo para *Candida spp* sea un cultivo polimicrobiano, en nuestro centro de forma rutinaria se realiza la identificación de todas las especies aisladas. Las muestras procedentes de focos secundarios se cultivaron según las directrices del Servicio de Microbiología, obteniendo de igual forma la identificación de la cepa de *Candida* aislada a nivel de especie.

Una vez que la cepa está adecuadamente caracterizada, se realiza el estudio de susceptibilidad antifúngica, siguiendo los puntos de corte establecidos por el instituto CLSI.

### **Identificación mediante criterios macroscópicos y microscópicos:**

La identificación por criterios macroscópicos tiene en cuenta el aspecto de las colonias de levaduras al crecer en los distintos medios de cultivo. El agar glucosado de *Sabouraud* (SDA), con o sin antibióticos añadidos, es el medio de aislamiento por excelencia para la identificación de levaduras. En éste, el alto contenido de glucosa, la presencia de cloranfenicol y el pH ácido, inhiben el desarrollo bacteriano y favorecen el crecimiento de hongos y levaduras (160).

En el medio SDA las colonias de levaduras suelen ser completas, ligeramente abombadas o planas, de consistencia mantecosa, lisas o rugosas (**Imagen 6**), con olor dulzón agradable, volviéndose más pastosas a medida que envejecen.

Por lo general las colonias de levaduras no desarrollan micelio aéreo, aunque en ocasiones pueden aparecer prolongaciones aracneiformes en la periferia de las colonias (más frecuente en *C. albicans*). Si se observa un micelio aéreo definido, debe considerarse la posibilidad de que se trate de un hongo dimórfico o de ciertas especies de levaduras que pueden formar micelio verdadero, diferentes de *Candida*.

**Imagen 6:** Imágenes de cultivos de *Candida*, visión macroscópica.



Ciertas características microscópicas son muy útiles para la identificación de algunas especies de levaduras. Las más utilizadas en la práctica son la filamentosidad precoz y la capacidad de formación de hifas, blastoconidias, clamidosporas y artrosporas.

**A. Prueba del tubo germinal o filamentosidad precoz:** el tubo germinal es una extensión filamentosita de la levadura, sin estrechamiento en su origen, cuyo ancho suele ser la mitad de la célula progenitora y su longitud tres o cuatro veces mayor que la célula madre (161).

Sólo *C. albicans* es capaz de producir verdaderos tubos germinales (**Imagen 7**); sin embargo, otras especies como *C. tropicalis* pueden producir pseudohifas precoces de aspecto similar a los tubos germinales pero con una zona de constricción característica adyacente a la célula madre, por lo que esta prueba es útil para diferenciar *C. albicans* del resto de las especies de *Candida*, aunque no está exenta de falsos negativos.

**B. Formación de hifas, blastoconidias, clamidiosporas y artrosporas:** la formación de hifas, blastoconidias, clamidiosporas o artrosporas por parte de las levaduras constituye una característica morfológica de gran importancia para la identificación de algunas especies de levaduras.

Ante la presencia de estructuras con aspecto de hifas, lo primero que hay que determinar es si se trata de pseudohifas (resultantes del proceso de formación de blastoconidias y, por tanto, con puntos regulares de estrechamiento) o, por el contrario, son verdaderas hifas que se fragmentan en artroconidias. Si el desarrollo en medios especiales revela la presencia de pseudohifas y blastoconidias, la levadura a identificar pertenece a alguna especie del género *Candida*.

*C. tropicalis* produce pequeñas cantidades de blastoconidias, muy esparcidas o en pequeños grupos a lo largo de las hifas. Sin embargo, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* y *C. krusei* se ordenan a lo largo de una corriente de blastoconidias, siendo esta la característica que permite su identificación; además, algunas cepas pueden producir hifas gigantes.

Las clamidiosporas son formas de resistencia, redondas u ovales, de 6-12  $\mu\text{m}$  de diámetro y pared gruesa, con aspecto de esporas laterales o terminales (**Imagen 7**). Su producción es característica y diagnóstica de *C. albicans* (162). También puede hacerse una identificación presuntiva de esta especie si se observa la formación de grupos compactos de blastoconidias, a intervalos regulares, a lo largo de la pseudohifa.

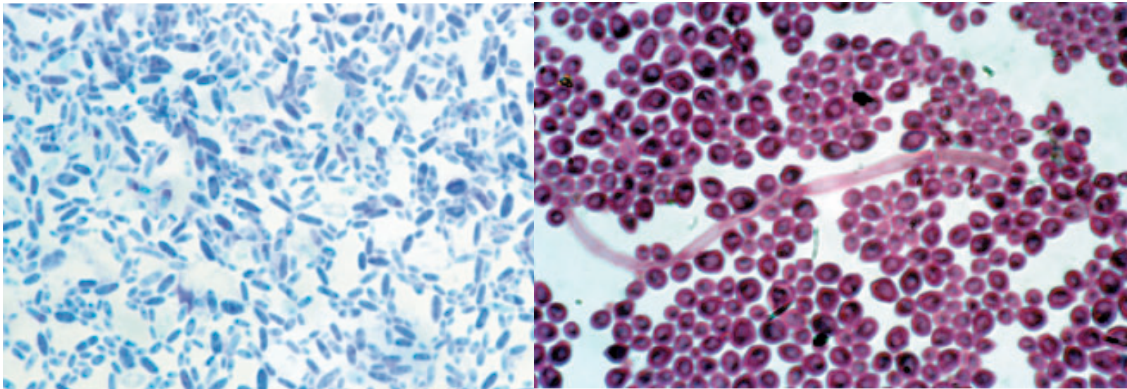
**Imagen 7:** *C. albicans*: filamentación precoz; formación de pseudomicelios y clamidiosporas.



**Tinciones:**

El estudio microscópico de los organismos levaduriformes se puede llevar a cabo mediante tinciones, simple o tinción de Gram (**Imagen 8**); con esta tinción, las levaduras suelen comportarse como Gram-positivas. Se puede observar la formación de blastosporas, artrosporas, hifas o pseudohifas .

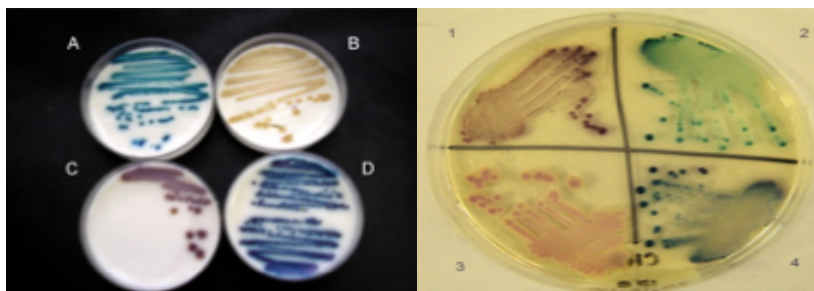
**Imagen 8:** Tinciones: *C. parapsilosis* con azul de metileno y *C. albicans* con Gram.



**Identificación mediante criterios bioquímicos-enzimáticos:**

**A. Medio cromogénico (*CHROMagar Candida*<sup>®</sup>):** los agares cromogénicos son medios de cultivo diferenciales que permiten la identificación presuntiva de diferentes especies (**Imagen 9**). Este medio ha sido diseñado para el aislamiento y la identificación de algunas especies del género *Candida* tras su incubación a 30-37°C, durante 24-48 horas (163, 164). Se basa en la detección de determinadas actividades enzimáticas por parte de las levaduras mediante la hidrólisis específica de un sustrato cromogénico, en presencia de un indicador de la enzima.

**Imagen 9:** *CHROMagar Candida*<sup>®</sup>, imágenes de diferentes especies.





Permite diferenciar *C. albicans* por la presencia de colonias lisas de borde regular y de color verde esmeralda; *C. tropicalis* con colonias azul oscuro con un halo púrpura-marrón regular; *C. krusei* al observar colonias rugosas con el centro rosado y borde blanco irregular y *C. glabrata* si aparecen colonias de color violeta intenso, de borde regular. Las demás especies de *Candida* desarrollan colores y tonalidades diversas que no permiten su identificación por este medio (**Imagen 11**).

Las levaduras aisladas son resembradas en este medio para su identificación. Si no se llega a la identificación definitiva se empleará API ID 32C®.

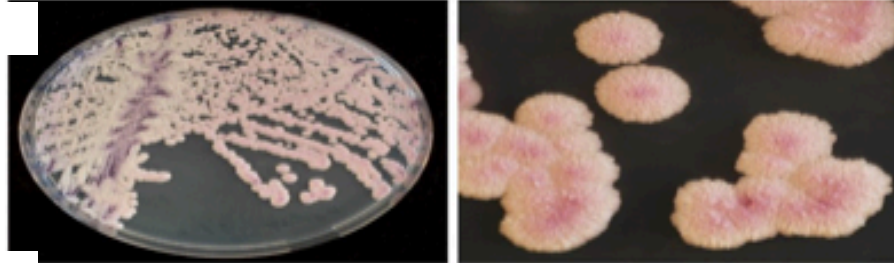
**B. Sistemas semiautomáticos (API ID 32C®; bioMérieux Vitek , St Louis, MO, EE.UU.):** el sistema API ID 32 C (**Imagen 10**) consiste en una galería de 32 cúpulas que permite realizar 29 pruebas de asimilación (carbohidratos, ácidos orgánicos y aminoácidos), una prueba de asimilación con un control negativo, una prueba de susceptibilidad (cicloheximida) y una prueba colorimétrica (esculina) (165, 166). Incluye una base de datos con 63 especies diferentes de organismos levaduriformes o relacionados. Se procede a la lectura de los resultados después de 48 horas de incubación a 30°C. Puede ser usada manualmente o bien de forma automatizada mediante el sistema mini API.

**Imagen 10:** API ID 32C®: panel y maquinaria de lectura.

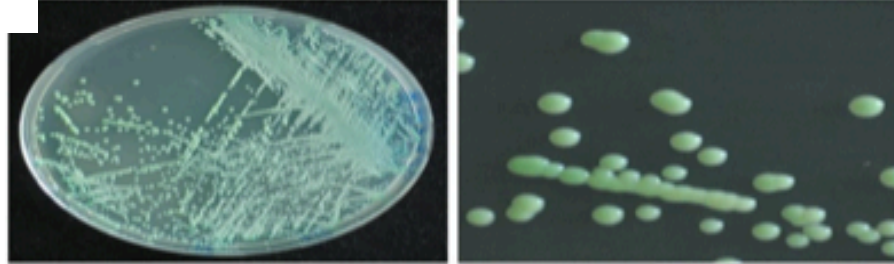


**Imagen 11:** Identificación de las principales especies de *Candida* con el CHROMagar.

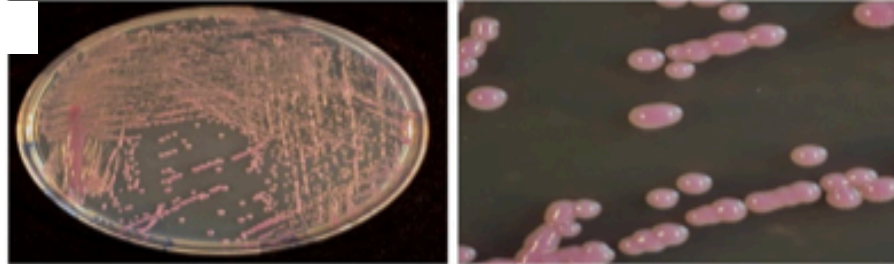
1. *C. Krusei*



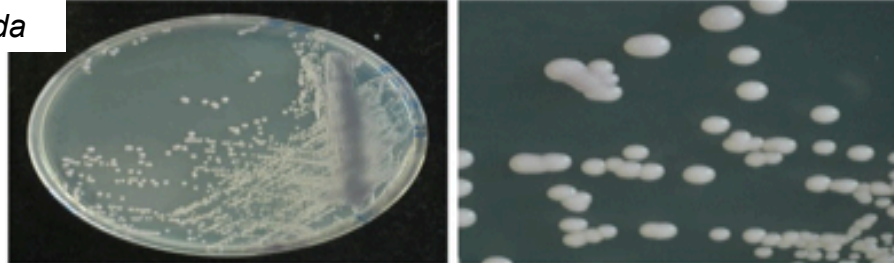
2. *C. albicans*



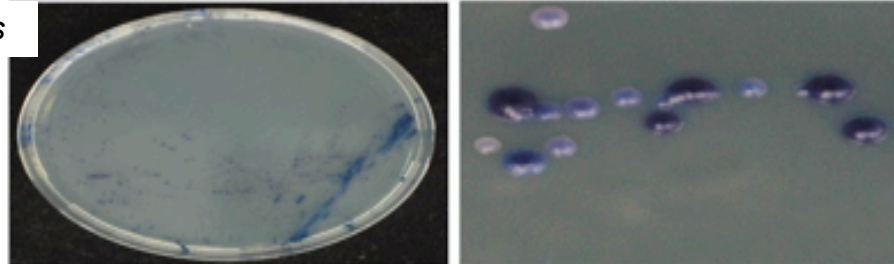
3. *C. glabrata*



4. Indeterminada



5. *C. tropicalis*



### **DETERMINACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIFÚNGICOS:**

La determinación de las susceptibilidades a los diversos antifúngicos empleados se realiza de forma rutinaria mediante el método semiautomatizado Sensititre YeastOne® (Trek Diagnostic Systems) (167).

El fundamento de esta técnica es el método de microdilución en caldo (documento M27-A2 de CLSI), al que se le ha adicionado un indicador de crecimiento de oxido-reducción (azul Alamar).

Los pocillos con crecimiento viran a color rosa, mientras que cuando no hay crecimiento en su interior, los pocillos se mantienen azules, si bien con los azoles puede haber problemas de lectura, ya que debido al llamado efecto *trailing*, el cambio de color no es tan evidente y, en ocasiones, pasa de rosa (crecimiento) a púrpura (inhibición del crecimiento).

Se utilizan placas microtiter de 96 pocillos con el indicador azul Alamar incorporado. El control de crecimiento está incluido en el pocillo de la posición 1A. El medio de cultivo empleado es RPMI 1640 con glutamina, sin bicarbonato cálcico, y tamponado con MOPS (0,164 M) ajustado a PH  $7 \pm 0,1$  (el mismo que el método de referencia), suplementado con 1,5 % de glucosa.

Los paneles se incuban en aerobiosis (nunca en atmósfera de CO<sub>2</sub>) a 35°C, durante 24-48 horas para *Candida* spp. Antes de proceder a la lectura hay que comprobar que el pocillo control de crecimiento ha virado a rosa; en caso contrario, la incubación debe prolongarse hasta su cambio de color. La CMI de azoles y la 5-fluorocitosina se lee a las 24 horas de incubación para *Candida* spp. La CMI de la anfotericina B debe leerse a las 48 horas de incubación para *Candida* spp.

### **Presentación de resultados: CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub>:**

La CMI<sub>50</sub>, que representa el valor de CMI en la que el 50% de los aislamientos en una muestra de prueba se inhiben, es equivalente a la mediana de las CMI. La MIC<sub>90</sub> representa el valor de MIC en la que el 90% de las cepas dentro de una muestra de prueba se inhiben. Los valores de CMI<sub>90</sub> y CMI<sub>50</sub> siempre deben ser presentados como concentraciones en la serie de diluciones estándar. Estos valores, así como el rango de valores obtenidos, son parámetros importantes de información de los resultados de las pruebas de sensibilidad cuando se testan múltiples aislamientos.

Este método simplificado de presentación de los resultados de los análisis de susceptibilidad, adoptado formalmente desde 1984, facilita la comparación de la actividad de distintos antimicrobianos e informa sobre diferencias significativas en las actividades de un determinado antimicrobiano contra diferentes grupos de aislamientos de una misma especie (168).

La presentación de los datos como CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> permite la comparación de los resultados obtenida por diferentes investigadores, así como de los datos adquiridos por un mismo investigador en diferentes momentos, y permite relacionar los resultados de las investigaciones realizadas de manera comprensible.

### **METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

La recogida de los datos clínicos y microbiológicos necesarios para la realización de esta Tesis doctoral, se realizó de manera prospectiva, aunque a efectos de análisis, y posteriormente a la depuración y validación de la base de datos se hizo necesaria la creación de tres variables nuevas con el objeto de determinar los factores de riesgo implicados en el aislamiento de cepas de *Candida* con resistencia probada a azoles:

- a) *Candida albicans* vs. *Candida no-albicans*.
- b) *Candida* potencialmente sensible a fluconazol (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) vs. *Candida* potencialmente resistentes a fluconazol (*C. glabrata* y *C. krusei*)
- c) *Candida* con sensibilidad probada a fluconazol vs. *Candida* microbiológicamente resistente a fluconazol.

Para la consecución de los objetivos propuestos en este trabajo fue necesario realizar los siguientes análisis estadísticos:

1. Análisis univariante. Las variables cuantitativas son expresadas como mediana y rango intercuartilico o media  $\pm$  desviación típica según se ajusten o no a una distribución normal basándonos en las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk en función del tamaño muestral.

En cuanto a las variable cualitativas, se expresan con su distribución y frecuencia mediante relación porcentual.

2. Análisis bivariante. Analizamos la relación entre variables cuantitativas según las pruebas estadísticas paramétricas, t-Student, o no paramétricas U-Man-Whitney, en función de si sus distribuciones son o no normales.

Para las asociaciones de las variables cualitativas usamos la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson o el estadístico de Fisher. Se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

3. *Análisis multivariante*. Para poder diferenciar la potencia de las asociaciones encontradas en el análisis bivariante, sin interacción de otros factores de confusión, se realizó una regresión logística, paso a paso hacia atrás ajustada por el estadístico de Wald.

Evaluamos la colinealidad de las distintas covariables introducidas en el modelo mediante el coeficiente de correlación de Pearson en una matriz de correlaciones, así mismo se evaluó la bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el coeficiente de R<sup>2</sup> de Nagelkerke.

También se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales o análisis de Cox para determinar factores independientemente asociados a mortalidad hospitalaria en la cohorte de pacientes considerada.

Para todas las pruebas anteriormente mencionadas, se consideraron estadísticamente significativas, cuando alcanzaban un valor de p bilateral, inferior al 5%. Todos estos cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS v 19 (Chicago, Illinois).

***RESULTADOS:***

## EPIDEMIOLOGIA Y DISTRIBUCION DE ESPECIES:

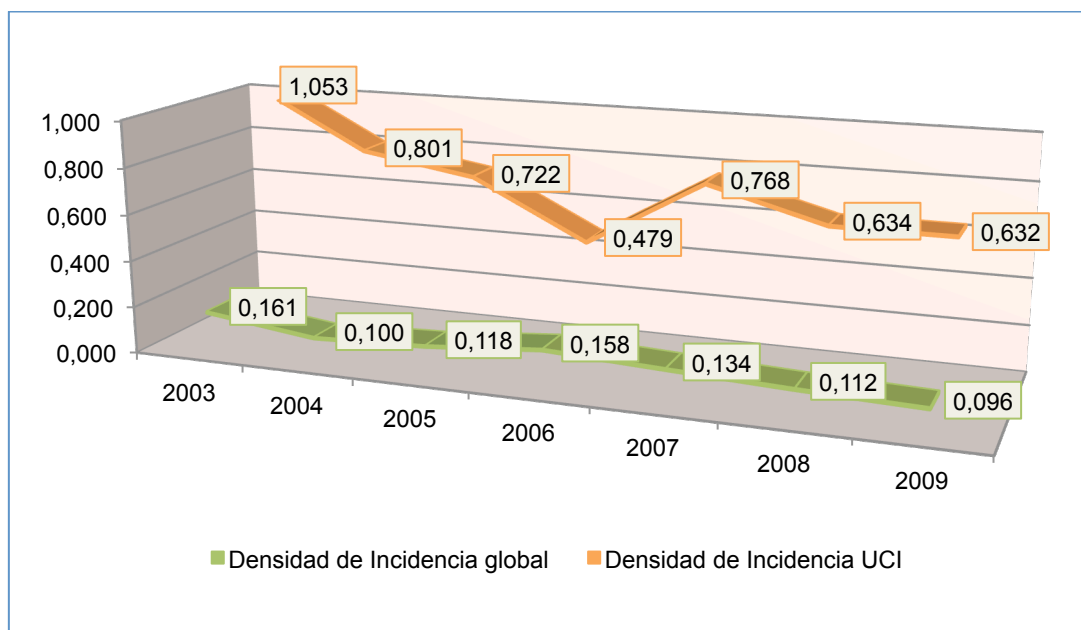
### CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACION DE ESTUDIO. GRAVEDAD Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA CANDIDEMIA:

#### A. Demografía, enfermedades subyacentes y presencia de factores e intervenciones de riesgo:

El estudio incluye 229 candidemias en adultos hospitalizados en nuestro centro durante el periodo comprendido entre enero de 2003 y junio de 2009. De estas, 94 casos (41%) han tenido lugar en las Unidades de Cuidados Intensivos, incluyendo la UCI médico-quirúrgica y la UCI de neurocríticos y grandes quemados. Las principales características demográficas del grupo poblacional se presentan en la **tabla 4**.

La densidad de incidencia de la candidemia en nuestro centro, tanto en la cohorte global como en UCI se presentan en la **figura 1**.

**Figura 1:** Densidad de incidencia anual de candidemia en el hospital y en UCI.





La mediana de tiempo desde la admisión en el hospital hasta la presentación candidemia fue de 20 días (RIC 11-34). En los pacientes de UCI, la mediana del tiempo transcurrido desde el ingreso en la UCI hasta el día de la candidemia fue significativamente menor, de 13,5 días (RIC 3,5-28) ( $p=0,015$ ).

La mortalidad global de la serie fue del 34% (78 casos). La mortalidad de los pacientes ingresados en UCI en el momento de la candidemia fue superior a la de los pacientes de la sala general de hospitalización (39,8% vs 28,6%), pero esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0,078$ ).

Se aprecia una mayor proporción de hombres tanto en la cohorte global (136 hombres; 59,1%) como en la cohorte de UCI (62 hombres; 65,3%). La mediana de edad se situó en 58 años (RIC 44-71), siendo significativamente menor en la cohorte de pacientes ingresados en UCI (mediana de 56 años, RIC 43-69), comparados con aquellos que no estaban en UCI en el momento de la candidemia (mediana de 61 años, RIC 44-76),  $p=0,037$ .

Respecto a las enfermedades de base de los pacientes con candidemia, (**Tabla 4**) la presencia de neoplasia fue el hallazgo más frecuente en la cohorte global (80 casos, 34,8%), y en la cohorte no-UCI con 64 casos (47,8%), no así en UCI, donde la neoplasia ocupa el tercer lugar en frecuencia de aparición (16 casos; 16,8%), siendo esta diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

Tras ésta, las patologías de presentación más frecuentes han sido y la diabetes mellitus (58 casos, 25,3%) y la enfermedad renal (57 casos, 24,9%), hecho que también se observa en el grupo de UCI, con 30 casos de enfermedad renal (31,6%) y 20 de diabetes mellitus (21,1%).

Si comparamos las enfermedades de base en las cohortes de UCI y no-UCI, observamos que hay diferencias significativas en la distribución de algunas patologías, con mayor presencia fuera de UCI de la neutropenia (no-UCI 15 casos, 11,2% vs UCI 2 casos, 2,1%;  $p=0,010$ ), la infección por VIH (no-UCI 17 casos, 12,7% vs UCI 1 caso, 1,1%;  $p=0,001$ ) y el trasplante de médula ósea (los 7 casos recogidos corresponden a pacientes no ingresados en UCI,  $p=0,043$ ).

La patología de base observada más frecuentemente en el grupo de pacientes de UCI, con diferencia significativa frente a los pacientes que presentan candidemia fuera de UCI ha sido la enfermedad renal, con 30 casos (31,6%) frente a 20 casos (27,1%),  $p=0,045$ . Por definición, los 12 casos de traumatismo grave que han presentado candidemia en el periodo de estudio, han requerido ingreso en UCI ( $p<0,001$ ).

Al analizar los procedimientos invasivos a los que están sometidos los pacientes que desarrollan candidemia (**Tabla 4**), encontramos tres aspectos a destacar. En primer lugar, la gran presión antibiótica a las que estos pacientes están sometidos, observando que un elevado porcentaje de los pacientes incluidos estaban recibiendo tratamiento antibiótico en el momento de la candidemia, 219 pacientes en la cohorte global (95,2%) y 91 pacientes en UCI (95,8%).

En segundo lugar, más del setenta por ciento de los pacientes era portador de CVC no tunelizado (169 casos, 73,5%), hecho significativamente más prevalente en el grupo de UCI, con 92 casos (96,8%) frente a la cohorte no-UCI con 77 casos (57,5%),  $p<0,001$ .

Por último, la cirugía mayor en los treinta días previos a la candidemia tuvo lugar en 110 pacientes (47,8%) en la cohorte global, con un elevado porcentaje en la cohorte de pacientes de UCI (64 casos, 67,4%), siendo significativa la diferencia al compararlo con la cohorte no-UCI (46 casos, 34,3%),  $p<0,001$ .

Otros procedimientos con menor peso en la cohorte global pero con diferencias significativas entre los grupos de comparación han sido la necesidad de técnicas de reemplazo renal, que fue más frecuente en los pacientes de UCI (UCI 13 casos, 13,7% vs no-UCI 7 casos, 5,2%,  $p=0,025$ ), y la presencia de CVC tunelizado, exclusiva en el grupo de pacientes no ingresados en UCI ( $p<0,001$ ).

**Tabla 4:** Demografía, enfermedades de base e procedimientos invasivos.

	Global N= 229 (%)	UCI N= 94 (%)	No UCI N= 135 (%)	p
<b>Demografía</b>				
Sexo (hombre)	135 (59)	62 (65,3)	73(54,5)	0,102
Edad [mediana años (RIC)]	58 (44-71)	56 (43-69)	61(44-76)	<b>0,037</b>
<b>Co-morbilidades y factores de riesgo de candidemia</b>				
Enfermedad renal	57 (24,9)	30 (31,6)	27(20,1)	<b>0,049</b>
Diabetes Mellitus	58 (25,3)	20 (21,1)	38(28,4)	0,210
Cirrosis	11 (4,8)	6 (6,3)	5(3,7)	0,368
Neutropenia	17 (7,4)	2 (2,1)	15(11,2)	<b>0,010</b>
Neoplasia	80 (34,9)	16 (16,8)	64(47,8)	<b>&lt;0,001</b>
VIH positivo	18 (7,9)	1 (1,1)	17(12,7)	<b>0,001</b>
Consumo de drogas endovenosas	9 (3,9)	1 (1,1)	8(6)	0,084
Traumatismo grave que precisa UCI	12 (5,2)	12 (12,6)	0	<b>&lt;0,001</b>
Trasplante de órgano sólido	6 (2,6)	3 (3,2)	3(2,2)	0,694
Trasplante de médula ósea	7 (3,1)	0	7(5,2)	<b>0,043</b>
<b>Procedimientos invasivos</b>				
Cirugía	110 (48)	64 (67,4)	46(34,3)	<b>&lt;0,001</b>
TRR	20(8,7)	13(13,7)	7(5,2)	<b>0,025</b>
CVC no tunelizado	169 (73,8)	92 (96,8)	77(57,5)	<b>&lt;0,001</b>
CVC tunelizado	20 (8,7)	0	20(14,9)	<b>&lt;0,001</b>
Corticoides	56 (24,5)	22 (23,2)	34(25,4)	0,701
Nutrición parenteral	83 (36,2)	34 (35,8)	49(36,6)	0,904
Tratamiento antibiótico previo	219 (95,6)	91 (95,8)	128(95,5)	0,988
Tratamiento antifúngico previo	35 (15,4)	18 (19,1)	17(12,8)	0,191

**B. Gravedad y presentación clínica:**

La presentación clínica fue de sepsis o sepsis grave en el 87% de los casos (199 casos), con un 13% de shock séptico (30 episodios). El número de pacientes en shock séptico fue significativamente mayor en el grupo de UCI (29 casos, 30,9% vs 1 caso, 0,7%,  $p < 0,001$ ). El valor de la medición de APACHE II el día de la candidemia presentó una mediana de 11 (RIC 7-16), sin diferencias entre las cohortes de UCI y no-UCI (**tabla 2**).

**Tabla 2:** Presentación clínica y gravedad de la candidemia.

	Global N = 229 (%)	UCI N = 94 (%)	No UCI N= 135 (%)	p
<b>APACHE II [mediana (RIC)]</b>	11 (7-16)	11 (8-16)	11 (7-15)	0,330
<b>Sepsis</b>	137 (60)	44 (46,8)	93 (69,9)	0,227
<b>Sepsis grave</b>	62 (27)	21 (22,3)	39 (29,3)	
<b>Shock séptico</b>	30 (13)	29 (30,9)	1 (0,8)	<b>&lt;0,001</b>

**FOCO RESPONSABLE DE LA CANDIDEMIA. CANDIDEMIAS PRIMARIAS Y CANDIDEMIAS SECUNDARIAS:**

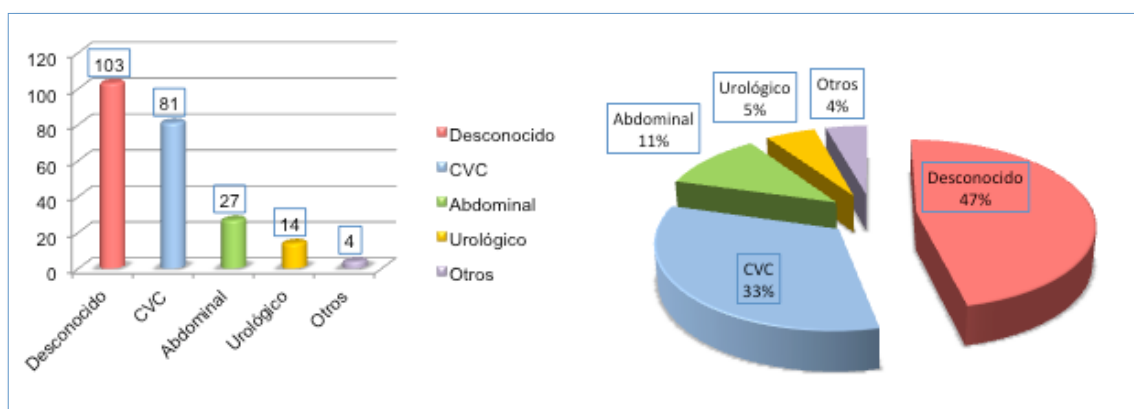
En el análisis del origen de la candidemia (**tabla 3**), encontramos que lo más frecuente fue el foco desconocido, tanto en la cohorte global (106 casos, 46,1%) como al analizar por separado las cohortes de UCI (45 casos, 47,4%) y no-UCI (61 casos, 45,9%), seguido por el foco CVC probado (32,5%) y en tercer lugar el foco secundario abdominal (10,5%) (**figuras 2 y 3**).

El foco CVC fue significativamente más frecuente en los pacientes no ingresados en UCI (40,7% vs 27,7%,  $p=0,013$ ), mientras que en los pacientes de UCI fue significativamente más frecuente el foco abdominal (20,2% vs 5,9%,  $p=0,002$ ).

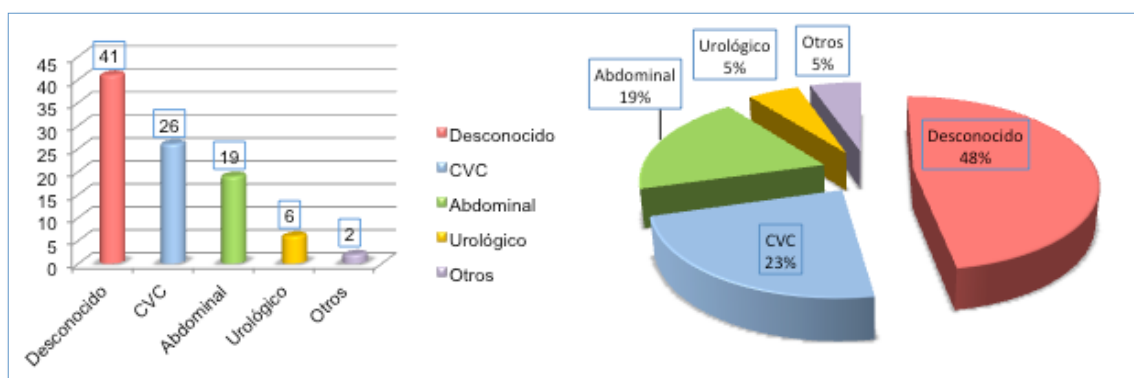
**Tabla 3:** Origen de la infección.

	Global N = 229 (%)	UCI N = 94 (%)	No UCI N= 135 (%)	p
<b>Desconocido</b>	103 (45)	41 (46,8)	62 (45,9)	0,783
<b>CVC</b>	81 (35,4)	26 (27,7)	55 (40,7)	<b>0,013</b>
<b>Abdominal</b>	27 (11,8)	19 (20,2)	8 (5,9)	<b>0,002</b>
<b>Urológico</b>	14 (6,1)	6 (6,4)	8 (5,9)	0,914
<b>Otros</b>	4 (1,8)	2 (2,1)	2 (1,5)	0,745
<b>Endocarditis</b>	2 (0,9)	2 (2,1)	--	0,167
<b>Venopunción</b>	2 (0,9)	--	2 (1,5)	0,514

**Figura 2:** Distribución del origen de la candidemia en la cohorte global.



**Figura 3:** Distribución del origen de la candidemia en la cohorte de UCI.



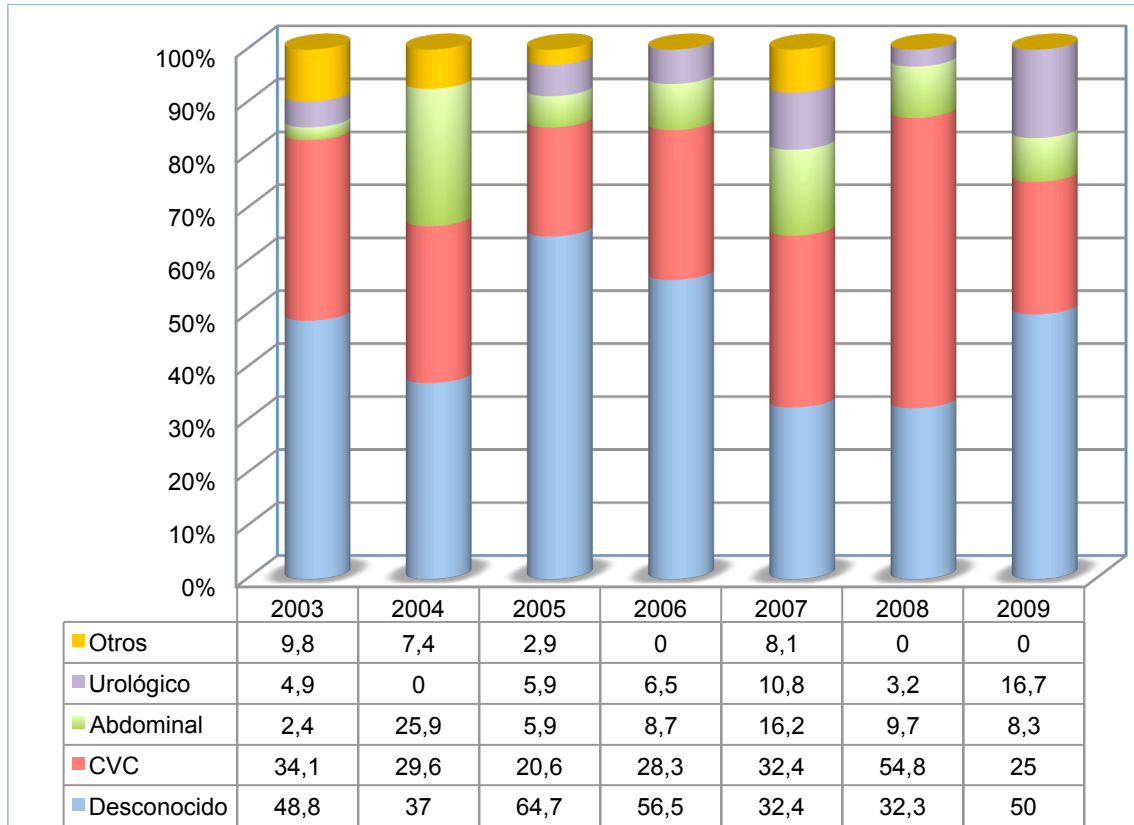
En la evolución durante el periodo de estudio en relación al origen de la candidemia (**Figura 4**) podemos ver cómo el foco CVC muestra una tendencia cambiante durante el periodo de estudio. Entre 2003-2006 se situó en segundo lugar tras el foco desconocido, en 2007 pasó a tener una frecuencia de presentación igual a la de éste, y ya en 2008 se situó en primer lugar (54,8% de los casos frente a 32,3% de casos de foco desconocido). Los datos de 2009 son escasamente valorables a este respecto, ya que sólo se incluyen datos de los seis primeros meses del año.

El foco abdominal, foco secundario diferente de CVC más frecuente en la cohorte global, muestra grandes diferencias en sus valores de presentación en el tiempo, desde un mínimo valor de 2,4% en 2003, hasta un valor máximo de 25,9% en 2004, año en el que presenta valores muy similares a los de foco CVC. El resto de los años los valores son más cercanos a su porcentaje global de frecuencia de aparición, ocupando el tercer lugar tras foco desconocido y foco CVC.

El foco urológico (6,1% del total de episodios) mantiene valores bajos de presentación, en torno al 5% todos los años, excepto 2004 en que no hubo ningún caso y 2008 con un máximo de 10,8% de los casos. De nuevo el valor de 16,3% de 2009 debe observarse con cautela, ya que corresponde a la mitad del año y no nos permite obtener datos valorables a este respecto.

En el grupo codificado como “otros focos” incluimos 2 casos (0,9%) de endocarditis y 2 casos (0,9%) en los que el foco responsable fue la venopunción repetida en pacientes ADVP.

**Figura 4:** Distribución porcentual de la evolución en el origen de la infección durante el periodo de estudio.



Hemos realizado un subanálisis agrupando las candidemias en **candidemias primarias y candidemias secundarias**, primarias en las que el origen es desconocido o conocido foco CVC y secundarias en las que el foco responsable es conocido, distinto de CVC.

En la cohorte global, se han identificado 181 casos (79%) de candidemia primaria, y 48 casos (21%) de candidemia secundaria. En el grupo de UCI, se identificaron 65 casos (68,4%) de candidemia primaria y 30 casos (31,6%) de candidemia secundaria, mostrando una distribución similar a la de la cohorte global. La gravedad clínica el día de la candidemia medida por escala APACHE II fue análoga en ambos grupos, en las primarias mediana de 11 (RIC 7-15) vs mediana de 12 (9-17) en las secundarias;  $p=0,151$ .

En los pacientes con candidemia primaria, la mediana del tiempo de ingreso en el hospital hasta la presentación de candidemia fue de 22 días (RIC 12-36,5), mientras que en los casos de candidemia secundaria este intervalo de tiempo fue significativamente menor, de 15 días (RIC 5-27) ( $p=0,015$ ).

Al comparar los factores de riesgo relacionados con los episodios de candidemia primaria y secundaria (**Tabla 5**) observamos que la retirada del CVC fue significativamente más frecuente en los casos de candidemia primaria (36,6% vs 15,7%,  $p=0,002$ ). En cambio, en las candidemias secundarias aparece significativamente con más frecuencia la cirugía previa (41,7% vs 72,5%,  $p<0,001$ ), el trasplante de órgano sólido (1,1% vs 7,8%,  $p=0,024$ ), la enfermedad renal (20% vs 39,2%,  $p=0,005$ ) y las terapias de reemplazo renal (6,3% vs 15,7%,  $p=0,044$ ).

Respecto a la distribución de especies entre candidemias primarias y secundarias, no hubo diferencias significativas en la distribución de las especies de *Candida* aisladas, a excepción de *C. glabrata* que fue aislada con mayor frecuencia en pacientes con candidemia secundaria (9,8% vs 22,2%,  $p=0,022$ ).

La mortalidad hospitalaria fue similar en ambos grupos, 30,9% (54 casos) en candidemias primarias y 41,2% (21 casos) en las candidemias secundarias,  $p=0,168$ . En los casos de candidemia secundaria, el origen de infección abdominal presentó una tasa de mortalidad del 62%. Por el contrario, la candidemia de origen urológico mostró la menor tasa de mortalidad (14%).

**Tabla 5:** Comparación de los factores de riesgo relacionados con candidemias primarias y secundarias.

	C. primarias N=175 (%)	C. secundarias N=51 (%)	p
<b>Demografía</b>			
Sexo (mujer)	80 (45,7)	14 (27,5)	<b>0,020</b>
Edad [mediana años (RIC)]	58 (30)	59 (22)	0,437
<b>Co-morbilidades y factores de riesgo</b>			
Diabetes Mellitus	41 (23,4)	16 (31,4)	0,250
Cirrosis	6 (3,4)	5 (9,8)	0,130
Cirugía	73 (41,7)	37 (72,5)	<b>&lt;0,001</b>
Neutropenia	16 (9,1)	1 (2,0)	0,129
Cáncer	62 (35,4)	18 (35,3)	0,986
VIH	16 (9,1)	2 (3,9)	0,377
Consumo de drogas endovenosas	7 (4,0)	2 (3,9)	0,999
Trasplante de órgano sólido	2 (1,1)	4 (7,8)	<b>0,024</b>
Trasplante de medula ósea	7 (4,0)	0	0,354
Enfermedad renal	35 (20)	20 (39,2)	<b>0,005</b>
TRR	11 (6,3)	8 (15,7)	<b>0,044</b>
CVC no tunelizado	129 (73,7)	38 (74,5)	0,909
CVC tunelizado	18 (10,3)	1 (2,0)	0,082
Corticoides	48 (27,4)	8 (15,7)	0,087
Nutrición parenteral	67 (38,3)	15 (29,4)	0,246
<b>Manejo de la candidemia</b>			
Tratamiento antifúngico adecuado (<24h)	78 (56,5)	31 (64,6)	0,329
Retirada de CVC en las primeras 48h	64 (36,6)	7 (13,7)	<b>0,002</b>



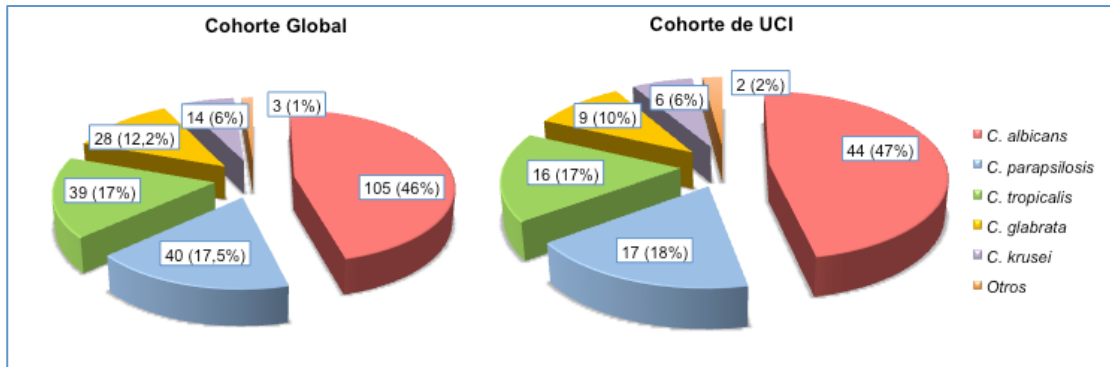
**DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES. SUSCEPTIBILIDADES ANTIFÚNGICAS. RESISTENCIA A FLUCONAZOL. CANDIDEMIAS POLIMICROBIANAS:**

**A. Distribución de especies:**

Durante el período de estudio, se identificaron 229 candidemias. La distribución de las especies se presenta en la **figura 5**. En la cohorte de UCI la distribución de especies muestra una gran similitud con la cohorte global, con idéntica distribución porcentual.

*Candida albicans* fue la especie predominante (105 casos, 45,9%), seguida de *C. parapsilosis* (40 casos, 17,5%) y *C. tropicalis* (39 casos, 17%). El grupo denominado “*Candida no-albicans*” representó el 55% de los aislamientos (124 casos) y de ellos, 42 casos (18,3%) fueron causados por levaduras potencialmente resistentes a fluconazol (*C. glabrata* o *C. krusei*). En el grupo correspondiente a otras cepas se han incluido 2 aislamientos de *C. guilliermondii* y 1 de *C. lipolytica*.

**Figura 5:** Representación gráfica de la distribución de especies en la cohorte global y en la cohorte de UCI.



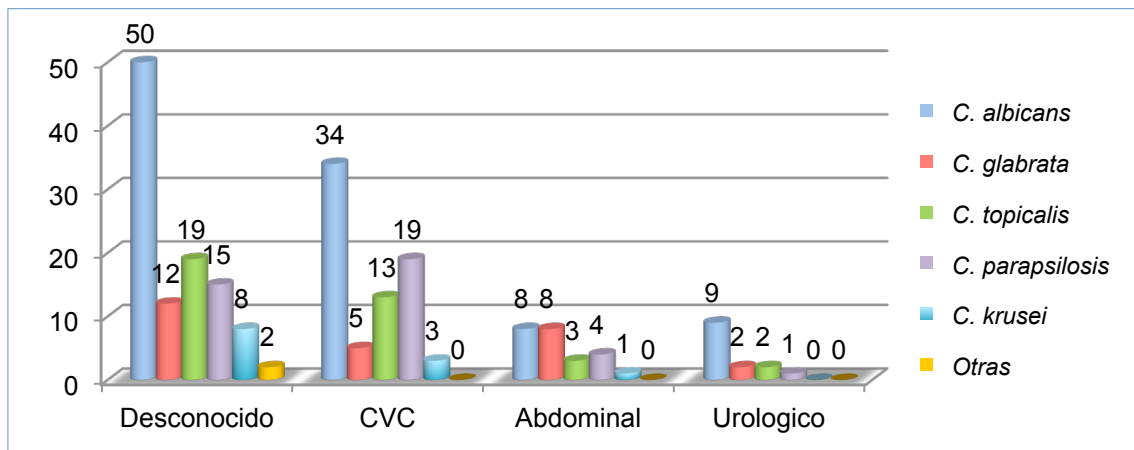
La mortalidad analizada por especies evidenció las tasas más bajas para *C. parapsilosis* 17,5% (7 casos) y las más altas para *C. krusei* 50% (7 casos). El resto de especies presentó cifras similares de mortalidad: *Candida albicans* 35,2% (37 casos), *C. tropicalis* 38,5% (15 casos) y *C. glabrata* 39,3% (11 casos).

Hemos analizado la distribución de especies según el origen de la infección, observando una evidente predominancia de *C. albicans* con independencia del foco responsable de infección, salvo en aquellos casos de foco abdominal, donde la frecuencia de aislamiento de ésta fue igual a la de aislamientos de *C. glabrata* (**Figura 6**).

También podemos observar cómo en los episodios de candidemia relacionados con la presencia de CVC los aislamientos de *C. parapsilosis* se sitúan en segundo lugar, por delante de *C. tropicalis*, dada la relación de *C. parapsilosis* con la presencia de CVC.

Finalmente observamos en los datos que nos proporciona este gráfico, que la presencia de *C. krusei* es prácticamente anecdótica en focos secundarios diferentes del foco CVC.

**Figura 6:** Distribución porcentual de especies según origen de la infección.

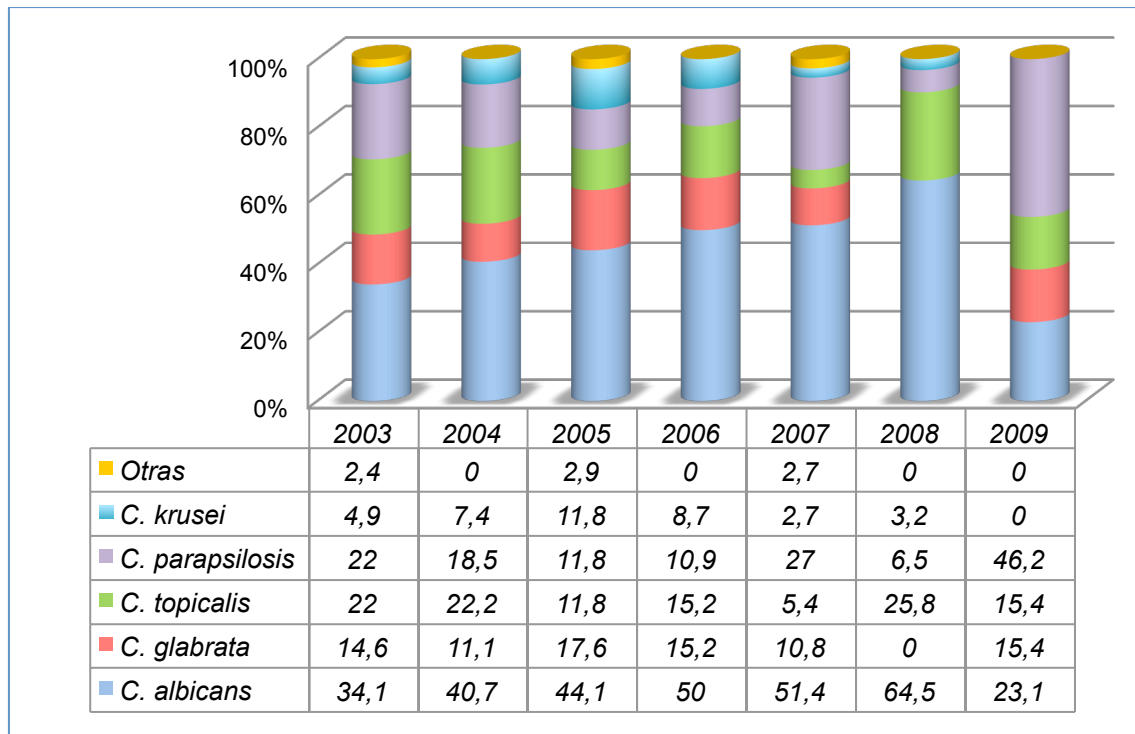


Durante los sesenta y seis meses de duración del estudio, observamos cambios en la distribución de especies (**Figura 7**). *C. albicans* ha sido la especie mayoritariamente aislada todos los años, con una clara progresión creciente, desde el 34% de 2003 hasta el 64,5% de 2008. Esto se ha visto acompañado fundamentalmente de un evidente descenso, hasta 2006, en los aislamientos de *C. tropicalis* (de 22% a 15%) y *C. parapsilosis* (de 22% a 11%).

Entre 2007 y 2008 se advirtió un cambio en el porcentaje de aislamientos de estas dos especies, que fueron en 2007 de 5,4% para *C. tropicalis* y 27% para *C. parapsilosis*, y en 2008 de 26% para *C. tropicalis* y 6,5% para *C. parapsilosis*. También llama la atención que en 2008 no hubo ningún aislamiento de *C. glabrata*, especie que mantiene porcentajes de aislamientos anuales en torno al 14-10%.

Las especies minoritarias (*C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. lipolytica*) han mantenido en todos los años porcentajes de aislamiento <10%, excepto *C. krusei* en 2005 que se aisló en el 12% del total de casos.

**Figura 7:** Evolución en la distribución de especies durante el periodo de estudio, distribución porcentual.



**B. Susceptibilidades a los principales antifúngicos. Resistencia a fluconazol:**

El estudio de las susceptibilidades antifúngicas mostrando CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> que todas *C. albicans* y *C. tropicalis* fueron sensibles a todos los antifúngicos testados. Las cepas de *C. parapsilosis* fueron sensibles a todos los antifúngicos, si bien la CMI<sub>90</sub> para caspofungina se sitúa en rango de resistencia. *C. glabrata* presentó CMI<sub>90</sub> con resistencia a fluconazol (**Tabla 6**).

Para este estudio la resistencia a fluconazol se estableció aplicando los puntos de corte clínicos aprobados por CLSI en su versión de 2008 (documento M27-A3) (**tabla 2**). Se identificaron 30 cepas resistentes a fluconazol: 2 *C. tropicalis*, 14 *C. glabrata* y las 14 cepas de *C. krusei*. La tasa de resistencia a fluconazol fue del 13%. Por especies, las tasas de resistencia a fluconazol fueron de 5% para *C. tropicalis* y 50% para *C. glabrata*, no encontrando resistencia a fluconazol en las otras especies (salvo *C. krusei* que es intrínsecamente resistente y por tanto no procede esta valoración).

**Tabla 6:** Susceptibilidad de las diferentes cepas a los principales antifúngicos.

CMI <sub>50</sub> /CMI <sub>90</sub> (µg/ml)	
<b><i>C. albicans</i></b>	
Anfotericina B	0,25/1
Caspofungina	0,03/0,03
Fluconazol	0,375/1
Voriconazol	<0,008/0,008
<b><i>C. parapsilosis</i></b>	
Anfotericina B	0,25/1
Caspofungina	0,25/5
Fluconazol	1/4
Voriconazol	0,008/0,06
<b><i>C. tropicalis</i></b>	
Anfotericina B	0,5/1
Caspofungina	0,03/0,06
Fluconazol	1/4
Voriconazol	0,06/0,125
<b><i>C. glabrata</i></b>	
Anfotericina B	0,5/0,5
Caspofungina	0,06/1
Fluconazol	12/64
Voriconazol	0,18/1,1
<b><i>C. krusei</i></b>	
Anfotericina B	0,75/1
Caspofungina	0,25/1
Fluconazol	NP
Voriconazol	0,25/0,375

### C. Aislamientos polimicrobianos:

La prevalencia de las candidemias polimicrobianas fue del 9,6% en la cohorte global (23 casos), con una mortalidad del 39,4%. El 35% de estas se manifestaron en pacientes ingresados en UCI (8 casos).

El 65,2% de los pacientes eran hombres (15 casos). Las enfermedades de base más frecuentes en este grupo de pacientes fue la diabetes en un 74% de los pacientes (17 casos) y un 35% de los pacientes padecían cáncer (8 casos, de los cuales 7 eran neoplasia de órgano sólido y una neoplasia hematológica). Un 21% de los pacientes con aislamientos de candidemias polimicrobianas tenían enfermedad renal (5 casos).

Al analizar las instrumentaciones de riesgo para el aislamiento de *Candida* en sangre, observamos que 10 pacientes habían sido sometidos a cirugía mayor en el presente ingreso, previamente a la candidemia (43% de los casos) y que el 82,6% de estos pacientes era portador de CVC no tunelizado (19 casos).

La mayoría de estos pacientes recibían tratamiento antibiótico en el momento del hemocultivo polimicrobiano positivo con 22 casos (95,7%), el tratamiento antifúngico previo tuvo lugar en un caso (4,3% de estos episodios). El 39% de estos pacientes recibían o habían recibido tratamiento corticoideo crónico previamente 9 casos (39%) y el 48% (11 casos) recibieron NPT previamente a dicho hemocultivo positivo. La presentación clínica fue mayoritariamente de sepsis o sepsis grave (22 casos, 95,7%), con un único caso que cursó con clínica de shock séptico. La mediana de gravedad clínica medida por APACHE II el día de la candidemia fue de 9 (RIC 6-12).

El tratamiento antifúngico instaurado para tratar el episodio fue fluconazol en 14 casos (61% del total de las candidemias polimicrobianas), caspofungina en 2 casos (9%) y anfotericina B en 1 paciente (4%). En 3 casos (13%) se recoge que los pacientes recibieron un tratamiento no especificado por formar parte de un ensayo clínico. Otros 3 pacientes (13%) no recibieron tratamiento antifúngico. La mediana de duración fue de 12 días (RIC 5-20). El retraso en el inicio del tratamiento en estos pacientes fue de 3 días de mediana (RIC 1-5).

La distribución por especies se mantuvo gran similitud con la distribución observada en la cohorte global: *C. albicans* 13 casos (56,5%), *C. parapsilosis* 4 casos (17,4%), *C. tropicalis* 2 casos (8,7%), *C. glabrata* 3 casos (13%) y *C. krusei* 1 caso (4,3%).

El foco de la candidemia fue desconocido en el 52,2% de los episodios (12 casos), foco CVC en 10 casos (43,5%) y abdominal en un caso (4,3%). El CVC se retiró en 12 casos (52,2%), de ellos en 8 episodios (34,8%) se retiró en las primeras 48 horas.

La asociación de especies aisladas se recoge en la **tabla 7**.

**Tabla 7:** Aislamientos polimicrobianos.

<i>Candida</i> spp.	Otro microorganismo
<i>C. albicans</i>	<i>S. hominis</i>
	<i>S. hominis</i> + <i>S. viridans</i>
	<i>S. oralis</i>
	<i>S. haemolyticus</i>
	<i>S. epidermidis</i>
	<i>S. epidermidis</i>
	<i>S. epidermidis</i>
	<i>S. aureus</i>
	<i>S. aureus</i>
	<i>E. coli</i>
	<i>P. aeruginosa</i>
	<i>A. baumannii</i>
	<i>C. parapsilosis</i>
<i>E. faecalis</i>	
<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>	
<i>A. baumannii</i>	
<i>C. tropicalis</i>	<i>S. epidermidis</i>
	<i>E. faecalis</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>S. intermedium</i>
	<i>E. faecalis</i>
	<i>B. capillosus</i> + <i>P. aeruginosa</i>
<i>C. krusei</i>	<i>E. coli</i> BLEE

**TRATAMIENTO ANTIFUNGICO DE LA CANDIDEMIA:**

Hemos analizado el tratamiento antifúngico que han recibido los pacientes incluidos en nuestro estudio, tanto la cohorte global como el subgrupo principal analizado de pacientes ingresados en UCI. En la **tabla 8** se recogen estos datos.

El tratamiento antifúngico se consideró adecuado en 82 casos (43,4%) en la cohorte global. En la cohorte de UCI el tratamiento antifúngico se consideró adecuado en 27 casos (34,6%). Analizando estos datos de adecuación del tratamiento inicial por especies encontramos que *C. tropicalis* presentó la más alta tasa de tratamiento adecuado (69,7%) y *C. glabrata* a más baja (22,7%). Entre estas encontramos a *C. parapsilosis* con una tasa de tratamiento inicial adecuado de 53%, *C. albicans* con un 36,4% y *C. krusei* con un 33,3%.

**Tabla 8:** Tratamientos antifúngicos empleados.

		Global N=229 (%)	UCI N=95 (%)
<b>Tratamiento 1ª línea</b>	Fluconazol	137 (59,8%)	47 (49,5%)
	Caspofungina	26 (11,4%)	19 (20%)
	Anfotericina B	14 (6,1%)	8 (8,4%)
	Voriconazol	4 (1,7%)	-
	Otros	9 (3,9%)	4 (4,2%)
	No realizan tto	39 (17,0%)	15 (15,8%)
	Duración	12 (7-15)	11 (7-15)
<b>Tratamiento 2ª línea</b>	Retirada	42 (18,3%)	18 (18,9%)
	Fluconazol	10 (4,3%)	5 (5,3%)
	Voriconazol	5 (2,2%)	1 (1,1%)
	Caspofungina	17 (7,4%)	9 (9,5%)
	Anfotericina B	9 (3,9%)	3 (3,2%)
	Duración	10 (7-14)	8 (6-13)

El tratamiento de primera línea empleado con más frecuencia para tratar los episodios de candidemias acontecidos durante el periodo de estudio fue fluconazol, empleado en un 58,7% del total de casos y en un 49,5% de los pacientes de UCI. En segundo lugar se sitúa caspofungina, que se administró en un 11% del total de casos, observando un mayor empleo en UCI con un 20% del total de tratamientos administrados en UCI. El tercer antifúngico empleado por orden de frecuencia fue anfotericina B, con bastante menor participación, 6% del global y 8,4% en UCI. La mediana de duración del tratamiento de primera línea fue de 12 días (RIC 7-15) en la cohorte global y de 11 días en la de UCI (RIC 7-15). La mediana de demora en el inicio del tratamiento antifúngico fue de 3 días (RIC 1-4).

Observamos que de forma mayoritaria en los pacientes en situación clínica de sepsis grave se empleó fluconazol como primera opción de tratamiento (65% de los pacientes con sepsis grave), mientras que en aquellos que se encontraban en shock séptico se decidió comenzar el tratamiento con caspofungina (30% de los pacientes en shock séptico). Estos porcentajes se repiten en la cohorte de UCI.

No se realizó tratamiento antifúngico en el 17% de los casos de la cohorte global y en el 16% de los pacientes de UCI. De los 39 pacientes que no realizaron tratamiento el 72% (28 casos) se encontraban en situación de sepsis o sepsis grave, de estos fallecieron 24 (61,5%), con una mediana de días desde el hemocultivo hasta el *exitus* de 3 (0-9). Los 11 pacientes (28%) que no recibieron tratamiento y se encontraban en situación de shock séptico presentaron una supervivencia de un día de mediana tras la candidemia.

En la cohorte de UCI 15 pacientes (16%) no recibieron tratamiento antifúngico para el episodio de candidemia. De estos, fallecieron el 80% (12 casos). El 67% de los pacientes de UCI que no recibieron tratamiento (10 casos) se encontraban en situación de shock séptico.

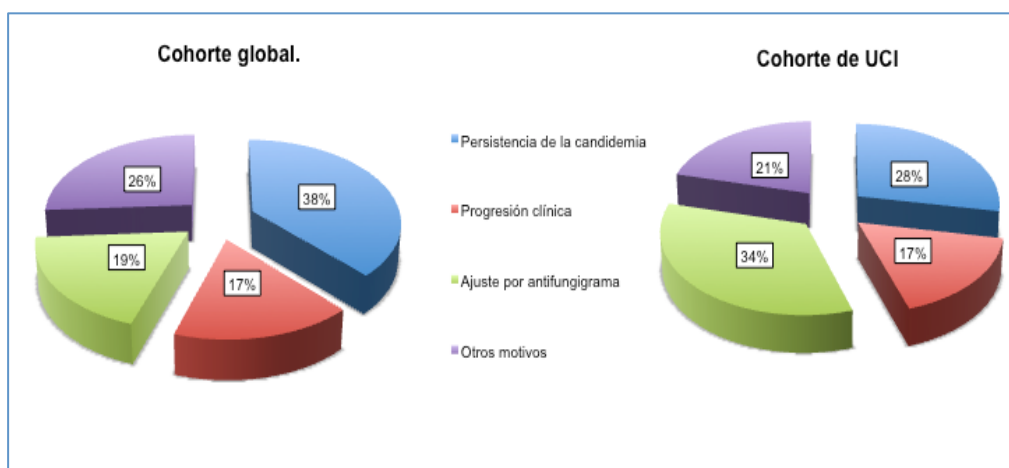


La retirada del tratamiento tuvo lugar en un 18% de los casos, tanto en la cohorte global como en la cohorte de UCI.

En la cohorte global, el motivo de la retirada fue por persistencia de la candidemia en 16 casos (38%), por progresión clínica en 7 pacientes (17%) y por ajuste tras conocer el antifungigrama en 8 casos (19%) (**Figura 8**).

El motivo de la retirada del tratamiento en UCI fue por ajuste tras conocer el antifungigrama en 6 casos (34%), por persistencia de la candidemia en 5 casos (28%) y por progresión clínica en 3 pacientes (17%) (**Figura 8**).

**Figura 8:** Motivos de retirada del tratamiento antifúngico de primera línea.



Respecto a los **hemocultivos de control** encontramos que se realizaron en 147 casos (64,6%), de los cuales 57 de los fueron positivos (24,9%) y 90 fueron negativos (39,7%). Estos hemocultivos de control se extrajeron una mediana de días tras el primer hemocultivo positivo para *Candida* spp de 4 días (RIC 2-7). En ningún caso la especie aislada en estos hemocultivos fue diferente de la aislada en el primer hemocultivo positivo para *Candida* spp.

## **IMPACTO PRONÓSTICO DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO ADECUADO Y LA RETIRADA DEL CVC:**

El análisis de los factores pronósticos relacionados con la candidemia lo hemos realizado buscando establecer el impacto sobre la mortalidad de la precocidad en el inicio del tratamiento antifúngico adecuado y la retirada del catéter venoso central, maniobras básicas del adecuado manejo de estos pacientes. Para esto hemos optado por eliminar aquellos pacientes que no portaban CVC en el momento de la candidemia, con el fin de conseguir un grupo homogéneo de análisis que fortalezca los resultados obtenidos.

Se han eliminado de este análisis 3 pacientes que fallecieron en las primeras horas tras la extracción del hemocultivo, quedando por tanto este análisis con 188 casos. De estos, 93 estaban ingresados en UCI en el momento de la candidemia (49,5%).

De estos 188 casos, el 78,7% fueron candidemias primarias (148 casos), 66 sin puerta de entrada evidente (35,1%) y 82 casos relacionados con CVC (43,6%). Los 40 episodios restantes (21,3%) fueron candidemias secundarias, de las cuales fueron 24 de foco abdominal (12,8%), 9 urológico (4,8%) y 7 episodios de otros focos (3,8%).

El análisis bivariante de los factores de riesgo asociados a la mortalidad (**Tabla 9**) muestra que el único factor de riesgo significativamente más frecuentes en los pacientes que murieron fue la terapia previa con corticoides (35,8% vs 19%,  $p=0,011$ ).

La gravedad clínica medida por puntuación APACHE II fue significativamente mayor en los que murieron [mediana (RIC): 10 (7) vs 15 (10),  $p<0,001$ ]. La mortalidad fue mayor en aquellos casos que se presentaron en situación clínica de shock séptico (5% vs 34,3%,  $p<0,001$ ).

**Tabla 9:** Análisis bivariante de los factores pronósticos de mortalidad hospitalaria para la cohorte global.

	Cohorte global N = 188 (%)	Supervivientes N= 121 (%)	Exitus N= 67 (%)	p
<b>Demografía</b>				
Sexo (mujer)	74 (39,4)	49 (40,5)	25 (37,3)	0,669
Edad $\diamond$	58 (28)	54 (31)	63 (24)	<b>0,048</b>
<b>Co-morbilidades y factores de riesgo</b>				
Diabetes Mellitus	44 (23,4)	27 (22,3)	17 (25,4)	0,635
Cirrosis	8 (4,3)	3 (2,5)	5 (7,5)	0,105
Cirugía	97 (51,6)	63 (52,1)	34 (50,7)	0,862
Neutropenia	13 (6,9)	6 (5,0)	7 (10,4)	0,228
Cáncer	68 (36,2)	42 (34,7)	26 (38,8)	0,576
VIH	10 (5,3)	6 (5,0)	4 (6,0)	0,746
Consumo de drogas endovenosas	3 (1,6)	2 (1,7)	1 (1,5)	0,999
Trasplante de órgano sólido	5 (2,7)	2 (1,7)	3 (4,5)	0,350
Trasplante de medula ósea	6 (3,2)	2 (1,7)	4 (6,0)	0,189
Enfermedad renal	47 (25,0)	26 (21,5)	21 (31,3)	0,135
TCRR	15 (8,0)	8 (6,6)	7 (10,4)	0,353
CVC no tunelizado	177 (94,1)	114 (94,2)	63 (94,0)	0,999
CVC tunelizado	19 (10,1)	11 (9,1)	8 (11,9)	0,535
Corticoides	47 (25,0)	23 (19,0)	24 (35,8)	<b>0,011</b>
Nutrición parenteral	83 (44,1)	55 (45,5)	28 (41,8)	0,628
<b>Origen de la candidemia</b>				
Candidemia Primaria	148 (78,7)	100 (82,6)	48 (71,6)	0,077
Candidemia Secundaria	40 (21,3)	21 (17,4)	19 (28,4)	
<b>Agrupación de <i>Candida spp</i></b>				
<i>Candida</i> no-albicans	101 (53,7)	65 (53,7)	36 (53,7)	0,999
<i>C. glabrata</i> y <i>C. krusei</i>	31 (16,5)	17 (14,0)	14 (20,9)	0,226
<b>Gravedad de la candidemia</b>				
APACHE II $\diamond$	11 (9)	10 (7)	15 (10)	<b>&lt;0,001</b>
Ingresado en UCI	93 (49,5)	56 (46,3)	37 (55,2)	0,240
Sepsis grave	47 (25,0)	27 (22,3)	20 (29,8)	0,253
Shock séptico	29 (15,4)	6 (5,0)	23 (34,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Manejo de la candidemia</b>				
Tratamiento antifúngico adecuado (<24h)	66 (41,5)	43 (38,7)	23 (47,9)	0,298
Retirada de CVC en primeras 48h $\diamond$ [mediana (RIC)]	71 (37,8)	58 (47,9)	13 (19,3)	<b>&lt;0,001</b>

En este análisis se aprecia una mortalidad significativamente menor en aquellos pacientes a los que se retira el CVC en las primeras 48 horas tras conocer la presencia de *Candida spp* en hemocultivos (47,9% vs 19,3%, p<0,001).

Se ha analizado de forma estratificada el impacto en la mortalidad del tratamiento antifúngico adecuado y precoz con el retraso en la retirada del catéter venoso. Así, la mortalidad en los pacientes que recibieron de forma conjunta tratamiento antifúngico adecuado en las primeras 24 horas y retirada del CVC en las primeras 48 horas fue de 19%, mientras que esta mortalidad se eleva a 55% en los casos de retraso en la terapia antifúngica adecuada y en la retirada del catéter más allá de las 48 horas tras el hemocultivo ( $p=0,002$ ) (**Tabla 10**).

**Tabla 10:** Análisis estratificado de mortalidad hospitalaria basado en el tratamiento antifúngico adecuado y en la retirada del CVC.

	Retirada del CVC en 48h		
Cohorte global	<b>No =117</b>	<b>Si =71</b>	<b>p</b>
Mortalidad global	54 (46,2)	13 (18,3)	0,001
<b>Tratamiento antifúngico adecuado (&lt;24h)</b>			
Cohorte global	<b>No =29</b>	<b>Si =37</b>	<b>p</b>
Mortalidad global	16 (55,2)	7 (18,9)	0,002
Odds Ratio común (IC 95%)	0,25 (0,11-0,563)		0,001

En el análisis multivariante, mediante regresión de Cox, encontramos como factores estadísticamente relacionados con la mortalidad la gravedad clínica medida por la escala APACHE II (OR 1,12; IC 95% 1,06-1,17;  $p<0,001$ ), mientras que aparecen como factores protectores de forma conjunta el tratamiento antifúngico adecuado (OR 0,40; IC 95% 0,23-0,83;  $p=0,012$ ) y la retirada precoz del CVC (OR 0,34; IC 95% 0,16-0,70;  $p=0,030$ ).

Estos datos se presentan en la **tabla 11**, tanto para la cohorte global y como específicamente en los grupos de pacientes con candidemia primaria y secundaria.

En las candidemias primarias, la gravedad clínica medida por APACHE II (OR 1,13; IC 95% 1,07-1,20;  $p < 0,001$ ) aparece como factor independiente relacionado con la mortalidad. La retirada precoz del CVC fue factor de protección (OR 0,39; IC 95% 0,16-0,93;  $p = 0,033$ ), y la terapia antifúngica adecuada presentó una tendencia a asociarse a menor mortalidad aunque no alcanzó significación estadística (OR 0,46; IC 95% 0,19-1,08;  $p = 0,070$ ).

Por otra parte, en pacientes con candidemia secundaria, no relacionada con la presencia de catéter venoso, la terapia antifúngica adecuada aparece como único factor protector (OR 0,40; IC 95% 0,23-0,83;  $p = 0,032$ ), mientras que la retirada precoz del catéter no se incluyó en el modelo al no alcanzar significación en el paso previo del análisis ( $p = 0,364$  en Cox sin ajustar).

**Tabla 11:** Análisis multivariante mediante regresión de Cox para mortalidad hospitalaria en la cohorte global y en candidemias primarias y secundarias.

	Sin ajustar			Ajustado		
<b>Cohorte global</b>						
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
APACHE II	1,11	1,06-1,14	<0,001	1,12	1,06-1,17	<0,001
TMO	1,73	0,63-4,77	0,289	0,70	0,21-2,28	0,553
Corticoides	1,49	0,91-2,47	0,115	1,35	0,70-2,61	0,365
CVC	0,53	0,19-1,47	0,223	0,79	0,16-3,77	0,766
Enfermedad renal	1,65	0,98-2,77	0,059	1,18	0,59-2,35	0,631
<i>Candida</i> GK	1,47	0,81-2,66	0,205	1,63	0,81-3,27	0,172
Antifúngico adecuado	0,66	0,37-1,20	0,170	0,40	0,23-0,83	<b>0,012</b>
CVC retirado	0,36	0,19-0,66	0,001	0,34	0,16-0,70	<b>0,030</b>
<b>Candidemia primaria</b>						
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
APACHE II	1,11	1,07-1,16	<0,001	1,13	1,07-1,20	<0,001
TMO	1,98	0,71-5,56	0,191	1,23	0,33-4,66	0,756
Corticoides	1,52	0,84-2,74	0,161	1,43	0,63-3,26	0,391
CVC	0,56	0,17-1,83	0,340	1,37	0,14-13,1	0,784
Enfermedad renal	1,83	0,98-3,43	0,059	1,53	0,64-3,62	0,336
<i>Candida</i> GK	1,51	0,72-3,13	0,274	1,31	0,52-3,34	0,570
Antifúngico adecuado	0,77	0,37-1,59	0,477	0,46	0,19-1,08	<b>0,070</b>
CVC retirado	0,36	0,18-0,71	0,003	0,39	0,16-0,93	<b>0,033</b>
<b>Candidemia secundaria</b>						
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
APACHE II	1,06	0,98-1,15	0,127	1,09	0,96-1,23	0,162
TMO	1	---	0,999	---	---	---
Corticoides	1,48	0,53-4,17	0,457	2,81	0,67-11,72	0,165
CVC	0,36	0,05-2,77	0,325	0,25	0,026-2,43	0,232
Enfermedad renal	1,01	0,37-2,69	0,993	0,92	0,24-3,56	0,903
<i>Candida</i> GK	1,29	0,46-3,64	0,624	2,86	0,81-10,06	0,101
Antifúngico adecuado	0,44	0,16-1,17	0,099	0,40	0,23-0,83	<b>0,032</b>
CVC retirado	0,50	0,11-2,23	0,364	0,76	0,15-3,75	0,739

## **FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN EL AISLAMIENTO DE ESPECIES RESISTENTES A FLUCONAZOL:**

El análisis de los factores de riesgo para el aislamiento de cepas resistentes a fluconazol se ha realizado en tres pasos consecutivos, como se muestra en la **tabla 12**.

En primer lugar se ha desarrollado el análisis para *C. albicans* frente a *C. no-albicans*, en segundo lugar para especies de *Candida* potencialmente sensibles a fluconazol (grupo denominado “*Candida ATP*” al incluir *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, aunque en este grupo se han incluido también *C. guilliermondii* y *C. lipolytica*, ya que estas son también sensibles a fluconazol), frente a especies de *Candida* potencialmente resistentes a fluconazol (grupo denominado “*Candida GK*” al incluir *C. glabrata* y *C. krusei*), y el tercer análisis considera especies de *Candida* con sensibilidad o resistencia microbiológicamente probada a fluconazol.

En el tercer análisis se han incluido 226 cepas de los 229 casos iniciales, debido a que en tres episodios no se pudo realizar el estudio de susceptibilidades antifúngicas por motivos ajenos a nuestro estudio.

**Tabla 12:** Distribución de los aislamientos de *Candida* según su patrón de susceptibilidad antifúngica.

Agrupamientos de las especies aisladas	Cohorte global	Cohorte UCI
<i>C. albicans</i> / <i>C. no albicans</i>	105 (45,9)/ 124 (54,1)	44 (46,3)/ 51 (53,7)
Grupo “ATP”/ Grupo “GK”	186 (81,2)/ 43 (18,8)	80 (84,2)/ 15 (15,8)
C. “Fluconazol-sensible”/ C. “Fluconazol-resistente”	196 (86,7)/ 30 (13,3)	82 (87,2)/ 12 (12,8)

**FACTORES DE RIESGO PARA AISLAMIENTO DE *C. albicans* FRENTE A *C. no-albicans*:**

Los pacientes con candidemia por especies de *Candida no-albicans* fueron significativamente más propensos a tener neutropenia (2,8% vs 12%,  $p=0,012$ ), TRR (3,8% vs 13,3%,  $p=0,012$ ) y CVC tunelizados (2,8% vs 13,3%,  $p=0,005$ ), mientras que la diabetes (32,1% vs 19,2%,  $p=0,026$ ) y el tratamiento antimicrobiano previo (99,1% vs 93,3%,  $p=0,039$ ) se asoció significativamente con candidemia por *C. albicans*.

Sin llegar a la significación estadística, observamos una tendencia a encontrar mayor presencia de exposición previa a fluconazol en los casos de aislamientos por *C. no-albicans* (4,7% vs 11,7%,  $p=0,060$ ).

En el análisis multivariante, las variables independientemente asociadas a candidemia por *C. no albicans* fueron la TRR (ORa 3,75; IC 95%: 1,16-12,17,  $p=0,027$ ) y el tratamiento antimicrobiano previo (ORa 0,11; IC 95%: 0,013-0,93,  $p=0,043$ ), mostrándose este último como factor protector.

Las **tablas 13 y 14** muestran los resultados del análisis, bivariante y multivariante, comparando los factores de riesgo asociados a *C. albicans* con los asociados al grupo de *Candida no-albicans*.

**Tablas 13 y 14:** Análisis de los factores de riesgo asociados con candidemia por *C. albicans* frente a *C. no-albicans*.

	<i>C albicans</i> N=106 (%)	<i>C no- albicans</i> N=120 (%)	<i>p</i>
Edad $\diamond$	58 (43-73)	58 (44-70)	0,444
Sexo (varón)	59 (55,7)	75 (61,8)	0,296
<b>Motivo de ingreso</b>			
Médico	49 (46,2)	63 (52,9)	0,262
Quirúrgico	48 (45,3)	49 (40,2)	0,406
Traumatológico	7 (6,6)	5 (4,1)	0,390
Gran quemado	2 (1,9)	2 (1,6)	0,881
<b>Gravedad clínica e ingreso en UCI</b>			
Ingresado en UCI	44 (41,5)	50 (41,7)	0,981
APACHE II $\diamond$	10 (8,14)	12 (7,16)	0,109
Estancia previa a la candidemia $\diamond$	20 (10,32)	20 (9,37)	0,472
<b>Enfermedades subyacentes</b>			
Neutropenia	3 (2,8)	14 (12)	<b>0,012</b>
Diabetes	34 (32,1)	23 (19,2)	<b>0,026</b>
Cirrosis	5 (4,7)	6 (5)	0,921
Enfermedad renal	5 (4,7)	13 (10,8)	0,090
VIH positivo	8 (7,5)	10 (8,3)	0,828
ADVP	2 (1,9)	7 (5,8)	0,179
Neoplasia activa	36 (34)	44 (36,7)	0,671
Trasplante de órgano sólido	1 (0,9)	5 (4,2)	0,218
Trasplante de médula ósea	1 (0,9)	6 (5)	0,124
<b>Procedimientos invasivos y tratamientos recibidos</b>			
Cirugía de tracto digestivo	30 (28,3)	30 (25)	0,575
TRR	4 (3,8)	16 (13,3)	<b>0,012</b>
CVC tunelizado	3 (2,8)	16 (13,3)	<b>0,005</b>
CVC no tunelizado	81 (76,4)	86 (71,7)	0,417
Tratamiento antibiótico previo	105 (99,1)	112 (93,3)	<b>0,039</b>
Exposición previa a fluconazol	5 (4,7)	14 (11,7)	0,060
Corticoides	28 (26,4)	28 (23,3)	0,592
Nutrición parenteral	44 (41,5)	38 (31,7)	0,125
<b>Datos del cultivo</b>			
Candidemia relacionada con CVC	34 (45,9)	40 (54,1)	0,841
Cultivo polimicrobiano	12 (11,3)	8 (6,7)	0,219

$\diamond$  [mediana (RIC)]

	OR sin ajustar (IC 95%)	<i>p</i>	OR ajustada (IC 95%)	<i>p</i>
<b>Enfermedades subyacentes</b>				
Diabetes	0,46 (0,22-0,93)	<b>0,031</b>	0,53 (0,27-1,01)	0,055
Enfermedad renal	2,06 (0,54-7,88)	0,289		
Neutropenia	2,94 (0,74-11,6)	0,124	3,42 (0,89-13,0)	0,071
<b>Procedimientos invasivos</b>				
TRR	2,66 (0,72-9,84)	0,142	3,76 (1,16-12,17)	<b>0,027</b>
CVC tunelizado	3,31 (0,87-12,6)	0,079	3,17 (0,84-11,96)	0,089
Tratamiento antibiótico previo	0,11 (0,13-0,93)	<b>0,042</b>	0,11 (0,013-0,93)	<b>0,043</b>
Exposición previa a fluconazol	1,97 (0,64-6,12)	0,235		



**FACTORES DE RIESGO PARA AISLAMIENTO DE C. POTENCIALMENTE SENSIBLES A FLUCONAZOL (“C. ATP”) FRENTE A POTENCIALMENTE RESISTENTES (“C. GK”):**

En este segundo abordaje, el análisis bivariante destaca que la neutropenia (5,4% vs 17,1%,  $p=0,019$ ), la enfermedad renal (5,9% vs 17,1%,  $p=0,026$ ) y el trasplante de órgano sólido (0,5% vs 12,2%,  $p=0,001$ ) resultaron ser factores de riesgo estadísticamente significativos para el aislamiento de especies de *Candida* potencialmente resistente a fluconazol.

Por el contrario, la nutrición parenteral (39,5% vs 22%,  $p=0,035$ ) y la candidemia relacionada con CVC (35,7% vs 19,5%,  $p=0,046$ ) fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para el aislamiento de especies de *Candida* potencialmente sensibles a fluconazol.

De forma similar al análisis previo, la exposición previa a fluconazol fue más frecuente en pacientes con aislamiento de especies potencialmente resistentes a fluconazol, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (6,5% vs 17,1%,  $p=0,054$ ).

En este caso, el análisis multivariante mostró que la neutropenia (ORa 4,57; IC 95%: 1,53-13,65,  $p=0,006$ ), la enfermedad renal (ORa 4,57; IC 95%: 1,53-13,64,  $p=0,006$ ) y el trasplante de órgano sólido (ORa 19,1; IC 95%: 1,93-189,6,  $p=0,012$ ) aparecen como predictores independientes para el aislamiento de especies de *Candida* potencialmente resistentes a fluconazol (*C. glabrata* y *C. krusei*). La exposición previa a fluconazol no se incluyó en este modelo final.

En las **tablas 15 y 16** se presentan los resultados de los análisis bivariante y multivariante comparando los episodios causados por especies potencialmente resistentes a fluconazol, grupo “*Candida GK*”, frente a aquellos causados por especies potencialmente sensibles a fluconazol, grupo “*Candida ATP*”.

**Tablas 15 y 16:** Análisis de los factores de riesgo por “*Candida ATP*” frente a candidemia por “*Candida GK*”.

	<i>Candida “ATP”</i> N=185 (%)	<i>Candida “GK”</i> N=41 (%)	p
Edad ♦	58 (43-71)	58 (47-72)	0,655
Sexo (varón)	107 (57,8)	27 (65,9)	0,345
<b>Motivo de ingreso</b>			
Médico	88 (47,6)	25 (60)	0,152
Quirúrgico	82 (44,3)	15 (37,5)	0,271
Traumatológico	11 (5,9)	1 (2,5)	0,472
Gran quemado	4 (2,2)	0	0,999
<b>Gravedad clínica e ingreso en UCI</b>			
Ingresado en UCI	79 (42,7)	15 (36,6)	0,472
APACHE II♦	11 (7,15)	13 (9,17)	0,073
Estancia previa a la candidemia♦	21 (11,35)	17 (6,3%)	0,194
<b>Enfermedades subyacentes</b>			
Neutropenia	10 (5,4)	7 (17,1)	<b>0,019</b>
Diabetes	43 (23,2)	14 (34,1)	0,146
Cirrosis	7 (3,8)	4 (9,8)	0,117
Enfermedad renal	11 (5,9)	7 (17,1)	<b>0,026</b>
VIH positivo	15 (8,1)	3 (7,3)	0,999
ADVP	7 (3,8)	2 (4,9)	0,668
Neoplasia activa	68 (36,8)	12 (29,3)	0,364
Trasplante de órgano sólido	1 (0,5)	5 (12,2)	<b>0,001</b>
Trasplante de médula ósea	4 (2,2)	3 (7,3)	0,114
<b>Procedimientos invasivos</b>			
Cirugía de tracto digestivo	51 (27,6)	9 (22)	0,461
TRR	12 (6,5)	7 (17,1)	0,054
CVC tunelizado	12 (6,5)	7 (17,1)	0,054
CVC no tunelizado	141 (76,2)	26 (63,4)	0,091
Tratamiento antibiótico previo	180 (97,3)	37 (90,2)	0,059
Exposición previa a fluconazol	12 (6,5)	7 (17,1)	0,054
Corticoides	44 (23,8)	12 (29,3)	0,462
Nutrición parenteral	73 (39,5)	9 (22)	<b>0,035</b>
<b>Datos del cultivo</b>			
Candidemia relacionada con CVC	66 (35,7)	8 (19,5)	<b>0,046</b>
Cultivo polimicrobiano	17 (9,2)	3 (7,3)	0,999

	OR sin ajustar (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
APACHE II ♦	0,99 (0,91-1,07)	0,812		
<b>Enfermedades subyacentes</b>				
Enfermedad renal	2,42 (0,56-10,3)	0,233	4,57 (1,53-13,64)	<b>0,006</b>
Trasplante de órgano sólido	15,5 (1,43-1,67)	<b>0,024</b>	19,1 (1,93-189,6)	<b>0,012</b>
Neutropenia	2,78 (0,69-11,2)	0,150	4,57 (1,53-13,65)	<b>0,006</b>
<b>Procedimientos invasivos</b>				
Nutrición parenteral	0,74 (0,28-2,00)	0,563		
TRR	2,11 (0,51-8,73)	0,300		
CVC tunelizado	1,55 (0,38-6,33)	0,543		
Tratamiento antibiótico previo	0,32 (0,06-1,79)	0,197		
Exposición previa a fluconazol	3,49 (1,02-11,9)	<b>0,047</b>		
Candidemia relacionada con CVC	0,66 (0,24-1,83)	0,429		

**FACTORES DE RIESGO PARA AISLAMIENTO DE ESPECIES SENSIBLES A FLUCONAZOL FRENTE A ESPECIES RESISTENTES A FLUCONAZOL, CON CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA:**

En el análisis bivalente en este grupo, la gravedad clínica medida por APACHE II (7,15% vs 10,17%,  $p=0,011$ ), la neutropenia (5,1% vs 23,3%,  $p=0,003$ ) y la exposición previa a fluconazol (5,6% vs 26,7%,  $p=0,001$ ) fueron los factores de riesgo estadísticamente significativos para candidemia causada por especies de *Candida* microbiológicamente resistentes a fluconazol, mientras que la enfermedad renal (6,6% vs 16,6%,  $p=0,071$ ) y el trasplante de médula ósea (2% vs 10%,  $p=0,051$ ) mostraron una tendencia que no alcanzó significación estadística.

El multivariante de este tercer análisis reveló que los predictores independientes asociados con el aislamiento de *Candida* microbiológicamente resistentes a fluconazol fueron la neutropenia (ORa 4,94; IC 95%: 1,50-16,20,  $p=0,008$ ), la enfermedad renal (ORa 4,82; IC 95%: 1,47-15,88,  $p=0,010$ ), y la exposición previa fluconazol (ORa 5,09; IC 95%: 1,66-15,6,  $p=0,004$ ).

Las **tablas 17 y 18** exponen la comparación de los factores de riesgo para candidemia por especies de *Candida* sensibles a fluconazol y *Candida* resistentes a fluconazol, con confirmación microbiológica.

**Tablas 17 y 18:** Análisis de los factores de riesgo por especies de *Candida* microbiológicamente sensibles a fluconazol frente a especies de *Candida* microbiológicamente resistentes.

	<i>Candida</i> Fluconazol-S N=196 (%)	<i>Candida</i> Fluconazol-R N=30 (%)	<i>p</i>
Edad ♦	59 (44,71)	51 (39,71)	0,386
Sexo (varón)	116 (59,2)	18 (60)	0,932
<b>Motivo de ingreso</b>			
Médico	94 (47,9)	19 (63,3)	0,117
Quirúrgico	86 (44,1)	11 (36,7)	0,457
Traumatológico	12 (6,2)	0	0,375
Gran quemado	4 (2,1)	0	0,999
<b>Gravedad clínica e ingreso en UCI</b>			
Ingresado en UCI	82 (41,8)	12 (40)	0,849
APACHE II♦	11 (7,15)	13,5 (10,17)	<b>0,011</b>
Estancia previa a la candidemia♦	20 (10,34)	21 (7,38)	0,967
<b>Enfermedades subyacentes</b>			
Neutropenia	10 (5,1)	7 (23,3)	<b>0,003</b>
Diabetes	50 (25,5)	7 (23,3)	0,798
Cirrosis	8 (4,1)	3 (10)	0,166
Enfermedad renal	13 (6,6)	5 (16,6)	0,071
VIH positivo	15 (7,7)	3 (10)	0,715
ADVP	7 (3,6)	2 (6,7)	0,341
Neoplasia activa	71 (36,2)	9 (30)	0,507
Trasplante de órgano sólido	4 (2)	2 (6,7)	0,182
Trasplante de médula ósea	4 (2)	3 (10)	<b>0,051</b>
<b>Procedimientos invasivos</b>			
Cirugía de tracto digestivo	52 (26,5)	8 (26,7)	0,987
TRR	15 (7,7)	5 (16,7)	0,157
CVC tunelizado	14 (7,1)	5 (16,7)	0,147
CVC no tunelizado	146 (74,5)	21 (70)	0,602
Tratamiento antibiótico previo	190 (96,9)	27 (90)	0,102
Exposición previa a fluconazol	11 (5,6)	8 (26,7)	<b>0,001</b>
Corticoides	47 (24)	9 (30)	0,477
Nutrición parenteral	74 (37,8)	8 (26,7)	0,239
<b>Datos del cultivo</b>			
Candidemia relacionada con CVC	66 (33,7)	8 (26,7)	0,446
Cultivo polimicrobiano	19 (9,7)	1 (3,3)	0,486

	OR sin ajustar (IC 95%)	<i>p</i>	OR ajustada (IC 95%)	<i>p</i>
APACHE II ♦	1,03 (0,95-1,12)	0,442		
<b>Enfermedades subyacentes</b>				
Enfermedad renal	3,98 (1,10-14,3)	<b>0,035</b>	4,82 (1,47-15,88)	<b>0,010</b>
Neutropenia	4,25 (1,23-14,6)	<b>0,022</b>	4,94 (1,50-16,20)	<b>0,008</b>
<b>Procedimientos invasivos</b>				
Exposición previa a fluconazol	4,96 (1,62-15,2)	<b>0,005</b>	5,09 (1,66-15,6)	<b>0,004</b>

♦ [mediana (RIC)]

El tratamiento previo con fluconazol tuvo lugar en 21 pacientes (9%) de los cuales el 43% estaban ingresados en UCI (9 casos), con una mediana de dosis total de 2400mg (RIC 1200-4000). La duración de este tratamiento fue de 7 días de mediana (RIC 5-13).

Las especies aisladas en estos episodios fueron *Candida no-albicans* en el 76% de los casos (16 aislamientos), de las cuales 10 correspondieron al grupo denominado *Candida GK* (48%), siendo todas ellas finalmente resistentes a fluconazol tras obtener el patrón de sensibilidades del antifungigrama.

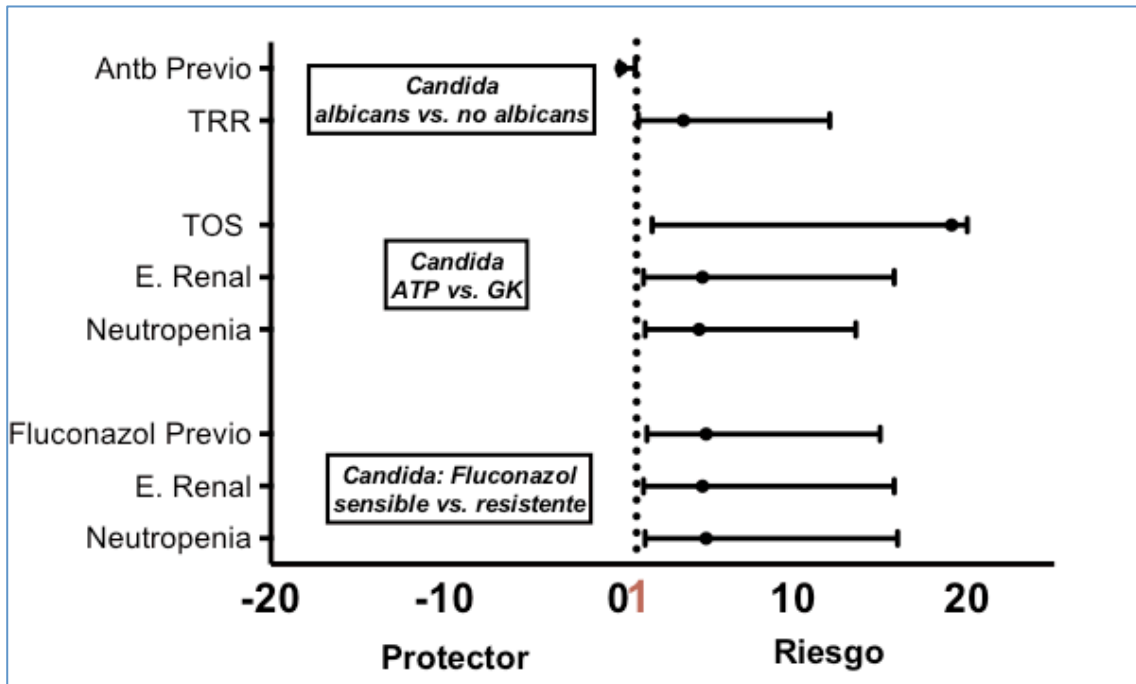
El foco responsable fue abdominal en el 38% de los casos (8 episodios), seguidos por foco CVC en el 29% (6 casos ) y foco desconocido en otros 6 episodios. Un caso fue debido a endocarditis (5%).

El 90% de los pacientes que recibieron fluconazol previo a la candidemia era portador de CVC no tunelizado, el 43% se había sometido a cirugía previa y el 48% recibía nutrición parenteral en esos momentos.

La presentación clínica fue en forma de sepsis o sepsis grave en el 80% de los casos, con una mediana de APACHE II de 14 puntos (10-16). La mortalidad de este subgrupo fue del 33% (7 casos), 3 de ellos en UCI (14%).

En la **figura 9** se muestran gráficamente los factores de riesgo con significación estadística en el análisis multivariante para candidemia por especies *C. albicans*/*C. no-albicans*, por especies potencialmente resistentes a fluconazol (*Candida "GK"*) y por especies con resistencia microbiológicamente comprobada a fluconazol.

**Figura 9:** Factores de riesgo con significación estadística en el análisis multivariante para candidemia por especies *C. albicans*/*C. no-albicans*, por especies potencialmente resistentes a fluconazol (*Candida* "GK") y por especies con resistencia microbiológicamente comprobada a fluconazol.



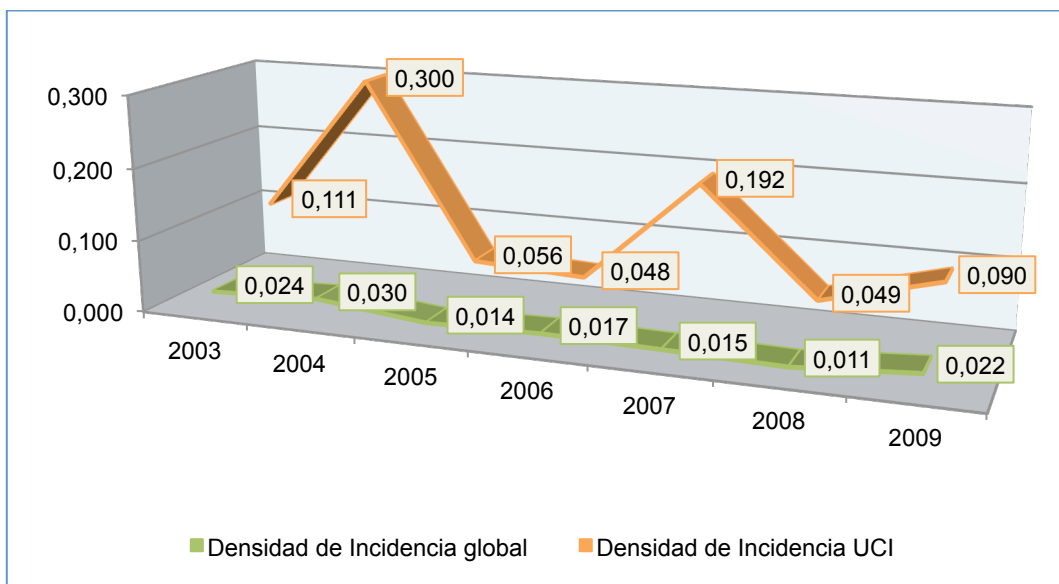
## **CANDIDEMIAS DE BRECHA EN ADULTOS:**

### **INCIDENCIA Y DEMOGRAFÍA:**

A partir de la cohorte inicial de estudio (229 casos) se han identificado 33 episodios de candidemias de brecha (incidencia 14,4%), de las cuales 16 (48,5%) han ocurrido en UCI. La mortalidad de los pacientes con CB fue del 45,5% (15 casos), de los cuales 8 tuvieron lugar en UCI, correspondiendo al 50% de los episodios de CB ocurridos en pacientes de UCI.

La densidad de incidencia de la CB en nuestro centro en la cohorte global osciló entre 0,011-0,030 episodios por 1.000 estancias, mientras que en UCI la densidad de incidencia fue mayor, entre 0,30-0,048 episodios por 1.000 estancias en UCI (**Figura 10**).

**Figura 10:** Densidad de incidencia anual de CB en la cohorte global y en UCI.



Las características de estos pacientes se presentan en las **tablas 19 a 22**. La mediana de edad de los pacientes que desarrollan CB es significativamente más baja que la de los pacientes de candidemia de la cohorte global inicial, 46 (RIC 38-60) frente a 63 (RIC 46-72),  $p < 0,001$ . La distribución por sexo es similar, con porcentaje de mujeres del 39,4%.

Respecto a las enfermedades de base (**Tabla 19**), en el grupo de pacientes que han desarrollado CB observamos una mayor presencia de pacientes con neoplasias hematológicas (21,9% vs 7,2%,  $p = 0,016$ ) respecto a la cohorte global, así como mayor número de pacientes neutropénicos (24,2% vs 4,6%,  $p = 0,001$ ). La presencia de neoplasia, tanto en general como de origen hematológico fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes con CB no ingresados en UCI: neoplasia 65% vs 31% ( $p = 0,055$ ) y neoplasia hematológica 37,5% vs 6% ( $p = 0,041$ ) (**Tabla 20**).

**Tabla 19:** Características basales de los pacientes que desarrollan CB.

	Cohorte global sin CB N=196 (%)	Cohorte con CB N=33 (%)	p
<b>Demografía</b>			
Edad $\diamond$	63 (46-72)	46 (38-60)	<b>&lt;0,001</b>
Sexo (mujer)	81 (41,3)	13 (39,4)	0,835
<b>Co-morbilidades y factores de riesgo para CB</b>			
Diabetes mellitus	53 (27)	4 (12,1)	0,067
Enfermedad renal	50 (25,5)	7 (21,2)	0,597
Neutropenia	9 (4,6)	8 (24,2)	<b>0,001</b>
Neoplasia	63 (32,1)	16 (48,5)	0,068
Neoplasia Hematológica	14 (7,2)	7 (21,9)	<b>0,016</b>
Trauma grave	11 (5,6)	1 (3)	0,997
Cirrosis	9 (4,6)	2 (6,1)	0,662
VIH	17 (8,7)	2 (6,1)	0,998

$\diamond$  [mediana (RIC)]



**Tabla 20:** Comparativo de las características basales de los pacientes que desarrollan CB en UCI frente a no-UCI.

	Cohorte de UCI con CB N=16 (%)	Cohorte no-UCI con CB N= 17 (%)	p
<b>Demografía</b>			
Edad $\diamond$	49 (39-56)	43 (36-64)	0,986
Sexo (mujer)	6 (33,3)	7 (41,2)	0,631
<b>Co-morbilidades y factores de riesgo para CB</b>			
Diabetes mellitus	2 (12,5)	2 (11,8)	0,676
Enfermedad renal	7 (38,9)	3 (17,6)	0,164
Neutropenia	2 (12,5)	6 (35,3)	0,131
Neoplasia	5 (31,3)	11 (64,7)	<b>0,055</b>
Neoplasia Hematológica	1 (6,3)	6 (37,5)	<b>0,041</b>
Trauma grave	1 (5,6)	0	0,324
Cirrosis	0	2 (11,8)	0,258
VIH	0	2 (11,8)	0,258

$\diamond$  [mediana (RIC)]

En la **tabla 21** se recogen los principales procedimientos invasivos realizados en el grupo de pacientes con CB. Observamos una mayor incidencia de trasplante de médula ósea (12,1% vs 1,5%, p=0,009). También se aprecia mayor presencia en estos pacientes de catéteres venosos centrales no tunelizados (90,9% vs 70,4%, p=0,049), con cifras muy similares de retirada del catéter (40,6% vs 50,5%).

**Tabla 21:** Procedimientos invasivos relacionadas con el desarrollo de CB.

	Cohorte global sin CB N=196 (%)	Cohorte con CB N=33 (%)	p
Trasplante de órgano sólido	4 (2)	2 (6,1)	0,208
Trasplante de médula ósea	3 (1,5)	4 (12,1)	<b>0,009</b>
TRR	18 (9,2)	2 (6,1)	0,426
Cirugía	95 (48,5)	15 (45,5)	0,748
CVC no tunelizado	138 (70,4)	30 (90,9)	<b>0,008</b>
CVC tunelizado	15 (7,7)	5 (15,2)	0,141
Nutrición parenteral	66 (33,7)	17 (51,5)	<b>0,049</b>
Tratamiento antibiótico previo	184 (93,9)	33 (100)	0,147
Esteroides	45 (23)	10 (30,3)	0,361
Retirada CVC	99 (50,5)	13 (40,6)	0,300

En la **tabla 22** se muestra la frecuencia de realización de los principales procedimientos invasivos en el grupo de pacientes con CB ingresados en UCI, comparándolas con el grupo de pacientes con CB no ingresados en UCI. La cirugía mayor fue la única intervención de riesgo con mayor presencia en el grupo de pacientes con CB en UCI (81,3% vs 11,8%,  $p < 0,001$ ), mientras que el trasplante de médula ósea ( $p = 0,058$ ) y el CVC tunelizado se encontraron exclusivamente en pacientes no ingresados en UCI ( $p = 0,026$ ).

**Tabla 22:** Comparativo de los procedimientos invasivos relacionadas con el desarrollo de CB en UCI frente a no-UCI.

	Cohorte de UCI con CB N=16 (%)	Cohorte no-UCI con CB N= 17 (%)	p
Trasplante de órgano sólido	0	2 (11,8)	0,258
Trasplante de médula ósea	0	4 (23,5)	<b>0,058</b>
TRR	1 (6,3)	1 (5,9)	0,742
Cirugía	13 (81,3)	2 (11,8)	<b>&lt;0,001</b>
CVC no tunelizado	16 (100)	14 (82,4)	0,125
CVC tunelizado	0	5 (29,4)	<b>0,026</b>
Nutrición parenteral	7 (43,8)	10 (58,8)	0,387
Tratamiento antibiótico previo	16 (100)	17 (100)	1
Esteroides	4 (25)	6 (35,3)	0,397
Retirada CVC	5 (31,3)	8 (50)	0,236

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS. FOCO RESPONSABLE:**

La presentación clínica de la CB (**Tabla 23**) muestra diferencias significativas en la comparación entre el grupo de pacientes con CB frente a la cohorte global sin CB, de forma que los pacientes con CB se presentaron clínicamente con más frecuencia en situación de shock séptico (25% vs 11,3%,  $p=0,027$ ) y menos como sepsis o sepsis grave (75,8% vs 88,8%,  $p=0,047$ ). Los pacientes con CB en situación de shock séptico se encontraban todos ingresados en UCI en el momento de la candidemia ( $p=0,027$ ).

Apreciamos una tendencia en el límite de la significación estadística hacia un incremento en la gravedad clínica el día de la CB medida por APACHE II (mediana de 14 en la cohorte de CB frente a 11 del grupo sin CB,  $p=0,052$ ).

**Tabla 23:** Presentación clínica y escala de gravedad de los pacientes con CB.

	Cohorte global sin CB N=196 (%)	Cohorte con CB N=33 (%)	<i>p</i>
APACHE II $\diamond$	11 (7-15)	14 (9-16)	<b>0,051</b>
Sepsis/sepsis grave	174 (88,8)	25 (75,8)	<b>0,047</b>
Sepsis	124 (63,6)	13 (40,6)	
Sepsis grave	49 (25,1)	11 (34,4)	
Shock séptico	22 (11,3)	8 (25)	<b>0,027</b>

	Cohorte de UCI con CB N=16 (%)	Cohorte no-UCI con CB N=17(%)	<i>p</i>
APACHE II $\diamond$	15 (9-20)	13 (10-16)	0,642
Sepsis/sepsis grave	8 (50)	17 (100)	<b>0,001</b>
Sepsis	4 (25)	9 (56,3)	
Sepsis grave	4 (25)	7 (43,8)	
Shock séptico	8 (50)	0	<b>0,005</b>

$\diamond$  [mediana (RIC)]

Al analizar el foco responsable de la CB observamos una distribución equitativa del origen desconocido, CVC y quirúrgico, con diferencia significativa respecto al foco abdominal que es más frecuente en el grupo de pacientes con CB (30,3% vs 8,7%,  $p=0,002$ ) (**Tabla 24**). Otros hallazgos importante son la ausencia de foco urológico (14 casos en la cohorte sin CB) y la presencia de los dos casos de foco endocárdico como candidemias de brecha (6,1% de los episodios de CB).

En el subgrupo de pacientes con CB ingresados en UCI encontramos mayor prevalencia de foco quirúrgico que en los pacientes no ingresados en UCI (50% vs 17,6%,  $p=0,044$ ), mientras que el foco catéter fue más frecuente en los pacientes fuera de UCI (6,2% vs 58,8%,  $p=0,001$ ).

**Tabla 24:** Origen de la candidemia en los casos de CB.

	Cohorte global sin CB N=196 (%)	Cohorte con CB N=33 (%)	p
Desconocido	92 (46,9)	11 (33,3)	0,144
CVC	71 (36,2)	10 (30,3)	0,510
Quirúrgico	31 (15,8)	12 (36,1)	0,062
Abdominal	17 (8,7)	10 (30,3)	<b>0,002</b>
Urológico	14 (7,1)	0	0,106
Endocarditis	0	2 (6,1)	<b>0,020</b>
Venopunción	2 (1)	0	0,732

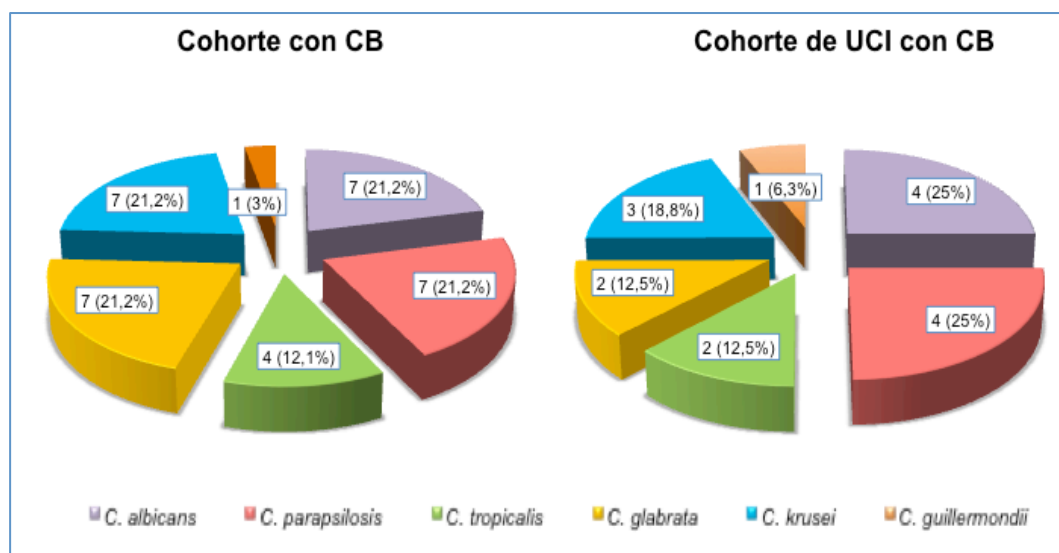
	Cohorte de UCI con CB N=16 (%)	Cohorte no-UCI con CB N=17 (%)	p
Desconocido	7 (43,8)	4 (23,5)	0,105
CVC	1 (6,2)	10 (58,8)	<b>0,001</b>
Quirúrgico	8 (50)	4 (17,6)	<b>0,044</b>
Abdominal	6 (37,5)	4 (23,5)	0,311
Urológico	0	0	1
Endocarditis	2 (12,5)	0	0,227
Venopunción	0	0	1

**DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES:**

La distribución de especies aisladas en los episodios de CB se presenta en la **figura 10**. La distribución ha sido tremendamente equitativa, con el mismo número de aislamientos de las principales especies: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, todas con un 21,2% del total de aislamientos (7 casos). Tras estas, *C. tropicalis* se ha aislado en 4 ocasiones (12,1%) y *C. guilliermondii* en 1 episodio (3%). El grupo de *C. no-albicans* ha representado el 78,8% de los aislamientos en las CB con 26 casos. El porcentaje de cepas de *Candida* con resistencia a fluconazol entre las CB fue del 39,4% (13 aislamientos).

En el grupo de UCI, las más frecuentes han sido *C. albicans* y *C. parapsilosis* (4 episodios cada una, 25%), seguidas por *C. krusei* en 3 aislamientos (18,8%), *C. tropicalis* y *C. glabrata* en 2 episodios cada una (12,5%) y el aislamiento único de *C. guilliermondii* (6,3%).

**Figura 10:** Representación de la distribución de especies aisladas en los episodios de CB en la cohorte global y en la cohorte de UCI.



### TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EN LA CANDIDEMIA DE BRECHA:

El análisis del tratamiento antifúngico en los casos de CB comprende dos apartados diferentes, por un lado el tratamiento que se estaba realizando cuando se desarrolló la CB, y por otro, la terapia instaurada para tratar dicho evento.

El antifúngico que se estaba empleando con más frecuencia previo a la candidemia fue fluconazol, tanto en el grupo global de CB (60,6%, 20 casos) como en el subgrupo de UCI (56,3%, 9 casos), seguido por caspofungina (10 casos, 30,3% en el global de CB y 6 casos, 37,5% en UCI). En 3 episodios el paciente estaba recibiendo micafungina (9,1% de las CB), uno de ellos en UCI (6,3%). La mediana de días desde el inicio del tratamiento antifúngico hasta la candidemia fue de 7,5 (RIC 2-12). La mediana de dosis acumulada de fluconazol previo a al candidemia fue de 2400mg (RIC 800-4000).

Respecto al tratamiento antifúngico instaurado para tratar la CB vemos una prescripción dominante de caspofungina (33,3%) y fluconazol (30,6%). Anfotericina B se sitúa como tercer antifúngico en uso a bastante distancia de los dos primeros (11,1%) y tras ésta voriconazol con escasa participación (5,6%) (**Tabla 25**).

La mediana de duración del tratamiento de primera línea es de 9,5 días, con una incidencia de interrupción del mismo de 27,8%, 9 casos en los que se inicia la segunda línea de tratamiento antifúngico. El motivo de retirada del tratamiento ha sido por ajuste tras obtener el antifungigrama en 4 casos (12%), por persistencia de la candidemia en 4 casos (12%) y en un caso por progresión clínica (3%).

En esta segunda línea de tratamiento se prescribió fluconazol en 4 casos (12%), anfotericina B en 3 (9%) y caspofungina y voriconazol en 1 episodio cada uno (3%). La duración media de estos tratamientos, al igual que los de primera línea, es de 10 días. No se recoge ningún caso de retirada de esta segunda línea de tratamiento.

**Tabla 25:** Tratamientos antifúngicos empleados para tratar el episodio de CB.

	Cohorte con CB N=31 (%) *	Cohorte de UCI con CB N=14 (%) *
<b>Fluconazol</b>	12 (37,5)	6 (42,8)
<b>Caspofungina</b>	12 (37,5)	8 (50)
<b>Anfotericina B</b>	2 (6,3)	0
<b>Voriconazol</b>	2 (6,3)	0
<b>Otros</b>	3 (9,4)	0
<b>Duración (días)<sup>‡</sup></b>	9,5 (7)	9,5 (8)
<b>Retirada</b>	10 (27,8)	4 (22,2)

\*: dos pacientes con CB no recibieron ningún tratamiento antifúngico

<sup>‡</sup>: expresado como mediana y amplitud intercuartílica.

Se realizaron hemocultivos de control en el 63% de los casos. Los resultados obtenidos fueron: 33% positivos (11 casos) y 30% negativos (10 casos). En todos los casos analizados que obtuvieron resultados positivos, la especie de *Candida* aislada fue la misma que en el primer hemocultivo.

**FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIAS DE BRECHA:**

El estudio de los factores de riesgo para el desarrollo de CB pone de manifiesto en el análisis bivalente, un exceso de riesgo significativamente relacionado con el grupo de pacientes de perfil hematológico, es decir, pacientes con neutropenia (RR 6,6; IC 95%: 2,3-18,8;  $p < 0,001$ ), pacientes con neoplasia hematológica (RR 3,6; IC 95%: 1,3-9,7;  $p=0,016$ ) y trasplantados de médula ósea (RR 8,8; IC 95%: 1,8-41,6;  $p=0,009$ ) (**Tabla 26**).

Observamos que los pacientes que desarrollan CB presentan menor edad (mediana de 46 años vs 63,  $p=0,003$ ) y mayor puntuación de gravedad clínica el día de la candidemia medida por APACHE II (mediana de 14 vs 11,  $p=0,021$ ).

En relación a los principales procedimientos invasivos realizados, el análisis bivalente muestra una relación significativa de riesgo con la presencia de CVC no tunelizado (RR 4,2; IC 95%: 1,2-14,3;  $p=0,014$ ), mientras que el empleo de nutrición parenteral confiere un valor protector (RR 2,1; IC 95%: 0,9-4,4;  $p=0,049$ ). Respecto al foco responsable de la candidemia, el origen abdominal confirió un mayor riesgo de desarrollar CB (RR 4,6; IC 95%: 1,9-11,2;  $p=0,002$ ) (**Tabla 26**).



**Tabla 26:** Factores de riesgo para desarrollo de CB.

	Candidemia de brecha			p
	No N= 196 (%)	Si N= 33 (%)	RR (IC 95%)	
<b>Demografía</b>				
Edad $\diamond$	63 (46-72)	46 (38-60)	--	<b>0,003</b>
Sexo (mujer)	81 (41,3)	13 (39,4)	0,9 (0,4-1,9)	0,835
<b>Gravedad clínica</b>				
APACHE II $\diamond$	11 (7-15)	14 (9-16)	--	<b>0,021</b>
Ingresado en UCI	78 (39,4)	16 (48,5)	1,4 (0,7-2,9)	0,348
Días en UCI $\diamond$	11 (1-28)	9 (2-19)	--	0,988
<b>Co-morbilidades y factores de riesgo para CB</b>				
Diabetes	53 (27)	4 (12,1)	0,4 (0,1-1,1)	0,067
Cirrosis	9 (4,6)	2 (6,1)	1,3 (0,3-6,5)	0,489
Enfermedad renal	47 (24)	10 (29)	--	0,663
Neutropenia	9 (4,6)	8 (24,2)	6,6 (2,3-18,8)	<b>0,001</b>
Neoplasia	63 (32,1)	16 (48,5)	1,9 (0,9-4,2)	0,068
Neoplasia hematológica	14(7,2)	7 (21,9)	3,6 (1,3-9,7)	<b>0,016</b>
VIH	17 (8,7)	2 (6,1)	0,7 (0,2-3,1)	0,464
Trauma grave	11 (5,6)	1 (3)	0,5 (0,1-4,2)	1
<b>Procedimientos invasivos</b>				
Trasplante órgano sólido	4 (2)	2 (6,1)	3,1 (0,5-17,6)	0,208
Trasplante médula ósea	3 (1,5)	4 (12,1)	8,8 (1,8-41,6)	<b>0,009</b>
TRR	18 (9,2)	2 (6,1)	0,6 (0,1-2,8)	0,746
Cirugía	95 (48,5)	15 (45,5)	0,8 (0,4-1,8)	0,851
CVC no tunelizado	138 (70,4)	30 (90,9)	4,2 (1,2-14,3)	<b>0,014</b>
CVC tunelizado	15 (7,7)	5 (15,2)	2,1 (0,7-6,3)	0,179
Nutrición parenteral	66 (33,7)	17 (51,5)	2,1 (0,9-4,4)	<b>0,049</b>
Esteroides	45 (23)	10 (30,3)	1,4 (0,6-3,2)	0,361
<b>Foco responsable de la CB</b>				
Desconocido	86 (43,9)	10 (30,3)	0,5 (0,3-1,2)	0,144
CVC	71 (36,2)	10 (30,3)	0,8 (0,3-1,7)	0,510
Abdominal	17 (8,7)	10 (30,3)	4,6 (1,9-11,2)	<b>0,002</b>

$\diamond$  [mediana (RIC)]

**FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN CANDIDEMIAS DE BRECHA:**

Realizamos un análisis de los factores relacionados con la mortalidad de los pacientes con candidemia de brecha (**Tabla 27**), únicamente hemos obtenido diferencias pronósticas estadísticas en la mayor gravedad medida por APACHE II en aquellos pacientes que fallecen [mediana (RIC): 16 (10-21) vs 13 (8-16),  $p=0,030$ ].

Hay una tendencia no significativa ( $p=0,077$ ) de menor mortalidad en el grupo de pacientes con CB relacionada con foco CVC (82% vs 18%), si bien estos datos deberán consolidarse en series más amplias.

Al margen de la significación estadística, merece la pena comentar algunos hallazgos de interés relacionados con la mortalidad de este grupo de pacientes. Observamos datos de una mayor mortalidad que entre ellos conforman el conjunto relacionado con pacientes hematológicos, como es la presencia de neutropenia (63% vs 37%), trasplante de médula ósea en ese ingreso y previo a la candidemia (75% vs 25%) y ser portador de CVC tunelizado (60% vs 40%).

Hemos encontrados datos relacionados con menor mortalidad en el sexo femenino (64% vs 36%), los pacientes portadores de CVC no tunelizado (61% vs 39%) y aquellos en los que se retira el CVC como parte del manejo del episodio (60% vs 40%).

No se han encontrado diferencias en mortalidad en este grupo de pacientes con CB relacionadas con las diferentes especies de *Candida* en ninguna de las tres agrupaciones analizadas, *Candida no albicans*, *Candida GK* o *Candida Fluconazol-Resistente*.

**Tabla 27:** Factores pronósticos de mortalidad en CB. Análisis bivariante.

	Cohorte con CB		Exitus		p
	N= 33 (%)	No N=18 (%)	Si N= 15 (%)		
Edad ♦	46 (38-60)	47 (39-64)	48 (38-60)		0,432
Sexo (mujer)	13 (37)	9 (64)	5 (36)		0,563
APACHE II ♦	14 (9-16)	13 (8-16)	16 (10-21)		<b>0,030</b>
Ingresado en UCI	16 (48,5)	10 (44,4)	8 (53,3)		0,611
Días en UCI ♦	9 (2-19)	11 (1-19)	9 (3-14)		0,829
Diabetes	6 (14)	4 (67)	2 (33)		0,999
Neutropenia	8 (23)	3 (37)	5 (63)		0,236
Neoplasia	18 (52)	9 (50)	9 (50)		0,310
Neoplasia hematológica	7 (22)	3 (17)	4 (29)		0,351
Trasplante órgano sólido	2 (6)	1 (50)	1 (50)		0,999
Trasplante médula ósea	4 (11)	1 (25)	3 (75)		0,287
Enfermedad renal	10 (29)	6 (60)	4 (40)		0,999
TRR	3 (9)	2 (67)	1 (33)		0,999
Cirugía	17 (49)	10 (59)	7 (41)		0,955
CVC no tunelizado	33 (91)	20 (61)	13 (39)		0,559
CVC tunelizado	5 (14)	2 (40)	3 (60)		0,630
Nutrición parenteral	19 (54)	11 (58)	8 (42)		0,955
Antifúngico previo azólico	11 (29)	16 (67)	8 (33)		0,151
Azol previo >72h	13 (37)	10 (50)	6 (40)		0,557
Esteroides	11 (31)	5 (45)	5 (55)		0,465
Foco desconocido	15 (13)	7 (54)	6 (46)		0,681
Foco CVC	29 (80)	9 (82)	2 (18)		<b>0,077</b>
Retirada CVC	14 (37)	9 (60)	6 (40)		0,667
<i>Candida no albicans</i>	13 (34)	16 (55)	13 (45)		0,674
<i>Candidas GK</i>	48 (23)	6 (43)	8 (57)		0,133
<i>Candida Fluco-Resistente</i>	13 (37)	6 (46)	7 (54)		0,265

♦ [mediana (RIC)]

***DISCUSIÓN:***

## **EPIDEMIOLOGIA DE LA CANDIDEMIA EN ADULTOS Y DISTRIBUCION DE ESPECIES:**

### **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO. GRAVEDAD Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA CANDIDEMIA:**

Durante el periodo de estudio en nuestro hospital se han producido 229 episodios de candidemia, obteniendo una densidad de incidencia entre 0,10-0,16 episodios por 1.000 estancias en la cohorte global, mientras que en UCI los valores de densidad de incidencia fueron mayores, entre 0,48-1,05 episodios por 1.000 estancias en UCI.

El estudio retrospectivo realizado por Schelenz *et al* en Londres, durante un periodo de siete años, reporta una incidencia media de candidemia de 0,3 casos por 1.000 admisiones hospitalarias, observando un incremento en la incidencia durante esos años desde 0,23 (año 1995) a 0,43 (año 2001) casos por 1.000 admisiones, en este estudio incluyendo adultos y niños (69).

En el estudio realizado en Andalucía por Rodríguez Hernández *y col* (19) presentan una incidencia de candidemia de 0,58 episodios por 1.000 altas, similar a la expuesta en otras zonas del país, como en el estudio de vigilancia poblacional realizado en nuestro país entre 2011-2012 por el grupo de Almirante *y col* y publicado por Puig-Asensio *y col*, en el que exponen una incidencia media de 0,8 casos por 1.000 admisiones (169) o el estudio de Pemán *y col* con participación de 44 hospitales españoles entre 2009-2010, en el que analizan 1357 episodios de candidemia, en el que refieren una incidencia global de 0,92 episodios por 1.000 admisiones (170), todas estas más altas que las de nuestro estudio.

La mediana de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la presentación de la candidemia es similar a la reportada clásicamente, en torno a las tres semanas de estancia hospitalaria, siendo menor en las candidemias que tienen lugar en UCI, con una mediana de 13 días.

La mortalidad global de la serie fue del 34%, con un 39,8% de mortalidad en la cohorte de pacientes en UCI. Encontramos cifras similares en los estudios de Horn *et al*, que reporta una mortalidad cruda a las 12 semanas del 35,2% (20) y en el estudio español de Almirante *y col*, con una mortalidad del 44% a los treinta días (7).

En cambio, otros estudios, tanto en España como en otros continentes, exponen cifras bastante menores de mortalidad. Así, en el estudio de Cisterna *y col* la mortalidad cruda fue del 24,10%, aunque en estas cifras se incluyen tanto adultos como niños, estos con una mortalidad menor (17). Datos similares de mortalidad se reportan en el estudio de Chen *et al*, con cifras de mortalidad global del 27,7%, en este caso estas cifras están condicionadas por el tipo de pacientes incluidos, ya que analizan candidemias hospitalarias, relacionadas con la asistencia y de la comunidad (29).

Los factores de riesgo relacionados con candidemia se pueden dividir en dos categorías: factores endógenos, del propio paciente (enfermedades de base), y factores exógenos, relacionados con el proceso de la asistencia sanitaria (procedimientos invasivos).

Las **enfermedades de base** más frecuentes observadas en esta población han sido la neoplasia, diabetes *mellitus* y la enfermedad renal, por este orden en la cohorte global, mientras que en el grupo de pacientes ingresados en UCI la más frecuente fue la enfermedad renal con menor frecuencia de neoplasias.

Encontramos estos mismos datos en varios estudios sobre candidemia, así un amplio estudio poblacional prospectivo con participación de 7 países en Europa, durante 28 meses analizaron los factores de riesgo relacionados con esta entidad (46).

Entre los factores de riesgo para candidemia, aquellos más frecuentemente relacionados con la situación basal del paciente fueron las neoplasias, tanto de órgano sólido (22,5%), como neoplasias hematológicas (12,3%). También en el clásico estudio de Kao *et al* reportan que la neoplasia fue la enfermedad de base más frecuentemente relacionada con los episodios de candidemia, presente en un 26% de la población analizada (171).

El estudio español de vigilancia poblacional realizado entre 2011-2012 con participación de siete ciudades españolas expone entre las enfermedades de base más frecuentes halladas la neoplasia, la enfermedad renal y la diabetes mellitus, datos superponibles a los descritos en nuestra serie (169). Entre las intervenciones de riesgo las más frecuentes en este amplio estudio encontramos la exposición a antibióticos, la presencia de CVC y la cirugía previa.

Entre los **procedimientos invasivos** a los que están sometidos estos pacientes destaca la presión antibiótica, con porcentajes superiores al 95% de prevalencia tanto en la cohorte global como en el grupo de UCI. A continuación observamos una elevada frecuencia de pacientes con CVC no tunelizados, siendo esto significativamente más frecuente en el grupo de pacientes de UCI, donde cerca del 97% de los pacientes tenía CVC en el momento de la candidemia. También fue muy frecuente el haber sido sometidos a cirugía mayor en los treinta días previos a la candidemia (48%), si bien esto fue significativamente más frecuente en la cohorte de UCI.

Otros procedimientos invasivos menos frecuentes en la cohorte global merecen ser mencionadas por las diferencias significativas entre grupos, como es el caso de las técnicas de reemplazo renal (TRR) más frecuentes en UCI ( $p=0,025$ ) y el CVC tunelizado que fue exclusivo de pacientes fuera de UCI ( $p<0,001$ ). En los análisis de candidemia en UCI entre los factores de riesgo más prevalentes encontramos la cirugía abdominal previa, la presencia de CVC, el fracaso renal, el tratamiento antibiótico previo y la nutrición parenteral (34, 99).

Estos hallazgos son consistentes con los datos publicados tanto en series españolas como europeas (46, 48, 172, 173). Así, los datos obtenidos del estudio multicéntrico español EPCAN muestran como factores de riesgo para candidemia, las terapias de reemplazo renal continuas, la nutrición parenteral y la cirugía electiva. En varios estudios europeos destacan la predominancia de los procedimientos invasivos en el desarrollo de candidemia en adultos sobre los factores debidos a la situación basal del paciente, fundamentalmente relacionándolas con la cirugía previa, el uso de antibióticos, la presencia de dispositivos intravasculares, la nutrición parenteral y el ingreso en UCI.

La **presentación clínica** fue en el 87% de los episodios como sepsis o sepsis grave, con una gravedad clínica medida por APACHE II ese día de mediana 11. En el estudio de Almirante *et al* (7) exponen que un 23% del total de pacientes en los que se evaluó su gravedad clínica se encontraban en situación de “gravedad” medida por diversas escalas de gravedad (APACHE II o escala de Karnofsky). En el estudio de Rodríguez-Hernández *et al* realizado en Andalucía (19) el 14,8% de los pacientes se encontraban en situación de shock séptico. En un reciente estudio multicéntrico publicado por Cuervo *et al* en el que analizan 409 episodios de candidemias refieren que el 28% de los pacientes estaban en situación de shock séptico (174).

Los datos obtenidos tanto de las enfermedades de base como de los procedimientos invasivos en pacientes con candidemia nos permiten crear el perfil de estos pacientes, concretando en un grupo poblacional con graves enfermedades de base, con compromiso del sistema inmune, y pacientes altamente sometidos a procedimientos invasivos, tratamientos y agresiones externas.



### **FOCO RESPONSABLE DE LA CANDIDEMIA. CANDIDEMIAS PRIMARIAS Y CANDIDEMIAS SECUNDARIAS:**

En nuestra serie el foco más frecuente fue desconocido, tanto en la cohorte global (46%) como al analizar por separado los grupos de UCI (47%) y planta de hospitalización (46%). Tras éste, el foco más frecuente fue el CVC fuera de UCI (41%) y en UCI el foco abdominal (20%), ambos con diferencias significativas entre grupos. Estas diferencias pueden tener dos explicaciones, por un lado en UCI es más frecuente la rotación de los catéteres venosos, por tanto estos catéteres estarían menos expuestos a colonizarse por *Candida* y posteriormente servir de fuente de infección al desarrollo de la candidemia. Por otro lado, los pacientes con complicaciones de cirugía mayor, peritonitis terciarias, etc., requieren ingreso en UCI, y esto condicionaría que este grupo de pacientes desarrolle la candidemia en la UCI. Entre los focos minoritarios, los dos episodios de endocarditis tuvieron lugar en pacientes ingresados en UCI y los dos episodios relacionados con venopunción fueron en pacientes fuera de UCI. En el estudio español de vigilancia poblacional coordinado por Almirante y *col* el foco más frecuente fue el desconocido, en el estudio denominado “primario”, con más del 50% de los episodios, seguido por el foco CVC.

El subanálisis que hemos realizado agrupando los episodios en candidemias primarias (de foco desconocido y foco CVC) y candidemias secundarias (de foco conocido no relacionada con el catéter) observamos que la mayoría fueron episodios de candidemia primaria, cerca del 80%, sin encontrar diferencias entre ambos grupos respecto a la gravedad clínica medida por APACHE II. En este subanálisis la cirugía previa se relacionó significativamente con las candidemias secundarias, junto a la enfermedad renal y al trasplante de órgano sólido.

La mortalidad fue similar en ambos grupos. Cabe destacar el mal pronóstico de la candidemia de origen abdominal y la baja mortalidad de los episodios de foco urológico.

**DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES. SUSCEPTIBILIDAD A ANTIFÚNGICOS. RESISTENCIA A FLUCONAZOL. CANDIDEMIAS POLIMICROBIANAS:**

**A. Distribución de especies:**

Nuestro estudio documenta que, en este área geográfica, *C. albicans* sigue siendo la especie más frecuente, representando más del 45% de los episodios, pero como en otras series publicadas, la tasa de *Candida* no-*albicans* supera la proporción de *C. albicans* (20, 31). Esto tiene implicaciones importantes a la hora de realizar la selección de la terapia antifúngica empírica, ya que las tasas de resistencia al fluconazol son mayores en las cepas de *Candida* no-*albicans*.

En consonancia con nuestros datos, el estudio de Pemán *et al* sobre la distribución de especies en España muestra que *C. albicans* se ha mantenido como la especie que origina un mayor número de candidemias, siendo responsable en esa serie de más del 50% de todos los episodios de candidemia (36). También en esta línea, la distribución de especies en los estudios europeos mantiene el predominio de *C. albicans*, entre un 59-70% según las series, como el estudio de Schelenz *et al*, donde *C. albicans* supuso el 63,3% de los aislamientos (69), y en el estudio realizado en Suiza por Marchetti *et al* en el que se evidenció una clara predominancia de *C. albicans* (66%) (6).

En cambio, en Estados Unidos las especies denominadas *C. no-albicans* superan a *C. albicans*, alcanzando de forma global hasta el 60% de todos los aislamientos en algunas series (9, 20).

En nuestro estudio, el grupo denominado *Candida* no-*albicans* representó el 55% de los aislamientos, con un 17,5% de *C. parapsilosis*, 17% de *C. tropicalis*, 12% de *C. glabrata*, 6% de *C. krusei* y el 1% restante correspondieron a dos aislamientos de *C. guilliermondii* y uno de *C. lipolytica*. Este patrón de distribución se mantiene en otras series españolas, como se presentó en el estudio de Cisterna, donde el porcentaje de aislamientos de *C. no-albicans* superaba el 50% (17).

Diversos estudios europeos describen distribuciones similares, mientras que en las series americanas esta distribución de especies varía, situando a *C. glabrata* en segundo lugar tras *C. albicans*, con porcentajes que rondan el 20%. En algunos estudios europeos de candidemias también encontramos *C. glabrata* en segundo lugar como observamos en los estudios realizados en Suiza por Marchetti *et al* y en Grecia por Dimopoulos *et al*, en ambos estudios *C. glabrata* fue responsable del 14-15% de los aislamientos (6, 32).

En este sentido, en el estudio de Bassetti *et al* (31) llama la atención el cambio en la distribución de especies en el tiempo, con un 60% de *C. albicans* en 1999, descendiendo las cifras a un 24% en 2003. Los aislamientos de *C. non-albicans* progresaron de un 38% hasta llegar a un 76%, hecho que los autores relacionan con un marcado incremento en la utilización de fluconazol, tanto en profilaxis como en tratamiento empírico.

Estas discrepancias en la distribución de especies en diferentes áreas geográficas refuerza nuestro planteamiento sobre la necesidad de caracterizar correctamente los episodios de candidemia en nuestro área, ya que la simple extrapolación de datos de otros áreas puede conducirnos a consecuencias muy negativas en el pronóstico de estos pacientes.

La distribución de especies en función del foco responsable de la candidemia nos muestra una prevalencia global de *C. albicans* independientemente del foco salvo en foco abdominal, donde *C. glabrata* muestra su mayor prevalencia en este foco. Este hallazgo está en consonancia con una serie reciente que analizó 93 peritonitis por *Candida*, encontrando que *C. glabrata* fue la segunda especie aislada en frecuencia, sólo tras *C. albicans* (175). Además, en un estudio francés en el que analizaron 154 candidemias de las cuales 48 fueron por *C. glabrata*, encontraron que la cirugía abdominal reciente fue factor de riesgo independiente para el desarrollo de candidemia por esta especie (176).

También observamos la manifiesta relación de *C. parapsilosis* con el foco CVC, situándose en segundo lugar tras *C. albicans*. En este sentido, se ha descrito que *C. parapsilosis* presenta una alta afinidad por el material sintético y por la colonización de la piel, ambos factores que pueden justificar su mayor prevalencia en los episodios de foco CVC (151).

La tasa de mortalidad varía en función de las especies aislada, así vemos que *C. parapsilosis* presentó la más baja tasa de mortalidad con un 17,5% y *C. krusei* la más alta con un 50% de los aislamientos. En el resto de especies la mortalidad fue similar: *C. albicans* 35,2%, *C. tropicalis* 38,5%, *C. glabrata* 39,3%. La baja mortalidad asociada a la candidemia por *C. parapsilosis* ha sido descrita previamente en la literatura, donde encontramos estudios que reportan cifras de mortalidad similares a las nuestras en estos aislamientos (177). Weinberger *et al* estudiaron si existía relación entre las principales cepas de *Candida* responsables de las candidemias y la mortalidad. Los autores atribuyeron a *Candida albicans* la mayor tasa de mortalidad y a *Candida parapsilosis* la más baja (178). Esto se justifica por la relación de *C. parapsilosis* con las candidemias de foco CVC y la evolución favorable de estos episodios si en su manejo se incluye la retirada del CVC.

### **B. Susceptibilidad a antifúngicos:**

En nuestra serie, los valores de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> para anfotericina B y para voriconazol de todas las cepas testadas fueron lo suficientemente bajos para poder establecer que en nuestro medio no hubo en ese periodo cepas de levaduras productoras de candidemias con sensibilidad reducida a estos dos antifúngicos. Los valores de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> para caspofungina mostraron valores bajos para todos los aislamientos, a excepción de *C. parapsilosis*, que presentó CMI<sub>90</sub> para caspofungina de 5 mg/l.

Los valores de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> para fluconazol fueron repetidamente bajos para todas las cepas de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, reforzando el conocimiento previo de la amplia susceptibilidad en nuestro área de estas cepas de *Candida* a fluconazol. Estos datos son concordantes con los publicados en conocidos estudios que reportan tasas de resistencia a fluconazol de estas especies inferiores al 5% (9, 179-181).

En el caso de *C. glabrata*, los valores de CMI<sub>90</sub> para fluconazol fueron de 64mg/l, en rango de resistencia. Son datos similares a los del estudio de Cuenca-Estrella *et al*, en el que analizaron 744 aislamientos de *Candida* en España y Argentina (182). Los autores presentan rangos de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de *C. glabrata* para fluconazol de 8/64. En este estudio no se incluyeron susceptibilidades a equinocandinas.

### C. Resistencia a fluconazol:

La tasa de resistencia a fluconazol fue del 13%. Al analizarlo por especies encontramos resistencias del 5% para *C. tropicalis* y 50% para *C. glabrata*, sin documentar resistencia a fluconazol en otras especies.

Estos hallazgos son concordantes con estudios previos en nuestro área geográfica. Así, en el estudio realizado en Andalucía por Flórez *et al* en el que analizan 197 candidemias, reportaron una tasa global de resistencia a fluconazol del 4%, pero con una tasa de SDD a fluconazol de 6,6%, por lo que conjuntamente sería en torno al 10%, similar a la obtenida en nuestra serie en la que hemos considerado la SDD como resistente (67). Al analizarlo por especies reportan 3,3% de SDD a fluconazol de *C. tropicalis*, similar a nuestra serie. Y también para *C. glabrata*, que mostró conjuntamente SDD más resistencia a fluconazol de 44,4%. En el estudio de Cuenca-Estrella *et al* obtuvieron tasas de resistencia a fluconazol globales del 14% y de *C. glabrata* del 42%, ambas similares a las de nuestro estudio (182).

La tasa de *C. glabrata* resistente a fluconazol en nuestro estudio, según los puntos de corte que hemos empleados es del 50%, es similar a la reportada en otras grandes series publicadas (183). En Estados Unidos, en un amplio estudio que describe la variación geográfica en la sensibilidad a fluconazol en candidemias por *C. glabrata*, informaron de hasta un 82% en la tasa de resistencia, reforzando la idea de que las tasas de resistencia a fluconazol de *C. glabrata* no guardan relación con la prevalencia de aislamiento de estas cepas (184). El diseño de este estudio no permitió conocer si existió relación entre la tasa de resistencia a fluconazol con el posible uso previo de este antifúngico.

Las tasas de resistencia a fluconazol en los aislamientos de *C. glabrata* varían en el tiempo y según el área geográfica analizada. Así, el estudio SENTRY desprende datos globales de resistencia de *C. glabrata* a fluconazol del 5,6% entre los años 2008-2009, oscilando entre 2,3% en Europa y 8,2% en Norteamérica (25).

### D. Candidemias polimicrobianas:

En nuestra serie la prevalencia de candidemias polimicrobianas fue del 9,6%, menor que la reportada en los estudios consultados al respecto que presentan incidencias en torno al 20% (185). En la revisión de Klotz *et al* presentan una incidencia del 23% con datos de revisión de artículos previos donde es bastante mayor.

A este respecto hay que tener en cuenta dos consideraciones, primero la definición empleado de aislamiento polimicrobiano, que en nuestro estudio fue el aislamiento de ambas especies en el mismo hemocultivo mientras que en ese artículo se amplió a aislamientos de bacterias entre 48 horas antes y después del cultivo positivo para *Candida* spp. Este intervalo varía notablemente entre estudios, llegando incluso en algunos de ellos a considerar cualquier hemocultivo positivo durante todo el ingreso en el que tiene lugar la candidemia. La segunda consideración a tener en cuenta es la relacionada con los medios de cultivo, que usualmente son para bacterias y no favorecen el crecimiento de levaduras, lo cual reduce las posibilidades de aislamiento de *Candida* además de las dificultades de crecimiento propias de *Candida* que ya se conocen. La mortalidad de este grupo en nuestra serie fue cercana al 40%.

No encontramos prevalencia diferencial de ninguna enfermedad de base en este grupo respecto a la cohorte global, si bien respecto a las intervenciones de riesgo observamos una mayor tasa de tratamiento corticoideo previo (39%) y de nutrición parenteral (48%), con similar consumo previo de antibióticos y menor consumo previo de antifúngicos que en la cohorte global. En el estudio de Klotz *et al* no analizan de forma detallada comorbilidades pero sí refieren que no encontraron más incidencia de neutropenia en entre estos pacientes.

El foco responsable de la candidemia fue desconocido en más de la mitad de los casos y foco CVC en el 43%, y sólo un caso de foco abdominal. La distribución de especies mantiene el predominio de *C. albicans*, seguido por *C. parapsilosis* y *C. glabrata* en tercer lugar. Las especies bacterianas aisladas junto a las levaduras fueron mayormente gram-positivas (71%).

### TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO DE LA CANDIDEMIA:

En nuestra serie el tratamiento de elección fue fluconazol en un 59% de los episodios, seguido por caspofungina (11%). Anfotericina B y voriconazol se emplearon de forma minoritaria. Nuestros datos están en concordancia con las Guías de Práctica Clínica de las Sociedades Americanas y Españolas (*IDSA* y *SEIMC*), en las que ambas establecen que el inicio del tratamiento antifúngico empírico se puede hacer de igual forma con un azol o una equinocandina (52, 53). Estas guías recomiendan el inicio del tratamiento antifúngico con fluconazol en pacientes estables, mientras que en pacientes inestables se recomienda el inicio de la terapia con una equinocandina. En nuestro estudio el 65% de los pacientes que se encontraban en situación clínica de sepsis grave recibieron fluconazol y el 30% de los pacientes en situación de shock séptico recibieron caspofungina como primera elección de tratamiento.

El tratamiento antifúngico se definió como adecuado si se inició en los dos primeros días tras el hemocultivo positivo para *Candida* spp y si era potencialmente susceptible a la especie aislada antes de conocer el antifungigrama. Así, encontramos tasas bajas de adecuación del tratamiento antifúngico inicial, 43,4% en la cohorte global y 34,6% en la cohorte de UCI. Estos datos probablemente estén más influenciados por el factor temporal, ya que la mediana de tiempo de demora en el inicio del tratamiento antifúngico fue de 3 días (1-4) y el límite de inadecuación quedó establecido en 2 días. En un estudio retrospectivo realizado por Zilberberg *et al* en 2010 describen el tratamiento de las candidemias en UCI, definiendo la terapia inadecuada, en términos de demora y mala dosificación (186). Presentan un 88,9% de inadecuación del tratamiento, que se muestra como factor independiente de mal pronóstico. El 95% de las inadecuaciones del tratamiento se debieron a un retraso mayor de 24 horas en su administración, mientras que una mala dosificación ocurrió en un 26% de los casos.

*C. glabrata* presentó la más baja tasa de tratamiento adecuado (22,7%), condicionado por los tratamientos iniciados con azoles que se han considerado inadecuados de forma empírica. Por otra parte *C. tropicalis* presentó la más alta tasa de tratamiento adecuado (69,7%).



Las guías recogen la indicación de desescalada a fluconazol en los casos en los que se inicie tratamiento con una equinocandina si se confirma el aislamiento de cepas sensibles a dicho azol. Este fue uno de los principales motivos de modificación del tratamiento antifúngico inicial en nuestra serie (19% de las retiradas en la cohorte global y 34% en la cohorte de UCI).

Otros motivos de retirada del tratamiento antifúngico de primera línea encontrados en nuestro estudio han sido la persistencia de la candidemia y la progresión clínica, ambos motivos de difícil interpretación al ser éste un estudio retrospectivo en el que no podemos controlar, por ejemplo, el intervalo de tiempo entre hemocultivos o la evolución clínica realizada para establecer el criterio de progresión clínica del cuadro infeccioso.

En la cohorte global el 72% de los pacientes que no recibieron tratamiento fallecieron en un intervalo de tiempo de 3 días de mediana (0-9), mientras que en la cohorte de UCI la tasa de mortalidad de los pacientes con candidemia sin tratamiento fue del 80%. Estos datos reafirman con fuerza la importancia del tratamiento antifúngico precoz, especialmente trascendente en pacientes graves.

Los hemocultivos de control se realizaron en el 65% de los casos. En el 61% de los casos en los que se realizó hemocultivos de control el resultado fue negativo (40% del total de episodios analizados). Únicamente un 12% de los pacientes analizados presentó hemocultivos positivos tras dos controles realizados.

## **IMPACTO PRONÓSTICO DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO ADECUADO Y LA RETIRADA DEL CVC:**

En el tratamiento de los pacientes con candidemia, la terapia antifúngica adecuada, y la retirada del catéter venoso son dos maniobras fundamentales que deben realizarse conjuntamente y de forma precoz, aunque esto aun suscita notable controversia. Por este motivo en nuestro análisis de los factores pronósticos de candidemia en adultos, hemos estudiado específicamente el impacto sobre la mortalidad de la retirada del catéter venoso y el tratamiento adecuado, de forma conjunta y precoz.

Este análisis revela que, tras ajustar por variables de confusión, el inicio de la terapia antifúngica adecuada en las primeras 24 horas y la retirada del catéter dentro de las primeras 48 horas son factores determinantes de la supervivencia en estos pacientes.

El impacto sobre el pronóstico de la retirada del catéter se mantiene en los pacientes con candidemia primaria, incluyendo en este grupo candidemias de foco desconocido y de foco CVC. Sin embargo, en el análisis de los episodios de candidemia secundaria, no relacionada con la presencia de catéter venoso, el momento de retirar el catéter no influye en el resultado.

Para ambos grupos, el inicio precoz de la terapia antifúngica adecuada se asoció significativamente con una mayor supervivencia hospitalaria. La gravedad de la enfermedad el día de la candidemia presenta un intenso efecto sobre la supervivencia.

### **LA RETIRADA PRECOZ DEL CVC:**

Respecto a la retirada del CVC, las actuales guías de práctica clínica recomiendan que el tratamiento inicial de la candidemia debe incluir la retirada de todos los catéteres venosos centrales, incluso en pacientes neutropénicos en los que llevar a cabo esta estrategia puede ser problemático (52, 187). Esta recomendación es compleja en determinados pacientes como aquellos ingresados en UCI, ya que el cambio del CVC no está exento de riesgos. El clínico puede mostrarse más cauto a la hora de rotar un CVC en pacientes muy inestables o con extrema gravedad, dada la repercusión que tendrían sobre estos pacientes las posibles complicaciones de la canalización de una nueva vía venosa en tales circunstancias, si bien en estos pacientes es especialmente importante el control del foco de infección, motivo por el que la retirada del CVC con sospecha de infección adquiere gran relevancia. No ha habido ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con candidemia, realizados específicamente para abordar los efectos de la retirada del catéter, además este diseño podría ser considerado no ético. Por otra parte, no hay datos concluyentes obtenidos de los ensayos aleatorizados que evalúan nuevos fármacos antifúngicos para apoyar esta recomendación (188-190). Esta recomendación se basa en estudios observacionales, con resultados contradictorios.

Varios estudios no han conseguido poner de manifiesto el papel beneficioso de la retirada precoz del CVC sobre la supervivencia de pacientes con candidemia. Una revisión sistemática de la literatura publicada por Nucci *et al* que incluyó 14 estudios no demostró que la retirada del catéter redujera las complicaciones o la mortalidad en pacientes con candidemia, refiriendo que hasta esa fecha, los estudios publicados al respecto sólo respaldaban la retirada el CVC en ciertos grupos de pacientes como los neutropénicos (116).

Posteriormente, en el estudio de vigilancia poblacional de candidemia realizado en Barcelona por Almirante la retirada del catéter dentro de las primeras 48 horas del episodio de candidemia no se presentó como predictor independiente de supervivencia a los 30 días (191).

En la misma línea, en el estudio de Pasqualotto *et al* que analizó el impacto de la retirada del CVC en 93 pacientes candidémicos portadores de CVC, esta maniobra perdió su poder pronóstico significativo en el análisis multivariante, no pudiendo los autores concluir el efecto positivo de la retirada del CVC que obtuvieron en el análisis bivariante (120).

En contraposición a estos, dos manuscritos basados en los resultados de ensayos aleatorizados, que analizaban el tratamiento para la candidiasis invasiva, han evaluado el efecto de la retirada temprana de los catéteres venosos centrales en adultos con candidemia, con resultados positivos.

En el primero realizado por Nucci *et al* en 2010, la retirada precoz del catéter venoso no mejoró el tiempo necesario para la erradicación micológica, pero se asoció con mejor éxito del tratamiento y mayor supervivencia en el análisis univariante. Sin embargo, este beneficio se perdió en el análisis multivariante (118). Curiosamente, en un segundo análisis utilizando los datos agrupados de los ensayos clínicos previos, la retirada del catéter se asoció con un beneficio significativo con respecto a la supervivencia a los 42 días en el análisis multivariante de regresión de 0,57, con una *odds ratio* ajustada por factores de riesgo de mortalidad (intervalo de confianza 95%; 0,41-0,79) (192).

El estudio desarrollado por Liu *et al* en pacientes con cáncer, la retirada del CVC no tunelizado en las 72 horas después de la candidemia fue predictor independiente de supervivencia a los 30 días (115). Este estudio reporta una tasa de retirada del CVC como parte del manejo de la candidemia del 80%.

Y también en la misma línea, otro estudio de revisión de varios ensayos clínicos, Andes *et al* concluyeron que la retirada del CVC y el tratamiento con una equinocandina se asociaron con menor mortalidad, si bien este análisis no establece el intervalo de tiempo para la retirada del CVC ni para el comienzo del tratamiento antifúngico (114).

Estos estudios han incluido diferentes grupos poblacionales y las variables que se han tenido en cuenta difieren notablemente entre ellos. Estos factores pueden explicar las diferentes conclusiones entre estudios. Además, la precocidad en el inicio de la terapia antifúngica adecuada, un factor determinante de la supervivencia, no se evaluó en ninguno de ellos.

Otros estudios también han encontrado resultados positivos de la retirada del CVC, aunque con limitaciones por la ausencia de datos acerca de la precocidad en la retirada o la asociación a un tratamiento adecuado. Así, en el conocido estudio de Almirante *y col*, la retirada del catéter (OR 0,4; IC 95% 0,2-0,7,  $p < 0,01$ ), además de haber recibido al menos cinco días de tratamiento antifúngico adecuado (OR 0,2; IC 95% 0,1-0,3,  $p < 0,01$ ), se asoció de forma independiente con un menor riesgo de muerte (7). Sin embargo, el momento de iniciar estas dos intervenciones terapéuticas no se contemplaba en el estudio.

En el estudio retrospectivo realizado por Labelle *et al*, el análisis de los factores asociados con la mortalidad relacionados con el tratamiento, identificó la dosificación inadecuada fluconazol y la retirada del catéter venoso central más allá de 24 horas tras la identificación de las especies de *Candida* en los hemocultivos como predictores independientes de mortalidad, pero no describen la precocidad en el inicio del tratamiento antifúngico (111).

En esta misma línea, en un programa de vigilancia de candidemias en Japón de un año de duración que incluyó 326 episodios, la retirada del catéter venoso central y el uso de la terapia adecuada se presentaron como factores independientes asociados significativamente con la supervivencia a 30 días (193). Sin embargo, el tiempo de inicio de la administración del antifúngico o el retraso en la retirada del catéter no estaban contemplados en este análisis.

Y en un estudio nacional en Islandia, la retirada inmediata del catéter venoso y la terapia antifúngica se asociaron significativamente con un mejor resultado en el análisis univariante. En este caso el análisis multivariante identificó sólo la retirada de la vía venosa central dentro de las 48 horas del diagnóstico como factor protector de la mortalidad a los 30 días (194).

### **EL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO PRECOZ Y ADECUADO:**

Hay estudios que analizan el tratamiento antifúngico empírico apropiado, algunos en términos de precocidad, mientras otros abordan aspectos relacionados con la adecuación de dosis y sensibilidades según la cepa responsable de la candidemia. Estos estudios exponen, en uno u otro sentido, que el tratamiento antifúngico inadecuado se asocia con un aumento significativo de la mortalidad, mayor estancia y mayor uso de los recursos (7, 105, 108, 112, 195).

Algunos de esos estudios se centran en el papel de la precocidad fundamentalmente, con diferentes intervalos de tiempo considerados, como el estudio de Morrell *et al* que asocia un retraso mayor de 12 horas en el inicio del tratamiento antifúngico adecuado con un incremento en la mortalidad hospitalaria, mientras que el de Hsu *et al* en el que establecen el intervalo temporal de retraso del tratamiento asociado a peor pronóstico en tres días. En otras ocasiones, como en el estudio realizado por Garey *et al*, hacen referencia a un exceso de mortalidad relacionado con el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico en “días”, transmitiendo los autores la idea de mayor mortalidad con el transcurrir de los días desde el hemocultivo positivo sin recibir tratamiento antifúngico. En este estudio también refieren el papel decisivo de la dosificación correcta y adecuación por sensibilidades. En otros casos como en el análisis de Parkins *et al* únicamente reportan impacto negativo sobre el pronóstico en relación a la dosificación antifúngica correcta y adecuación por sensibilidades, sin establecer relación de temporalidad del inicio de la terapia.

Otros estudios intentan aunar ambos conceptos en sus análisis sobre el impacto del tratamiento sobre la mortalidad, como el de Zilberberg *et al en el que* hacen referencia tanto a un retraso mayor de 24 horas en su administración como a una mala dosificación como factores independientes de mal pronóstico (186), y el de Bassetti *et al* en el que la terapia inadecuada asociada con mal pronóstico la definen como aquella con probable falta de susceptibilidad antes de conocer el antifungigrama o si se retrasa el inicio más de 72 horas (195).

En sentido opuesto a estos, hay estudios que concluyen que el momento de iniciar el tratamiento antifúngico adecuado no influye en la tasa de supervivencia (100, 106, 107). Así, en el estudio de Kludze-Forson *et al* no encuentran relación con la mortalidad respecto a la precocidad en el inicio de la terapia antifúngica adecuada según el patrón de sensibilidades, si bien en este estudio no investigan el papel de los tratamientos inadecuados por mala dosificación o por falta de susceptibilidad (106).

De forma similar, en el estudio de Marriott *et al* reportan ausencia de impacto del tratamiento antifúngico en términos de precocidad, pero hay que destacar que en este estudio refieren un exceso de mortalidad en aquellos pacientes con candidemia que no recibieron tratamiento antifúngico (100).

Diferentes factores pueden explicar estas discrepancias entre estudios. Aparte de las diferencias metodológicas que podemos encontrar, hay que señalar que la tasa de mortalidad fue superior al 55% en los estudios que no encuentran impacto en la mortalidad de la administración precoz del antifúngico. Entre los pacientes más gravemente enfermos, lo más probable es que cualquier relación entre el inicio de antifúngicos y el resultado pueda ser enmascarada por la gravedad de la condición subyacente del paciente.

Es importante destacar que estos estudios no evaluaron el impacto de la retirada precoz del catéter, introduciendo así posiblemente otro factor de confusión que puede influir en sus resultados. Es sensato postular que la retirada temprana del acceso venoso favorece la eliminación de infecciones del torrente sanguíneo y reduce la probabilidad de una nueva invasión sanguínea, facilitando la acción de los antifúngicos.

Kollef *et al* publicaron en 2012 un interesante estudio en el que analizaron la importancia del tratamiento antifúngico adecuado y el control del foco en el pronóstico de los pacientes con candidemia en situación de shock séptico (196). Se trata de un análisis retrospectivo de las candidemias ocurridas en un periodo de ocho años en un hospital universitario. Establecieron la adecuación del tratamiento antifúngico en términos de precocidad/retraso administrados antes o después de 24 horas tras el diagnóstico del shock séptico, a la dosis apropiada y por vía intravenosa. El adecuado control del foco se definió como retirada de los CVC existentes y drenaje de abscesos o colecciones que pudieran ser el origen de la candidemia, en las 24 horas siguientes al diagnóstico del shock séptico.

En este estudio se incluyen 224 pacientes con candidemia y shock séptico, de los cuales el 80,4% recibieron tratamiento adecuado (<24h). El control del foco fue no adecuado en 62 pacientes (40,8%), de los cuales fallecieron 61. En el análisis multivariante encuentran que, entre otros factores, el retraso (>24h) en la administración del tratamiento antifúngico (ORa 33,75; IC 95% 9,65-118,04, p=0,005) y el control del foco inadecuado (ORa 77,40; IC 95% 21,52-278,38, p=0,001) son factores independientemente relacionados con una mayor mortalidad hospitalaria.

Los autores observan que la presencia conjunta del retraso en el tratamiento y el control del foco inadecuado presentan similar riesgo de muerte que cualquiera de ellas aisladas, si bien no detallan las intervenciones de control del foco, por lo que no tenemos datos concretos sobre la retirada del CVC. De nuevo no se concretan los resultados de ambas maniobras de forma conjunta como hemos hecho en nuestro análisis, reforzando la trascendencia de nuestro abordaje.



Nuestros resultados revelan que la retirada del catéter no es útil en la candidemia secundaria no relacionada con catéter, en la cual éste no es el origen de la candidemia. Sin embargo, en esta cohorte, el comienzo de la terapia antifúngica adecuada en las primeras 24 horas tras la extracción del hemocultivo positivo para *Candida spp* es un factor protector importante. En un estudio en pacientes con cáncer, el mantenimiento del catéter más de 72 horas después del inicio de la candidemia fue un factor predictor independiente de fracaso del tratamiento, exclusivamente en pacientes con candidemia relacionada con el catéter, aunque la mortalidad no se vio afectada (117).

Estos datos refuerzan y amplían los hallazgos previos sobre el impacto negativo en la supervivencia de la demora en el tratamiento antifúngico adecuado en pacientes con candidemia. Esta intervención reduce la mortalidad en todos los pacientes con candidemia, independientemente del origen de la misma. Así, ponemos de manifiesto la necesidad de nuevas herramientas de diagnóstico para permitir a los médicos un diagnóstico rápido y la identificación del origen de la candidemia para optimizar el manejo, en un intento de reducir la alta tasa de mortalidad de esta infección fúngica.

## **FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN EL AISLAMIENTO DE ESPECIES RESISTENTES A FLUCONAZOL:**

Del mismo modo que hemos expuesto en el apartado anterior la necesidad de actuar de forma precoz en el paciente con candidemia para llevar a cabo de forma conjunta la retirada de los CVC e iniciar el tratamiento antifúngico adecuado, también es necesario identificar los pacientes con elevado riesgo de candidemia por especies resistentes a fluconazol, a fin de que la terapia antifúngica empírica se inicie de forma precoz y adecuada para la especie implicada.

Los resultados de este análisis revelan diferencias epidemiológicas en los factores de riesgo para la candidemia causada por especies de *Candida* no-*albicans*, por organismos potencialmente resistentes a fluconazol (*C. glabrata* y *C. krusei*) y por especies de *Candida* con resistencia microbiológicamente confirmada a fluconazol. El uso previo de fluconazol se presenta como factor de riesgo independiente únicamente en los casos de candidemia por especies de *Candida* con resistencia probada a fluconazol.

El significado clínico y el impacto de la resistencia *in vitro* a fluconazol y su dosificación inadecuada en pacientes con candidemia fue documentado por Clancy *et al* en el estudio que realizaron sobre 32 pacientes en tratamiento con fluconazol, con una tasa de fracaso terapéutico del 53% y 13 episodios de candidemia de brecha, en relación a la dosis inadecuada de fluconazol, condicionado por la CMI para fluconazol de la especie aislada (197).

El estudio de vigilancia epidemiológica realizado en Japón evaluó los factores de predicción de la resistencia a fluconazol en 326 episodios de candidemia (193). En los resultados la tasa de resistencia a fluconazol fue baja (4,6%), si bien en este estudio no se analizó el uso de fluconazol previo y el número de variables que se incluyeron era escaso, de forma que únicamente encontraron significación en relación a la resistencia a fluconazol con la presencia de enfermedad hematológica.

Por otra parte, en un estudio retrospectivo sobre 245 candidemias el régimen empírico con dosis inadecuadamente bajas de fluconazol se asoció con mayor mortalidad hospitalaria en pacientes con candidemia (111).

Nuestros resultados han puesto de manifiesto que la exposición a fluconazol es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de candidemia sólo por especies de *Candida* resistentes a fluconazol. Es biológicamente plausible que la exposición al fluconazol aumente el riesgo de aislamiento de especies de *Candida* resistentes a fluconazol. Como ocurre con el uso generalizado de antibióticos y el desarrollo de patógenos multirresistentes, la presión selectiva ejercida por el uso generalizado de fluconazol puede promover la proliferación de especies de *Candida* resistentes a fluconazol.

A este respecto, en el conocido estudio australiano de Playford *et al* que abarca un periodo de tres años, la exposición reciente a fluconazol se asoció significativamente con especies de *Candida* potencialmente resistentes a fluconazol en pacientes ingresados en UCI (101).

Por el contrario, en dos estudios retrospectivos no encontraron ninguna asociación entre la exposición previa a fluconazol y el desarrollo de candidemia causada por organismos potencialmente resistentes a fluconazol (124, 125). En el primero, Lin *et al* comparan un grupo de 60 episodios de candidemia por *C. glabrata* o *C. krusei* con un grupo de 68 episodios de candidemia por *C. albicans*, más un grupo control de 121 pacientes sin candidemia. Los autores interpretan este hallazgo con cautela y lo condicionan a la naturaleza retrospectiva del estudio y el pequeño tamaño muestral.

El segundo estudio analiza un amplia cohorte de 245 candidemias en pacientes hospitalizados en planta o en UCI. Los autores relacionan la ausencia de relación con la exposición previa a fluconazol por la baja prevalencia de este tratamiento previo a la candidemia (<10%), aunque hay que reseñar que no aportan datos de antifungigrama de las especies aisladas.

Nuestros resultados están acordes con un estudio que analizó 288 episodios de candidemia en pacientes adultos con cáncer, tanto neoplasias hematológicas como de órgano sólido (198). En este estudio realizaron test de susceptibilidad antifúngica, reportando un 27% de las cepas aisladas con CMI en rango de resistencia o SDD a fluconazol y un exceso de riesgo de mortalidad relacionado con estas cepas fluconazol-resistentes. Este estudio demostró que la exposición al fluconazol es un factor de riesgo independiente para candidemia por cepas resistentes a fluconazol.

En un estudio de casos-contróles comparando candidemias por *C. glabrata* fluconazol-resistentes frente a candidemias por *C. glabrata* fluconazol-sensibles y comparados también con un amplio grupo control sin candidemia, el empleo previo de fluconazol fue identificado como un factor de riesgo significativo para el aislamiento de especies de *C. glabrata* resistente a fluconazol (199). En este estudio se consideraron resistentes las cepas de *C. glabrata* con CMI a fluconazol  $\geq 16\mu\text{g/ml}$ , es decir, incluyendo las cepas SDD como hicimos en nuestro estudio.

Respecto a los aislamientos de *C. krusei*, cepa intrínsecamente resistente a fluconazol, Muñoz *et al* identificaron el uso previo de agentes antifúngicos (fluconazol principalmente) como el único factor que predijo de forma independiente el aislamiento de *C. krusei* (200).

En nuestro análisis, las variables de predicción del aislamiento de *C. glabrata* o *C. krusei* en un episodio de candidemia fueron la neutropenia, la enfermedad renal y el trasplante de órgano sólido. Estos hallazgos son consistentes con la epidemiología de la candidemia, mientras que *C. krusei* afecta especialmente a pacientes inmunocomprometidos, *C. glabrata* es frecuente en pacientes de edad avanzada con enfermedades subyacentes. De hecho, en un estudio retrospectivo que analizó los factores relacionados con el aislamiento de *C. glabrata* o *C. krusei* (frente a *C. albicans* como comparador), la insuficiencia renal fue identificada como un factor de riesgo para el desarrollo de candidemia por *C. glabrata* o *C. krusei* (201). En este análisis también encontraron como factor de riesgo para el aislamiento de estas especies el uso de fluconazol profiláctico.

Respecto al trasplante de órganos sólidos, en estudios previos no ha sido reconocido como un factor de riesgo. Sin embargo, en una revisión sistemática en pacientes trasplantados hepáticos que reciben profilaxis antifúngica, se observó disminución de los episodios causados por *C. albicans*, pero con una mayor proporción de infecciones por *C. glabrata* (202).

El empleo de azoles para la profilaxis sigue siendo polémico en la mayoría de las poblaciones de alto riesgo (193, 203, 204). Además, el uso empírico de fluconazol en pacientes febriles con alto riesgo de candidiasis invasiva es una estrategia terapéutica común, aunque un ensayo clínico realizado en 26 UCIs en Estados Unidos, aleatorizado a fluconazol profiláctico o placebo durante dos semanas, no demostró un impacto positivo en el resultado, documentándose candidiasis invasiva en el 5% de los pacientes del grupo de fluconazol y en el 9% de los del grupo placebo (205). Por lo tanto, debemos estar alerta ante el amplio uso de fluconazol, debido a la posible selección de especies de *Candida* no-*albicans* y, en especial, al desarrollo de resistencia a este azol.

En nuestro estudio, la exposición a agentes antibacterianos se relacionó con el aislamiento de *Candida albicans*. Esto está en concordancia con otros estudios, como en el estudio de vigilancia poblacional realizado en Barcelona, en el que el uso de antibióticos previo se relacionó con los episodios causados por *C. albicans* (206). De forma similar, en un estudio retrospectivo de cohortes realizado en Estados Unidos sobre 144 pacientes no neutropénicos, los autores encontraron que aquellos pacientes estaban recibiendo tratamiento con antibióticos al inicio de la candidemia tenían un riesgo cuatro veces mayor de aislamiento de *C. albicans* frente al grupo de *C. no-albicans* (123).

En otras ocasiones, en los estudios para evaluar los factores asociados con candidemia por *C. no-albicans*, los autores no observaron correlación entre la exposición a antibióticos y la infección por determinadas especies de *Candida* (32, 101).

Estas aparentes contradicciones pueden ser reflejo de la complejidad de la epidemiología de la candidemia, que claramente depende de las características de la población de estudio.

La disponibilidad de la susceptibilidad a fluconazol para todos los aislamientos de *Candida* spp es un hecho de gran importancia, y que la falta de esta información ha sido reconocida como una limitación en estudios previos (124, 125, 184).

Estos resultados amplían el conocimiento sobre los factores de riesgo de episodios causados por especies con resistencia microbiológicamente confirmada a fluconazol. La elección del agente antifúngico inicial para el tratamiento empírico de la candidemia es una tarea complicada. Nuestro análisis proporciona orientación muy útil para la elección de la terapia empírica en pacientes con candidemia.

## **CANDIDEMIA DE BRECHA EN ADULTOS:**

Nuestro estudio comprende 33 episodios de CB, en una cohorte de 229 episodios de candidemia en adultos, una incidencia de 14,4%. La mortalidad de la serie fue del 45,5% (15 casos), de los cuales 8 estaban ingresado en UCI, correspondiendo esta cifra al 50% de las CB acontecidas en pacientes ingresados en UCI. La densidad de incidencia de la CB en nuestro centro en la cohorte global osciló entre 0,011-0,030 episodios por 1.000 estancias, en UCI la densidad de incidencia fue mayor, entre 0,30-0,048 episodios por 1.000 estancias en UCI.

Los resultados muestran una elevada gravedad clínica de este grupo y altas tasas de pacientes en shock séptico. Además observamos ciertas peculiaridades de estos pacientes, con mayor prevalencia de neutropenia, trasplante de médula ósea y pacientes con neoplasias hematológicas en la cohorte de CB, en comparación con la cohorte global.

El **origen de la CB** se perfila con diferentes características para pacientes con CB ingresados en planta de hospitalización o en UCI. Así, en el primer grupo los pacientes presentan alta frecuencia de CVC no tunelizado y el foco más frecuente es el CVC, mientras que en el segundo grupo destaca el foco quirúrgico abdominal y el antecedente de cirugía mayor previa.

La alta incidencia de CB en pacientes con CVC no tunelizado y con cirugía abdominal previa evidencia bien las principales teorías acerca de la patogénesis de la candidemia. En el primer escenario, el origen exógeno de la candidemia queda justificado con la presencia del CVC, mientras que la segunda situación refuerza la teoría endógena, con la participación fundamental del aparato digestivo, reservorio generador o facilitador de la candidemia, alterado como consecuencia de la agresión quirúrgica.

La **distribución de las especies en los episodios de CB** evidencia un aumento de aislamientos de *C. no-albicans* (78,8%), con una elevada tasa de *Candida* resistentes a azoles (39,4%) (*C. glabrata* y *C. krusei*).

La prevalencia elevada de *C. krusei* y *C. glabrata* está en relación con las características del grupo de estudio, ya que *C. krusei* es distintiva de pacientes hematológicos y *C. glabrata* es común en pacientes con importantes enfermedades subyacentes y extrema gravedad clínica. El elevado número de aislamientos de *C. parapsilosis* se puede relacionar con los numerosos episodios debidos a foco CVC.

Una importante serie de pacientes con CB se presenta en el estudio clásico de Uzun *et al*, con un período de seguimiento de 5 años, en los que reclutó 479 candidemias en pacientes neoplásicos, con 49 episodios de CB (207). Al igual que en nuestro estudio, destaca que estos pacientes presentaron una significativa mayor incidencia de neoplasias hematológicas y trasplante de médula ósea. También tuvieron mayores puntuaciones de gravedad en el día de la candidemia en comparación con el grupo de no-CB. Otros dos estudios con 29 y 30 episodios de CB, respectivamente, también refieren una mayor frecuencia de neoplasias y neutropenia en pacientes con CB (145, 208).

Respecto a la distribución de especies, este estudio de Uzun *et al* mostró una mayor incidencia de *C. glabrata* (24,5%) y *C. krusei* (14,3%) en pacientes con CB, con una tendencia hacia la significación estadística en relación con el tratamiento previo con fluconazol ( $p=0,7$ ), en comparación con los episodios de CB en los que el tratamiento previo fue con anfotericina B (40% vs 16% para *C. glabrata* y 27% vs 7% para *C. krusei*) (207).

En esta línea, en el estudio desarrollado por Kontoyiannis *et al* (145), la distribución de especies en el grupo de pacientes neoplásicos con CB muestra una mayor proporción de aislamientos de especies de *Candida* potencialmente resistentes a fluconazol, donde el 43% fueron *C. glabrata* y el 27% *C. krusei*. Mientras, el grupo de no-CB mostró una distribución similar a la usualmente reportada, con predominio de especies de *Candida* susceptibles a azoles. No hay datos reportados sobre el tratamiento del episodio de CB.



Los datos no son concluyentes con respecto a la relación de la CB con la selección de especies de *Candida* resistentes a azoles, y si esto podría estar relacionado con la dosis diaria del antifúngico o con la dosis acumulada. Un interesante estudio analizando *in vitro* la susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* spp en los episodios de CB, investigó la correlación con la dosis diaria de fluconazol y la dosis acumulada (209). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el aislamiento de especies de *Candida* susceptibles a fluconazol y, tanto la dosis acumulada (57% frente al 0%,  $p=0,04$ ) como la dosis diaria (89% vs 26%,  $p=0,02$ ). No hubo relación significativa con la duración de la terapia antifúngica antes de la CB.

En nuestro análisis, la **terapia antifúngica** que los pacientes que estaban recibiendo cuando se produjo el episodio de CB estuvo dominada por el uso de fluconazol (64%), seguido por caspofungina (56%), sin encontrar ningún caso de tratamiento con anfotericina B ni voriconazol. La mediana de días de duración del tratamiento antifúngico previo a la CB fue de 7,5 días (2-12) y la dosis acumulada de fluconazol fue de 2400 mg.

De forma similar a lo observado en nuestro estudio, en la serie de Kontoyiannis *et al* el 68% de los episodios de CB se produjo durante el tratamiento con azoles y el 18% durante el tratamiento con anfotericina B, con una mediana de duración de la terapia antifúngica antes de la CB de 16 días (145).

Una pequeña serie de casos de cinco pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas analiza la evolución de la candidemia por *C. glabrata* tras profilaxis con voriconazol (duración media 50 días), con uso previo de fluconazol durante largo periodo de tiempo (duración media de 67 días). Los aislamientos presentaron una alta sensibilidad a fluconazol (132).

En dos series retrospectivas de pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas que recibieron profilaxis con itraconazol y tratamiento empírico con fluconazol durante la neutropenia, el desarrollo de episodios de CB fue debido a especies resistentes a azoles, con resistencia cruzada a voriconazol. (141, 144).

Encontramos que el **tratamiento antifúngico** elegido para tratar los episodios de CB en nuestro estudio fueron principalmente caspofungina y fluconazol, con escasa participación de anfotericina B y voriconazol y sin documentar tratamientos combinados. Se retiró el CVC en el 40% de los episodios de CB.

A diferencia de lo observado en nuestro análisis, en los estudios más antiguos el tratamiento se basó fundamentalmente en anfotericina B en monoterapia a dosis altas (132), combinada con fluconazol (207) o en terapia secuencial seguida de caspofungina. En el estudio de Alexander *et al* recogen que, además del tratamiento con anfotericina, se retiró el CVC en todos los casos de CB como parte del tratamiento. En la serie analizada por Boktour *et al* el tratamiento de elección fue anfotericina B o fluconazol, o una combinación de ambos (141). Los estudios publicados años más tarde, tras la generalización del empleo de equinocandinas reportan episodios de CB tras exposición a estas, que condicionan tratamientos con combinaciones de anfotericina B más fluocitosina o terapias secuenciales con anfotericina B seguidas de voriconazol (134, 137, 139).

En este línea y en contraposición a nuestros datos, un análisis de una serie retrospectiva de episodios de CB expone una gran variedad de opciones terapéuticas en estos pacientes, generalmente empleando un antifúngico diferente al que estaba recibiendo al desarrollar la CB, o manteniendo el previo y asociando otro de diferente familia. El tratamiento se basó principalmente en equinocandinas, bien en monoterapia, en combinación o en tratamientos secuenciales, con menor participación de fluconazol (210).

En el reciente estudio de Cuervo *et al*, fluconazol fue el antifúngico más empleado previo a la CB y para el tratamiento (49%), seguido por las equinocandinas (32%), de forma similar a nuestro análisis (174). La retirada del CVC se produjo en el 58% de los episodios.

El análisis de los **factores de riesgo para CB** demuestra una clara relación de estos episodios con un estado de gran inmunocompromiso de estos pacientes (pacientes neutropénicos, neoplásicos y trasplantados), y además importante presencia de factores exógenos que perpetúan la interrupción del barreras de defensa (canalización de CVC, cirugía abdominal previa) y favorecen la entrada de microorganismos en el torrente sanguíneo (presencia de CVC).

Los principales estudios sobre CB aportan datos concordantes con nuestros hallazgos sobre los factores de riesgo relacionados con esta entidad (132, 145, 207, 208). Así en el estudio de Uzun *et al* el análisis de los factores de riesgo mostró significación estadística entre los episodios de CB y la neutropenia profunda (recuento de neutrófilos  $<50$  células/mm<sup>3</sup>), el tratamiento con corticoides, el empleo de antibióticos y la admisión en UCI, sin definir el papel del CVC.

En el estudio ya referido de Nucci *et al*, los episodios de CB se asociaron significativamente con una exposición intensa con antibióticos, corticoides y tratamiento de la neutropenia profunda (neutrófilos  $<100$  células/mm<sup>3</sup>) (144).

Igualmente, los resultados del estudio de Kontoyiannis *et al* muestran una proporción mayor de pacientes con neoplasias hematológicas, mayor incidencia de neutropenia y un mayor uso de corticoides (145).

Los estudios realizados por Blumberg *et al* y Reboli *et al* presentan 11 episodios de candidemia en pacientes neutropénicos en tratamiento con anfotericina B después de la quimioterapia, de los cuales cinco desarrollaron CB. La única diferencia era una neutropenia mayor y más profunda entre los pacientes con CB (131). Y en el estudio de Nucci *et al* el recuento absoluto de neutrófilos fue el único factor asociado con el episodio de CB. En el estudio de Cuervo *et al* los factores asociados con CB fueron el trasplante tanto de progenitores hematopoyéticos como de órgano sólido (174).

Estos datos se correlacionan bien con la mayoría de los datos publicados sobre CB, ya que los pacientes neutropénicos o con neoplasias hematológicas es donde se emplea con más frecuencia largos períodos de profilaxis antifúngica, siendo por tanto más factible que desarrollen CB.

El análisis de los **factores pronósticos de mortalidad** en pacientes con CB en nuestro estudio pone de manifiesto una significativa mayor gravedad clínica el día de la candidemia medida por la escala APACHE II en el grupo de pacientes con CB como principal hallazgo, hecho ya reportado en el clásico estudio de Uzun *et al.*

Observamos también una tendencia a presentar menor mortalidad en el grupo de CB de foco CVC, hecho que se puede justificar por el peso sobre la supervivencia de la retirada del CVC como control del foco responsable, acto que encontramos relacionado con mayor supervivencia en este análisis (60% frente a 40%), aunque no alcance la significación estadística.

Hemos encontrado una importante relación de mortalidad en el grupo de pacientes con CB de perfil hematológico, aun sin obtener significación estadística: neutropénicos, trasplantados de médula ósea y portadores de CVC tunelizados. Estos hallazgos son análogos a los reportados en los estudios que hemos presentado a lo largo de este apartado, ya que en ellos se hace referencia a este grupo de pacientes.

Existen pocos estudios que analizan específicamente el impacto de los factores pronósticos de mortalidad en los episodios de CB. El estudio de Uzun *et al* analiza la mortalidad a los 3 meses, obteniendo mayor mortalidad en el grupo de pacientes con CB (75,5% vs 49,5%), si bien en el análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad, la CB no aparece como factor relacionado.

En el reciente estudio de Cuervo *et al* no encontraron factores relacionados específicamente con el pronóstico en el grupo de pacientes con CB frente a aquellos con candidemia no de brecha (174).

***CONCLUSIONES:***

1. La densidad de incidencia de candidemia en adultos durante el periodo entre Enero de 2003 y Junio de 2009 fue de 0,10-0,16 episodios por 1.000 estancias, y de 0,48-1,05 episodios por 1.000 estancias en UCI.
2. *C. albicans* fue la especie predominante, responsable del 45% de los aislamientos. El grupo de *C. no-albicans* representó el 55% de los aislamientos: *C. parapsilosis* 17,5%, *C. tropicalis* 17%, *C. glabrata* 12% y *C. krusei* 6%.
3. La prevalencia de resistencia a fluconazol en nuestra serie fue del 13%, 5% para *C. tropicalis* y 50% para *C. glabrata*, no encontrando resistencia a fluconazol en las otras especies. No se documentaron resistencias a equinocandinas ni anfotericina B. Estos datos tienen gran repercusión en la terapéutica, ya que según el patrón de susceptibilidades pueden ser necesarias modificaciones en la dosificación del antifúngico, o cambiarlo por otro de diferente familia terapéutica.
4. Todos los pacientes con candidemia deben recibir tratamiento intravenoso adecuado y de forma precoz, independientemente del foco responsable de la candidemia. En pacientes con candidemia primarias (incluyendo foco CVC), la retirada del catéter venoso dentro de las 48 horas siguientes al primer hemocultivo positivo mejora el pronóstico de los pacientes y se recomienda en estos pacientes. En pacientes con candidemia secundaria de foco distinto de CVC la retirada del mismo no reduce la mortalidad.
5. El tratamiento con fluconazol previo a la candidemia es un factor de riesgo independiente sólo para candidemia causada por especies resistentes al fluconazol. Este hecho debe ser tenido en consideración para la selección de la terapia antifúngica empírica en pacientes con candidemia.
6. La densidad de incidencia de candidemia de brecha (CB) en adultos en nuestro centro durante el periodo de estudio ha estado entre 0,011-0,030 episodios por 1.000 estancias. La distribución de especies responsables de la CB muestra predominancia de las especies resistentes a azoles. Esto debe alertar al clínico sobre el tratamiento a elegir en pacientes con candidemia que estaban recibiendo azoles previamente.

**ANEXOS:**

**ANEXO 1: Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).**

<b>CANDIDEMIAS EN H. V. ROCÍO</b>	<b>N.ORDEN:</b>
<b>I. EVALUACIÓN INICIAL:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• N° Hª Clínica _____ Iniciales: _____</li> <li>• Edad: _____ Sexo: _____</li> <li>• Fecha ingreso en el hospital: ___/___/___</li> <li>• Fecha ingreso en el UCI (si procede): ___/___/___</li> <li>• Servicio donde presenta la candidemia: _____</li> <li>• Motivo de ingreso hospitalario: _____</li> </ul>	
<b>Datos microbiológicos:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecha primer hemocultivo positivo para <i>Candida</i>: ___/___/___</li> <li>• Especie: _____ Sensibilidad a antifúngicos (adjuntar)</li> <li>• Hemocultivo polimicrobiano No / Sí: (describir): _____</li> </ul>	
<b>Origen de la candidemia:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foco desconocido: SI / NO</li> <li>• Foco: CVC/ Abdomen/ Urológico/ NeuroC/ Quemados/ Otros</li> </ul>	
<b>Factores predisponentes</b> (presentes en el momento de la candidemia o desde el ingreso en Hospital hasta candidemia)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus: SI / NO</li> <li>• Cirrosis: SI/ NO</li> <li>• Neutropenia (&lt;500 PMN): SI / NO.</li> <li>• Cáncer: SI / NO</li> <li>• Infección por el VIH: SI / NO</li> <li>• Adicción activa a drogas vía parenteral: SI / NO</li> <li>• Traumatismo grave con ingreso en UCI: SI / NO</li> <li>• Trasplante de órgano sólido: SI / NO</li> <li>• Trasplante de médula ósea: SI / NO</li> <li>• Insuficiencia renal (creatinina &gt;2 mg/dl): SI / NO FRA/ ERCT</li> <li>• Hemodiálisis: SI / NO Hemofiltración: SI / NO</li> <li>• Cirugía: SI / NO</li> <li>• CVC no tunelizado: SI / NO CVC tunelizado: SI / NO</li> <li>• Nutrición parenteral: SI / NO</li> <li>• Tratamiento antimicrobiano: SI / NO</li> <li>• Tratamiento antifúngico: SI / NO.</li> <li style="padding-left: 40px;">Nombre y dosis: _____</li> <li>• Tratamiento con azoles: SI / NO</li> <li style="padding-left: 40px;">Fecha inicio ___/___/___ Fecha fin ___/___/___</li> <li style="padding-left: 40px;">Dosis total antes de candidemia: _____ mg</li> <li>• Tratamiento con esteroides: SI / NO</li> <li>• Estancia en UCI: SI / NO Fecha ingreso: ___/___/___ Días: _____</li> </ul>	
<b>Manifestaciones clínicas:</b> (el día de la candidemia):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis Sepsis grave Shock séptico</li> <li>• APACHE II:</li> </ul>	
1	



**II. SEGUIMIENTO** (a cumplimentar durante el tratamiento de la candidemia)

**Microbiológico:**

- 2º Hemocultivo: Positivo/ Negativo/ No realizado.  
Fecha realización: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- 3er Hemocultivo: Positivo/ Negativo/ No realizado.  
Fecha realización: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- 4º Hemocultivo: Positivo/ Negativo/ No realizado.  
Fecha realización: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Tratamiento antifúngico:**

- Primer tratamiento antifúngico:  
Fármaco: \_\_\_\_\_  
Dosis: \_\_\_\_\_  
Fecha inicio y fin: \_\_\_\_\_  
Duración en días: \_\_\_\_\_  
  
- Respuesta clínica (completa, parcial, estabilización o progresión): \_\_\_\_\_  
- Respuesta microbiológica (erradicación comprobada o presumida, persistencia, recaída): \_\_\_\_\_  
- Efectos adversos (describir): \_\_\_\_\_  
- Discontinuación (por intolerancia, fracaso, por resistencia in vitro): \_\_\_\_\_
- Segundo tratamiento antifúngico:  
Fármaco: \_\_\_\_\_  
Dosis: \_\_\_\_\_  
Fecha inicio y fin: \_\_\_\_\_  
Duración en días: \_\_\_\_\_  
  
- Respuesta clínica (completa, parcial, estabilización o progresión): \_\_\_\_\_  
- Respuesta microbiológica (erradicación comprobada o presumida, persistencia, recaída): \_\_\_\_\_  
- Efectos adversos (describir): \_\_\_\_\_  
- Discontinuación (por intolerancia, por fracaso, por resistencia in vitro): \_\_\_\_\_

**Tratamiento del foco de origen de la candidemia:**

- Retirada del catéter venoso: SI/ NO  
Fecha retirada: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Retirada precoz (<48h): SI/ NO

**III. EVOLUCIÓN FINAL A LOS 3 MESES DE LA CANDIDEMIA:**

- Fecha alta:  
UCI (si procede): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Alta hospitalaria: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Exitus: NO/ SI Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
UCI/ Hospital

# BIBLIOGRAFÍA:

### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Chaffin WL, Lopez-Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, Martinez JP. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62(1):130-80.
2. Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(2):211-24.
3. Garcia-Vidal C, Carratala J. [Pathogenesis of invasive fungal infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(3):151-8.
4. Abbas J, Bodey GP, Hanna HA, Mardani M, Girgawy E, Abi-Said D, et al. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. *Arch Intern Med.* 2000;160(17):2659-64.
5. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):1959-67.
6. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):311-20.
7. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1829-35.
8. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(10):978-80.
9. 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(4):1519-27.
10. Klingspor L, Tornqvist E, Johansson A, Petrini B, Forsum U, Hedin G. A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(1):52-5.
11. Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(8):985-90.
12. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker T, Gaustad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):1977-81.
13. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol.* 2002;40(9):3489-92.
14. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Schonheyder HC, Knudsen JD, Jensen IM, et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(5):487-94.
15. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One.* 2011;6(9):e24198.

16. Bournoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34(2):292-9.
17. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):4200-6.
18. Fortun J, Martin-Davila P, Gomez-Garcia de la Pedrosa E, Pintado V, Cobo J, Fresco G, et al. Emerging trends in candidemia: A higher incidence but a similar outcome. *J Infect.* 2012.
19. Rodriguez-Hernandez MJ, Ruiz-Perez de Pipaon M, Marquez-Solero M, Martin-Rico P, Caston-Osorio JJ, Guerrero-Sanchez FM, et al. [Candidemias: multicentre analysis in 16 hospitals in Andalusia (Spain)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):328-33.
20. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48(12):1695-703.
21. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(1):65-9.
22. Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(11):767-74.
23. Marco F, Danes C, Almela M, Jurado A, Mensa J, de la Bellacasa JP, et al. Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;46(4):259-64.
24. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274(8):639-44.
25. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol.* 2011;49(1):396-9.
26. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2001;39(9):3254-9.
27. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
28. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):561-6.
29. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Marriott D, Playford EG, Ellis D, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(10):1508-16.

30. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
31. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21.
32. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008;106(2):523-9, table of contents.
33. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Kiriakidou KG, Siampili EP, Samonis G, Falagas ME. Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(3):289-92.
34. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-8.
35. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Lopez J, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect*. 2011;77(2):157-61.
36. Peman J, Canton E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):23-30.
37. Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, 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(5):1681-5.
38. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994;220(6):751-8.
39. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Pitart C, et al. *Candida* spp. bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(3):562-8.
40. Peman J, Canton E, Orero A, Viudes A, Frasset J, Gobernado M. [Epidemiology of candidemia in Spain - Multicenter study]. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19(1):30-5.
41. Bertagnolio S, de Gaetano Donati K, Tacconelli E, Scoppettuolo G, Posteraro B, Fadda G, et al. Hospital-acquired candidemia in HIV-infected patients. Incidence, risk factors and predictors of outcome. *J Chemother*. 2004;16(2):172-8.
42. Saballs-Radresa P, Torres-Rodriguez JM, Salvado M, Sales P, Gimeno-Bayon JL, Knobel H, et al. [Candidemia in AIDS. A retrospective study of nine cases]. *Rev Iberoam Micol*. 2000;17(1):2-5.
43. Ballard J, Edelman L, Saffle J, Sheridan R, Kagan R, Bracco D, et al. Positive fungal cultures in burn patients: a multicenter review. *J Burn Care Res*. 2008;29(1):213-21.
44. Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Systemic *Candida* infection in burn patients: a case-control study of management patterns and outcomes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2002;3(4):367-74.

45. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns*. 2011;37(2):181-95.
46. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. 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*. 2004;23(4):317-22.
47. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):685-702.
48. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis*. 2011;15(11):e759-63.
49. Stratman RC, Martin CA, Rapp RP, Berger R, Magnuson B. Candidemia incidence in recipients of parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(3):282-9.
50. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1154-9.
51. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:19-37.
52. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-35.
53. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Munoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, et al. [Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):345-61.
54. McGrath D, Swanson R, Weems S, Mack D, Barbour SD. Analysis of a measles outbreak in Kent County, Michigan in 1990. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(5):385-9.
55. Pfaller MA, Hazen KC, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Comparison of results of fluconazole disk diffusion testing for *Candida* species with results from a central reference laboratory in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3607-12.
56. Milici ME, Maida CM, Spreghini E, Ravazzolo B, Oliveri S, Scalise G, et al. Comparison between disk diffusion and microdilution methods for determining susceptibility of clinical fungal isolates to caspofungin. *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3529-33.
57. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):643-58, table of contents.
58. Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, Anstrom KJ, Perfect JR, et al. Comparative evaluation of Etest and sensititre yeastone panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 reference broth microdilution method for testing *Candida* susceptibility to seven antifungal agents. *J Clin Microbiol*. 2007;45(3):698-706.
59. Claudino AL, Peixoto RF, Jr., Melhem MS, Szeszs MW, Lyon JP, Chavasco JK, et al. Correlation between CLSI, EUCAST and Etest methodologies for amphotericin B and fluconazole antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. clinical isolates. *Pharmazie*. 2008;63(4):286-9.

60. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Jones RN. Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. *J Clin Microbiol.* 2004;42(10):4577-80.
61. Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghannoum MA, Holliday NM, Killian SB, et al. Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel for antifungal susceptibility testing of the echinocandins anidulafungin, caspofungin, and micafungin. *J Clin Microbiol.* 2008;46(7):2155-9.
62. Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Messer SA, Knapp CC, Holliday N, Killian SB. Multicenter comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with the NCCLS M27-A2 reference method for testing new antifungal agents against clinical isolates of *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2004;42(2):718-21.
63. Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghannoum MA, Holliday NM, Killian SB, et al. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of the echinocandins against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(4):365-8.
64. Johnson EM. Issues in antifungal susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61 Suppl 1:i13-8.
65. Holt SL, Drew RH. Echinocandins: addressing outstanding questions surrounding treatment of invasive fungal infections. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2011;68(13):1207-20.
66. Forrest G. Role of antifungal susceptibility testing in patient management. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(6):538-43.
67. Florez C, Martín-Mazuelos E, Ruiz M, Cisneros JM, Herrero M, Garcia MV, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* spp.: results from a multicenter active surveillance program in Andalusia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(9):518-22.
68. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonca D, Goncalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(5):365-74.
69. Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. *Mycoses.* 2003;46(9-10):390-6.
70. 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(5):1782-7.
71. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard. NCCLS, document M27-A2. West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA2002.
72. Odds FC, Motyl M, Andrade R, Bille J, Canton E, Cuenca-Estrella M, et al. Interlaboratory comparison of results of susceptibility testing with caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3475-82.
73. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Further standardization of broth microdilution methodology for in vitro susceptibility testing of caspofungin against *Candida* species by use of an international collection of more than 3,000 clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2004;42(7):3117-9.
74. Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Alexander BD, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against

caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2008;46(8):2620-9.

75. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard, document M27-A3. . West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA2008.

76. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, Arendrup MC, Brown SD, Lockhart SR, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat.* 2011;14(3):164-76.

77. Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Alexander BD, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;70(3):330-43.

78. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat.* 2010;13(6):180-95.

79. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for posaconazole and voriconazole and *Candida* spp. as determined by 24-hour CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol.* 2011;49(2):630-7.

80. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2010;48(1):52-6.

81. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, Fothergill A, Pfaller MA, Rinaldi M, et al. Comparison of visual 24-hour and spectrophotometric 48-hour MICs to CLSI reference microdilution MICs of fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole for *Candida* spp.: a collaborative study. *J Clin Microbiol.* 2005;43(9):4535-40.

82. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pfaller MA, Diekema DJ, Alexander BD, Andes D, et al. Rationale for reading fluconazole MICs at 24 hours rather than 48 hours when testing *Candida* spp. by the CLSI M27-A2 standard method. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):4175-7.

83. Pfaller MA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. Validation of 24-hour fluconazole MIC readings versus the CLSI 48-hour broth microdilution reference method: results from a global *Candida* antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2008;46(11):3585-90.

84. EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(4):398-405.

85. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, Pfaller MA, Rinaldi M, Rodriguez-Tudela JL, et al. International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):3884-9.

86. Rodriguez-Tudela JL, Donnelly JP, Pfaller MA, Chryssantou E, Warn P, Denning DW, et al. Statistical analyses of correlation between fluconazole MICs for *Candida* spp. assessed by standard methods set forth by the European Committee on



Antimicrobial Susceptibility Testing (E.Dis. 7.1) and CLSI (M27-A2). *J Clin Microbiol.* 2007;45(1):109-11.

87. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-63.

88. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med.* 2002;113(6):480-5.

89. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(6):540-7.

90. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(4):323-30.

91. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis.* 1998;27(4):781-8.

92. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(7):419-25.

93. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1172-7.

94. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis.* 1995;20(6):1531-4.

95. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2642-5.

96. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1232-9.

97. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17.

98. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, et al. Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med.* 1998;26(6):1020-4.

99. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34(3):857-63.

100. Marriott DJ, Playford EG, Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Ellis D, et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care.* 2009;13(4):R115.

101. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2034-9.

102. Alonso-Valle H, Acha O, Garcia-Palomo JD, Farinas-Alvarez C, Fernandez-Mazarrasa C, Farinas MC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(4):254-7.

103. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(6):425-33.

104. Gomez J, Banos V, Simarro E, Ruiz J, Requena L, Perez J, et al. [Nosocomial fungemias in a general hospital. Epidemiology and prognostic factors. Prospective study 1993-1998]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(7):304-7.
105. 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(9):3640-5.
106. Kludze-Forson M, Eschenauer GA, Kubin CJ, Della-Latta P, Lam SW. The impact of delaying the initiation of appropriate antifungal treatment for *Candida* bloodstream infection. *Med Mycol*. 2010;48(2):436-9.
107. Colombo AL, Guimaraes T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(5):570-6.
108. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):613-8.
109. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):707-14.
110. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, Law A, Wong-Beringer A. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(8):1765-70.
111. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med*. 2008;36(11):2967-72.
112. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):25-31.
113. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, 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):1-45.
114. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):1110-22.
115. Liu CY, Huang LJ, Wang WS, Chen TL, Yen CC, Yang MH, et al. Candidemia in cancer patients: impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. *J Infect*. 2009;58(2):154-60.
116. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):591-9.
117. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1119-27.
118. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, 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(3):295-303.
119. Tinhofer I, Anether G, Senfter M, Pfaller K, Bernhard D, Hara M, et al. Stressful death of T-ALL tumor cells after treatment with the anti-tumor agent Tetrocarcin-A. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2002;16(10):1295-7.
120. Pasqualotto AC, Severo LC. The importance of central venous catheter removal in patients with candidaemia: time to rethink our practice? *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(1):2-4.
121. Gomez J, Garcia-Vazquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernandez-Torres A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: prognostic factors and impact of early empiric treatment on outcome (2002-2005). *Med Clin (Barc).* 2010;134(1):1-5.
122. Gonzalez GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2008;46(9):2902-5.
123. Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-*albicans* candidemia in nonneutropenic patients. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):568-73.
124. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4555-60.
125. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1077-83.
126. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang RB, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2005;5:22.
127. Pineda MA, Cuervo H, Fresno M, Soto M, Bonay P. Lack of Galectin-3 Prevents Cardiac Fibrosis and Effective Immune Responses in a Murine Model of *Trypanosoma cruzi* Infection. *J Infect Dis.* 2015;212(7):1160-71.
128. Weems CW, Weems YS, Lee CN, Vincent DL. Adenosine facilitates the response to HCG, PGE1 or PGE2 and inhibits the response to PGF2 alpha by HCG-stimulated ovine luteal cells in vitro. *Prostaglandins.* 1992;43(3):223-37.
129. Cuervo M, Whyte Jt. The Effect of Relationship Characteristics on HIV Risk Behaviors and Prevention Strategies in Young Gay and Bisexual Men. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC.* 2015;26(4):399-410.
130. Fernandez JA, Keane TE, Weems WS, Carson CC. Use of protective plastic sheath for prostatic biopsy. *Urology.* 1992;39(1):88-9.
131. Blumberg EA, Reboli AC. Failure of systemic empirical treatment with amphotericin B to prevent candidemia in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 1996;22(3):462-6.
132. Alexander BD, Schell WA, Miller JL, Long GD, Perfect JR. *Candida glabrata* fungemia in transplant patients receiving voriconazole after fluconazole. *Transplantation.* 2005;80(6):868-71.
133. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Buzina W, Mortensen KL, Reiter N, Lundin C, et al. Breakthrough *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* double infection during

- casposfungin treatment: laboratory characteristics and implication for susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):1185-93.
134. Pelletier R, Alarie I, Lagace R, Walsh TJ. Emergence of disseminated candidiasis caused by *Candida krusei* during treatment with casposfungin: case report and review of literature. *Med Mycol.* 2005;43(6):559-64.
135. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. Amphotericin B and casposfungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):938-44.
136. Thompson GR, 3rd, Wiederhold NP, Vallor AC, Villareal NC, Lewis JS, 2nd, Patterson TF. Development of casposfungin resistance following prolonged therapy for invasive candidiasis secondary to *Candida glabrata* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3783-5.
137. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to casposfungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(7):2522-4.
138. Kahn JN, Garcia-Effron G, Hsu MJ, Park S, Marr KA, Perlin DS. Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(5):1876-8.
139. Garcia-Effron G, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Perlin DS. Casposfungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):4181-3.
140. Kabbara N, Lacroix C, Peffault de Latour R, Socie G, Ghannoum M, Ribaud P. Breakthrough *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii* blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving long-term casposfungin therapy. *Haematologica.* 2008;93(4):639-40.
141. Boktour MR, Kontoyiannis DP, Hanna HA, Hachem RY, Girgawy E, Bodey GP, et al. Multiple-species candidemia in patients with cancer. *Cancer.* 2004;101(8):1860-5.
142. Myoken Y, Kyo T, Fujihara M, Sugata T, Mikami Y. Clinical significance of breakthrough fungemia caused by azole-resistant *Candida tropicalis* in patients with hematologic malignancies. *Haematologica.* 2004;89(3):378-80.
143. Espinel-Ingroff A, Johnson E, Hockey H, Troke P. Activities of voriconazole, itraconazole and amphotericin B in vitro against 590 moulds from 323 patients in the voriconazole Phase III clinical studies. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(3):616-20.
144. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(3):209-11.
145. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Hanna H, Bodey GP, Tarrand J, Raad, II. Breakthrough candidemia in patients with cancer differs from de novo candidemia in host factors and *Candida* species but not intensity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(9):542-5.
146. Cuervo A, Hevia A, Lopez P, Suarez A, Diaz C, Sanchez B, et al. Phenolic compounds from red wine and coffee are associated with specific intestinal microorganisms in allergic subjects. *Food & function.* 2015.
147. Nicholas WC, Cranston PE, Weems WL. Severe hypertension associated with an intrarenal aneurysm. *Southern medical journal.* 1992;85(8):853-6.
148. Weems RA, Firestone AR, Heaven TJ. Preliminary evaluation of an educational outcomes assessment process for dental interpretive radiography. *Journal of dental education.* 1992;56(11):746-50.

149. Jumper C, Weems JJ, Jr., Lettau LA. Typhlitis and HIV. *Ann Intern Med.* 1992;117(8):698.
150. Weems JJ, Jr. Diagnosis of giant cell arteritis by occipital artery biopsy. *Am J Med.* 1992;93(2):231-2.
151. Weems JJ, Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 1992;14(3):756-66.
152. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, Foster MB, Patrick KD, Schmidt WN, et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2002;31(2):154-62.
153. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Huynh H, Hollis RJ, Diekema DJ. In vitro activities of 5-fluorocytosine against 8,803 clinical isolates of *Candida* spp.: global assessment of primary resistance using National Committee for Clinical Laboratory Standards susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(11):3518-21.
154. Pfaller MA, Jones RN. Gatifloxacin phase IV surveillance trial (TeqCES study) utilizing 5000 primary care physician practices: report of pathogens isolated and susceptibility patterns in community-acquired respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(1):77-84.
155. Rex JH, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis.* 2002;35(8):982-9.
156. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2002;40(10):3551-7.
157. Bell JM, Turnidge JD, Pfaller MA, Jones RN. In vitro assessment of gatifloxacin spectrum and potency tested against *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* isolates from the Asia-Western Pacific component of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998-1999). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;43(4):315-8.
158. Kirby JT, Mutnick AH, Jones RN, Biedenbach DJ, Pfaller MA. Geographic variations in garenoxacin (BMS284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;43(4):303-9.
159. Pujol C, Pfaller M, Soll DR. Ca3 fingerprinting of *Candida albicans* bloodstream isolates from the United States, Canada, South America, and Europe reveals a European clade. *J Clin Microbiol.* 2002;40(8):2729-40.
160. MacFaddin. *Media for isolation-cultivation-identification-maintenance of medical bacteria.* Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1985.
161. Roling EE, Klepser ME, Wasson A, Lewis RE, Ernst EJ, Pfaller MA. Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK0991), and anidulafungin (LY 303366) alone and in combination against *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* via time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;43(1):13-7.
162. Barry AL, Pfaller MA, Rennie RP, Fuchs PC, Brown SD. Precision and accuracy of fluconazole susceptibility testing by broth microdilution, Etest, and disk diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1781-4.
163. Pfaller MA, Jones RN, Group MS. Antimicrobial susceptibility of inducible AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme, Europe 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(5):383-8.
164. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic

antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1723-7.

165. Deshpande LM, Fix AM, Pfaller MA, Jones RN, Group SASPP. Emerging elevated mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000): correlations of results from disk diffusion, Etest and reference dilution methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;42(4):283-90.

166. Gordon KA, Pfaller MA, Jones RN, Group SP. BMS284756 (formerly T-3811, a des-fluoroquinolone) potency and spectrum tested against over 10,000 bacterial bloodstream infection isolates from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2000). *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(5):851-5.

167. Yu WL, Pfaller MA, Winokur PL, Jones RN. Cefepime MIC as a predictor of the extended-spectrum beta-lactamase type in *Klebsiella pneumoniae*, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(5):522-4.

168. D A. The Antimicrobial newsletter 1987;4:1-8.

169. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):O245-54.

170. Peman J, Canton E, Quindos G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1181-7.

171. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1164-70.

172. Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, Leon MA, et al. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses.* 2007;50(4):302-10.

173. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol.* 2011;49(1):26-31.

174. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Nucci M, Puchades F, Fernandez-Ruiz M, Obed M, et al. Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies. *Clin Microbiol Infect.* 2015.

175. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O, AmarCand study g. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(7):1061-7.

176. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, Gauzit R, Marsepoil T, Zarka D, et al. Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Crit Care Med.* 2010;38(3):826-30.

177. Weems JJ, Jr., Chamberland ME, Ward J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J Clin Microbiol.* 1987;25(6):1029-32.

178. Weinberger M, Leibovici L, Perez S, Samra Z, Ostfeld I, Levi I, et al. Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with non-*albicans* *Candida* species and predictors of mortality. *J Hosp Infect.* 2005;61(2):146-54.

179. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant G. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 1:11-23.

180. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, Group SP. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):852-6.
181. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, 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(12):5848-59.
182. Cuenca-Estrella M, Rodero L, Garcia-Effron G, Rodriguez-Tudela JL. Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996-1999. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(6):981-7.
183. Ruan SY, Lee LN, Jerng JS, Yu CJ, Hsueh PR. *Candida glabrata* fungaemia in intensive care units. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(2):136-40.
184. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. *J Clin Microbiol.* 2003;41(5):2176-9.
185. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59(4):401-6.
186. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, Labelle A, Micek ST, Kothari S, et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:150.
187. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official american thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):96-128.
188. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369(9572):1519-27.
189. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2020-9.
190. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2472-82.
191. Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, et al. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(8):788-93.
192. Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, Ullmann AJ, Wu C, Buell DN, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(2):223-9.
193. Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S, et al. Clinical factors associated with fluconazole resistance and short-term survival in patients with *Candida* bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(5):380-8.
194. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir 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(2):111-20.

195. Bassetti M, Treccarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(3):325-31.
196. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1739-46.
197. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, Snyderman DR, Nguyen MH. Fluconazole MIC and the fluconazole dose/MIC ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3171-7.
198. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(5):1042-51.
199. Lee I, Fishman NO, Zaoutis TE, Morales KH, Weiner MG, Synnestvedt M, et al. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):379-83.
200. Munoz P, Sanchez-Somolinos M, Alcalá L, Rodríguez-Creixems M, Peláez T, Bouza E. *Candida krusei* fungaemia: antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(2):188-93.
201. Choi HK, Jeong SJ, Lee HS, Chin BS, Choi SH, Han SH, et al. Blood stream infections by *Candida glabrata* and *Candida krusei*: a single-center experience. *The Korean journal of internal medicine*. 2009;24(3):263-9.
202. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(5):850-8.
203. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*. 2002;94(12):3230-46.
204. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1928-35; quiz 36.
205. Schuster MG, Edwards JE, Jr., Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(2):83-90.
206. Rodríguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, et al. Predictors of candidaemia caused by non-*albicans* *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(11):1676-82.
207. Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(12):1713-7.
208. Nucci M, Colombo AL, Spector N, Velasco E, Martins CA, Pulcheri W. Breakthrough candidemia in neutropenic patients. *Clin Infect Dis*. 1997;24(2):275-6.
209. Clancy CJ, Staley B, Nguyen MH. In vitro susceptibility of breakthrough *Candida* bloodstream isolates correlates with daily and cumulative doses of fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(10):3496-8.
210. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad, II, 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(20):4745-52.