



Universidad de Murcia

Departamento de Medicina Interna

CANDIDEMIAS NOSOCOMIALES:

**PATRONES DE CAMBIO CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICOS,
FACTORES PRONÓSTICO
E INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO
PRECOZ EN SU EVOLUCIÓN
Estudio 2002-2005**

CRISTINA ESPINOSA SIERRA

2008

UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Interna

CANDIDEMIAS NOSOCOMIALES:

**PATRONES DE CAMBIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS,
FACTORES PRONÓSTICO
E INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO
PRECOZ EN SU EVOLUCIÓN
Estudio 2002-2005**

TESIS DOCTORAL

CRISTINA ESPINOSA SIERRA

Director:
Prof.Dr. Joaquín Gómez Gómez

Murcia, Julio 2008

A mis padres, por su apoyo incondicional

Agradecimientos:

Al profesor D. Joaquín Gómez Gómez, Catedrático de la Facultad de Medicina de Murcia y jefe de servicio de infecciosas del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, por su sabia dirección e inestimable ayuda en esta tesis doctoral.

Al profesor D. Manuel Canteras Jordana, Catedrático de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Murcia, por su valiosa ayuda científica y humana a lo largo de muchos años y en esta tesis.

Abreviaturas:

ABD: Anfotericina B desoxicolate

ATB: Antibiótico

ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral

C. albicans: *Candida albicans*

CID: Coagulación intravascular diseminada

CIM: Concentración inhibitoria mínima

DM: Diabetes mellitus

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

G.I.: Gastrointestinal

Hb: Hemoglobina

IC: Índice de confianza

IM: Vía intramuscular

IV: Vía intravenosa

M.O.: Médula ósea

NPT: Nutrición parenteral

NS: No significativo

OR: Odds ratio, obtenido mediante regresión logística

P: Valor de p obtenido (significación estadística)

P.C.R.: Proteína C reactiva

PTTA: Tiempo de tromboplastina parcial activado

RR: Riesgo relativo

SNC: Sistema nervioso central

TM: Tumor

T.O.S.: Tumor órgano sólido

TP: Tiempo de protrombina

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

V.O.: Vía oral

V.S.G.: Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

1 - INTRODUCCIÓN	pag	7
1.1. Concepto	pag	8
1.2. Evolución. Historia	pag	9
1.3. Incidencia y mortalidad	pag	11
1.4. Microbiología	pag	14
1.5. Epidemiología	pag	15
1.6. Patogenia	pag	20
1.7. Factores de riesgo	pag	23
1.8. Clínica	pag	27
1.9. Diagnóstico	pag	30
1.10. Tratamiento	pag	35
1.11. Profilaxis	pag	46
1.12. Evolución y pronóstico	pag	49
1.13. Justificación	pag	52
2 - OBJETIVOS	pag	53
3 - PACIENTES Y MÉTODO	pag	55
4 - RESULTADOS	pag	66
5 - DISCUSIÓN	pag	103
6 - CONCLUSION	pag	117
7 - BIBLIOGRAFÍA	pag	119

INTRODUCCIÓN

1

INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO

Llamamos fungemia a la infección de la sangre producida por un hongo. Cuando el hongo aislado en sangre es del género *Candida* hablamos de candidemia, que es el tipo de fungemia más frecuente.

Las candidemias son infecciones nosocomiales graves, rápidamente progresivas, con elevada mortalidad, dificultad en el diagnóstico precoz y refractariedad al tratamiento. Además, estas infecciones conllevan alta morbilidad, prolongación de la estancia hospitalaria y alto coste hospitalario^{1,2,3,4}

Las infecciones fúngicas han adquirido gran importancia a lo largo de las dos últimas décadas, debido al aumento de la edad, la gravedad y la inmunodepresión de los pacientes hospitalizados (UCI, neutropénicos, neoplasias, trasplantes de órgano sólido o de M.O., VIH...), al uso de diferentes métodos invasivos diagnósticos y terapéuticos (catéteres endovasculares, intubación orotraqueal, cirugía, nutrición parenteral...) y de múltiples ciclos de antibióticos de amplio espectro^{1,3-10}

1.2. EVOLUCIÓN. HISTORIA

Las descripciones escritas de unas lesiones orales que tal vez fuesen estomatomicosis se remontan a la época de Hipócrates y Galeno. En 1839, Langenbeck encontró hongos en las lesiones orales de un paciente. En 1841, Berg estableció la causa fúngica de las aftas al inocular “material de las membranas” aftosas en bebés sanos. En 1843, Robin asignó el nombre de *Oidium albicans* al microorganismo. *Candida albicans* ha recibido más de 100 denominaciones sinónimas. Las dos que han persistido son *Monilia albicans*, utilizada por Zoft en 1890, y *C. albicans*, usada por Berkhout en 1923.

En 1861, Zenker describió el primer caso bien documentado de *Candida* de localización en órganos profundos. En 1940 se describió el primer caso de endocarditis candidiásica. El periodo de mayor interés en la historia de las infecciones por *Candida* comenzó en la década de 1940, cuando se introdujo el uso generalizado de los antibióticos. Desde entonces se han producido manifestaciones no documentadas con anterioridad de infecciones por *Candida* y ha aumentado de forma abrupta la incidencia de casi todas las candidiasis. En las últimas décadas *Candida spp.* ha sido el cuarto microorganismo aislado con más frecuencia en los hemocultivos de los pacientes hospitalizados en Estados Unidos¹⁰⁻¹² y explica el 8-15% de todas las sepsis nosocomiales en USA^{4,13}. Hay pruebas de que el aumento de las candidemias puede estar estabilizándose y de una mayor proporción de las especies *no albicans*.

La carga que supone esta enfermedad en términos morbilidad, mortalidad y gastos es considerable¹³.

Múltiples factores han influido en el cambio clínico epidemiológico de las micosis invasivas en pacientes hospitalizados. Por un lado el aumento de pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, transplantados, en tratamiento con inmunosupresores, VIH-SIDA y por otro lado el incremento de métodos diagnósticos y terapéuticos invasivos, quirúrgicos, diferentes modalidades terapéuticas de soporte vital avanzado y el implante de dispositivos protésicos, como catéteres vasculares, siguen siendo factores significativos en la creciente incidencia de las infecciones invasivas por *Candida*^{14,15}.

1.3. INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Las micosis por hongos levaduriformes constituyen las infecciones más importantes causadas por hongos en el ser humano. Los agentes etiológicos de estas micosis son numerosos, destacando *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon spp.* y *Saccharomyces spp.* Su incidencia global se desconoce, pero existen datos que indican que está aumentando en los últimos años. Sin embargo, se han descrito descensos en la incidencia de las micosis sistémicas por hongos levaduriformes en pacientes transplantados, en los que está aumentando la incidencia de micosis por hongos filamentosos.

La incidencia de la candidemia aunque alta todavía, parece haberse estabilizado en los últimos años, incluso en un estudio realizado en un hospital italiano entre 1992 y 2001 parecía haber descendido principalmente en los enfermos críticos quizás debido a la profilaxis de la infección y el mejor manejo de estos pacientes¹⁶.

Así aunque el número de personas con riesgo de desarrollar candidemia continúa incrementándose en los hospitales actuales y la incidencia global de la candidemia va en aumento desde la década de los ochenta, parece que la proporción de candidemia por *Candida albicans* se ha estabilizado o incluso ha disminuido en algunos hospitales en favor de un aumento del grupo de *C. no albicans* como *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*.

La utilización profiláctica o anticipada de antifúngicos es un factor destacado en las variaciones que se están observando en la etiología y epidemiología de las candidiasis invasoras^{17,18}.

Según diversos autores, la incidencia de las candidemias oscila entre 0,2 y 1 / 1000 admisiones anuales entre los años 1995-2001 en diferentes hospitales^{2,9,10,19-21}; 6/1000 ingresos/año²²; 5-10/100.000 ingresos²³.

Según Almirante et al.²⁶ en su estudio entre los años 2002-2003, la incidencia en España (0,73/10.000 pacientes-día) parece ser ligeramente más alta que la de otros países europeos (0,27 en Noruega, 0,35 en Francia, 0,54 en Suiza, 0,75 en Holanda...) pero menor que la de Estados Unidos (1,5/10.000)²⁷. Representan del 5 al 10% de todas las septicemias nosocomiales²³⁻²⁵

La candidiasis invasora es la micosis sistémica por hongos levaduriformes más importante en nuestro país, siendo la quinta causa de septicemia en el estudio EPINE realizado entre los años 1990 y 1999.

El hongo mas frecuentemente aislado en sangre es *Cándida albicans*, seguida de *C. glabrata* ó *C. parapsilosis* según las áreas geográficas, después *C. tropicalis* y los menos frecuentes *C. krusei*, *C. lusitaniae* y *C.guilliermondii*^{2,5,6,7,13,18,19,20,28,35-38}. Como ejemplo, en tres estudios realizados en España, entre 1995-1999 el primero, entre 1997-1999 el segundo y entre 1996-2001 el tercero, los porcentajes de *Candida* aisladas fueron los siguientes respectivamente: *C. albicans*: 44; 46 y 44%, *C. parapsilosis*: 22; 21,9 y 22%, *C. tropicalis*: 5,6;12,8 y 16,1%, *C. glabrata*: 14;10,1 y 11,9% y *C. krusei* en el tercer estudio 6%^{9,13,18}. En el estudio histórico previo a esta tesis el porcentaje que se obtuvo en nuestro Hospital de la Arrixaca de Murcia, entre los años 1993-1998, fue el siguiente: *C. albicans* 67%, *C. parapsilosis* 16,45%, *C. tropicalis* 7,6%, *C. glabrata* 6,33% y *C. krusei* 2,53%¹.

La mortalidad relacionada con la candidemia, se asocian a una alta mortalidad y se estima alrededor del 40% (30-60%)^{2,6,4,13,20,22,23,26,28-30}. Según Phaller et

al⁴. la mortalidad por candidemia se incrementó estadísticamente desde 1980 a 1989, seguido de un gradual descenso hasta alrededor de 1997, desde entonces se ha mantenido más o menos estable. Las razones que se especulan para explicar estos cambios, es por un lado la introducción de nuevos fármacos antifúngicos más efectivos y menos tóxicos y por otro lado el aumento de los enfermos inmunosuprimidos causados por las agresivas terapias hospitalarias⁴.

En cuanto a la mortalidad directamente atribuible a la candidemia³¹⁻³⁴, Viudes et al³¹ en un estudio retrospectivo, observaron una tasa de mortalidad del 50% con una mortalidad atribuible del 33%. En otro estudio también retrospectivo esta fue del 38%³³. Los investigadores consideraron la candidemia como la principal causa de muerte, mortalidad atribuible, cuando el paciente moría con evidencia de infección fúngica clínica histológica y/o microbiológica y no por otra causa identificable. En caso bien documentados estos datos se apoyan en exámenes postmortem. En un estudio prospectivo³² se observó una mortalidad atribuible del 5%, mucho más baja que la presentada en estudios retrospectivos. En general la mortalidad asociada a candidemia es alta, pero en este grupo de enfermos, la mayoría con enfermedad de base grave y mal pronóstico, también lo sería en ausencia de candidemia. De todas maneras la candidemia en un enfermo grave se considera factor independiente asociado con mortalidad³⁴.

1.4. MICROBIOLOGÍA

El género *Candida* está formado por levaduras, esto es, hongos que existen de forma predominante en la variedad unicelular. Se trata de células pequeñas (4-6 micras), de pared delgada, ovoides (blastosporas), que se reproducen por gemación. Crecen bien en los medios convencionales de hemocultivo en aerobiosis y en placas de agar. Además no precisan medios especiales de cultivo para hongos. Existen varios métodos automatizados de hemocultivo que ofrecen una detección más rápida de *Candida*. En el examen microscópico de las muestras clínicas se pueden encontrar formas de levadura, pseudohifas e hifas. El hidróxido de potasio al 10% facilita la identificación de estas dos últimas, al aclarar las células epiteliales y también el examen con microscopio de fluorescencia del frotis teñido con blanco calcofluor. El microorganismo también aparece como grampositivo¹⁴.

Se han aislado microorganismos de *Candida* en el suelo, animales, entornos hospitalarios, objetos inanimados y en alimentos.

Son comensales habituales del ser humano y suelen aparecer en la piel, en todo el aparato digestivo, en el esputo expectorado, en el tracto genital femenino y en la orina de los paciente con sondas de Foley permanentes. Existe una incidencia relativamente alta de portadores cutáneos entre el personal sanitario.

Aunque la gran mayoría de las infecciones por *Candida* son de procedencia endógena, es posible que exista un mecanismo de transmisión interpersonal¹⁴.

1.5. EPIDEMIOLOGÍA

Existen más de 150 especies de *Candida*, de ellas aproximadamente 17 se consideran patógenas habituales para el ser humano. De las 17, sólo 5 producen más del 90% de las infecciones invasivas por *Candida*, estas son:

C. albicans, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Otras menos frecuentes son: *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. dublinensis*, *C. lipolytica*, *C. zeylanoides* y *C. pelliculosa*. *C. dublinensis* es una especie de reciente descripción que antes se incluía dentro de *C. albicans*.

La lista de especies de *Candida* aisladas va creciendo cada año, esto se debe en parte al avance de las técnicas de identificación micológicas en los laboratorios. Sin embargo no podemos olvidar el incremento en los hospitales del número de pacientes inmunodeprimidos que ha aumentado en paralelo al número de especies en principio no patógenas que han emergido como patógenos oportunistas, Pfaller et al.⁴

Aunque *C. albicans*, sigue siendo el hongo más frecuentemente aislado, desde un 37% en América latina (1995-6) hasta un 70% en Noruega (1991-2003)⁴, se está observando en los últimos años una tendencia hacia el aumento del grupo de *C. no albicans* resistentes azoles, como *C. glabrata* y *C. krusei*, en probable relación con el uso profiláctico de fluconazol^{2,5,8,17,13,12,18,21,22,26,29,30,35,39-46}, también se relaciona ya en algunos estudios con el uso previo con los nuevos azoles como el voriconazol^{44,45}.

A pesar de todo, las resistencias globales a los antifúngicos por parte de las *Candidas* recogidas de los hemocultivos siguen siendo infrecuentes^{30,39}.

Globalmente la frecuencia de resistencias a fluconazol oscilan entre 3-13%, en el estudio de candidemias en España, Pemán¹³ se observó una resistencia del 6%. Aunque se describen aumentos de *C. no albicans* con aumento de resistencia principalmente a fluconazol, este antifúngico sigue manteniendo una alta efectividad contra la mayor parte de estas levaduras⁴⁷ y este aumento de las *Candidas no albicans* en relación al uso previo con fluconazol esta todavía en controversia y necesita de más estudios^{3,26,48}

Del grupo de *Candida no albicans* las 4 especies más frecuentes son: *C.glabrata*, segundo hongo más frecuente en USA y Canadá^{19,37,47,49-52} supone en estos países un 20% de las infecciones del flujo sanguíneo en los adultos según la tendencia confirmada por un estudio observacional recientemente anotada por la National Nosocomial Infection Surveillance network^{53,54}. En Europa la proporción de *C. glabrata* se estima alrededor de un 14% (1999)⁴, de difícil tratamiento, con frecuencia resistente a la mayoría de los antifúngicos azoles⁵⁵⁻⁵⁷, últimamente también se han descrito resistencias a anfotericina B^{55,58}. Conlleva mayor mortalidad que *C. albicans*⁵⁵⁻⁵⁶ y ha aumentado en relación con la exposición previa a dosis bajas de fluconazol^{59,*} y a antibacterianos, con la edad avanzada y la enfermedad de base grave de los pacientes y la estancia en UCI^{4,7,11,36,41}.

En contraste con otros países, las *Candidas no albicans* más frecuentes son: *C. parapsilosis*, segundo más frecuente en Europa y América latina^{19,37,49} y *C. tropicalis*. *C. parapsilosis*, es un patógeno exógeno que puede encontrarse en la piel más que en las superficies mucosas y es notoria su capacidad de formar biofilms en los catéteres, su asociación con la nutrición parenteral^{8,19,39,59-62} y su predilección por los neonatos, sobre todo los prematuros y/o de bajo peso al

nacer^{7,36,60,63-65}, otros autores añaden su relación con los enfermos receptores de trasplantes y los que han recibido terapia antifúngica previa, principalmente con fluconazol. La mayoría de los aislamientos de esta levadura son sensibles a fluconazol. Supone un 23% de todas las candidemias, (Almirante Barcelona 2002-2003)⁶⁵ y un 13% en USA (2000)⁴. Las tasas de mortalidad por *C. parapsilosis* son más bajas que las relacionadas a otras *Candidas*^{36,54,65}.

C. tropicalis, la segunda *Candida* en frecuencia en América latina, 24% (1995-6) y supone un 10% de los aislamientos en USA y Europa⁴, es un hongo patógeno que se asocia preferentemente a pacientes con neutropenia y aquellos con enfermedades malignas hematológicas^{11,59}.

Al igual que *C. tropicalis*, *C. krusei* es un patógeno importante en enfermedades de la sangre y también en receptores de médula ósea. Presenta resistencia intrínseca a fluconazol¹⁹ y supone del 2 al 4% de las candidemias de todo el mundo. Las frecuencias más altas se han recogido en pacientes con cáncer en USA y Europa. Aunque *C. krusei* ha emergido entre los pacientes neutropénicos, hematológicos y transplantados que habían recibido profilaxis con fluconazol^{13,66,67}, esto sólo no explica el aumento de la infección por esta especie. Lin et al^{67bis}. encontraron que era más importante la exposición previa a antibacterianos como piperacilina-tazobactam y a vancomicina que a fluconazol. Ellos sugería que estos antibióticos podían promover la colonización de la piel y el tracto gastrointestinal por el hongo, alterando la flora normal y descendiendo las resistencias del huésped a la colonización por este⁴. Además en muchas ocasiones la colonización por *C. krusei* había sido informada previa al uso de fluconazol, en todo caso según algunos estudio⁶⁸ la infección por *C.krusei* puede ocurrir en pacientes que no hayan recibido fluconazol,

indicando que este fármaco no es el único factor responsable del incremento de la incidencia de esta levadura.

Ya menos frecuentes encontramos otras especies como *C. lusitaniae* que recientemente ha sido identificado como un patógeno nosocomial emergente particularmente en pacientes inmunocomprometidos y frecuentemente asociado con resistencias a anfotericina B^{38,39,69}; *C. guillermondii* y *C. rugosa* que han demostrado descensos en su susceptibilidad a fluconazol y *C. inconspicua* y *C. norvegensis*, más frecuentes en Hungría y Noruega respectivamente, que como *C. krusei* presenta resistencias intrínsecas a fluconazol. *C. inconspicua* ha sido informado como causa de fungemia en pacientes VIH y con enfermedades malignas hematológicas⁴. Menos frecuentes en hemocultivos encontramos a *C. dubliniensis*, descrita por primera vez en 1995^{70,71}, difícil de diferenciar de *C. albicans* por ser similar fenotípicamente y distinguible por su genotipo al que llegamos por técnicas de PCR y se asocia principalmente a pacientes VIH y a candidiasis oral⁷⁰.

C. no albicans (principalmente *C. krusei* y *C. glabrata*) eran significativamente menos frecuentes en aquellos grupos de pacientes que habían estado menos expuestos a profilaxis con azoles, tales como los neonatos, en comparación con los enfermos de cáncer o ingresados en UCI que recibieron fluconazol como profilaxis o terapia de inicio con más frecuencia³⁵.

En algunos casos podemos encontrar más de un tipo de *Candida* en los hemocultivos, esto supone que estamos ante una candidemia de origen polimicrobiano, que es poco frecuente²⁹ y no supone mayores tasas de mortalidad, alrededor de 43%, que la de la candidemia monomicrobiana. En estos casos el origen más frecuente de las *Candidas* suelen ser los catéteres

vasculares y su retirada junto con el inicio de la terapia antifúngica es una importante medida en el manejo de estos pacientes²⁹.

Actualmente, las resistencias a fluconazol en tres de las especies más frecuentes (*C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*) son raras. Aislamientos intrínsecamente resistentes como *C. krusei* o con descensos en la sensibilidad a fluconazol como *C. glabrata*, fueron muy susceptibles al nuevo triazol, voriconazol^{13,18,67}. Anidulafungina también ha demostrado excelente actividad in vitro frente a las especies más comúnmente aisladas, excepto *C. parapsilosis*¹⁸. En cuanto las resistencias a la anfotericina B, son infrecuentes entre aislamientos de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. *C. lusitanae* con más frecuencia ha demostrado resistencia a este antifúngico, así como una no despreciable proporción de aislamientos de *C. glabrata* y *C. krusei* podrían ser resistentes a la anfotericina B⁷².

Entre los servicios de hospitalización donde se ha encontrado mayor incidencia de candidemia (estudio realizado entre los años 1997-2001, en un hospital español) son los de unidad de neonatos-UCI pediátrica y oncohematología¹⁹.

Resumiendo, el cambio hacia especies no albicans resulta de la suma de diversos factores relacionados entre sí como son cambios en la flora nosocomial del hospital, aumento de pacientes inmunocomprometidos y el uso de agentes profilácticos antifúngicos^{6,7}.

Variaciones geográficas y temporales son relevantes en la epidemiología de la candidemia y su conocimiento temprano fundamental a la hora de aplicar el tratamiento empírico precoz más adecuado que mejore la supervivencia de estos pacientes³⁵.

1.6. PATOGENIA

Como dijimos anteriormente *C. albicans* es un microorganismo comensal del hombre que coloniza las mucosas, principalmente la vagina y los extremos del tracto digestivo (orofaringe y recto). La presencia de otros gérmenes parece inhibir aquellos factores como la adhesión, colonización y proliferación que son imprescindibles para que ocurra la invasión y posterior diseminación. Esto explica, en parte, el papel de los antibióticos de amplio espectro como factores de riesgo de candidiasis invasiva. Sin embargo, dicha flora bacteriana normal, que mantiene el equilibrio ecológico, puede quedar desbordada ante un gran inóculo de *Candida* o por especies más virulentas, con la consiguiente translocación de hongos viables a través de la mucosa del tracto digestivo sin alteraciones aparentes de la misma¹⁰.

Uno de los mecanismos de diseminación es el que conocemos como translocación. Este es un fenómeno demostrado experimentalmente en el año 1990, pero ya conocido desde 1962 por Krause que popularizó el concepto de “perabsorción”. Este autor demostró, tras ingerir un inóculo de *C. albicans*, la aparición al cabo de tres horas de un cuadro febril con recuperación de *Candida* en sangre y orina. En la translocación ocurriría una diseminación de las levaduras presentes en la luz intestinal por paso a través de las microvellosidades del epitelio, siendo engullidas primero por el citoplasma de las células, seguido posteriormente por la apertura de las células basales que las liberaría al interior de la lámina propia, y posteriormente al torrente circulatorio sistémico a través de los vasos sanguíneos de la misma¹⁰.

Candida sp, cuando invade a partir del tracto digestivo, llega al hígado a través de la circulación portal, produciendo una hepatitis focal. La diseminación prosigue y se producen localizaciones metastásicas a distancia que incluyen, entre otras, la endoftalmitis candidiásica, que ocurre en el 25% de los pacientes con candidiasis diseminada. La candidemia puede también asentar en el tracto urinario y difundirse a través de los riñones, por lo que una candiduria en pacientes de alto riesgo debe ser interpretada como candidiasis diseminada.

El pulmón puede ser también un foco séptico en candidiasis invasiva, en un número de casos mayor de lo que se creía que sucedía. Localizaciones tales como endocarditis , artritis y meningitis son excepcionales¹⁰.

Otra forma de diseminación es por introducción directa del hongo al torrente circulatorio por infección de un CVC, o en relación con la administración de heroína por vía parenteral en drogadictos. En el primer caso, se produce primero un trombo a nivel del orificio de entrada del CVC con colonización del trombo. Posteriormente se constituiría una tromboflebitis candidiásica con liberación de émbolos sépticos a distancia. El tipo de material plástico con el que el CVC está fabricado parece tener una gran importancia para que se desarrollen estos fenómenos¹⁰.

En cuanto al paso de levaduras directamente desde la piel, como puerta de entrada de una candidiasis sistémica sólo tiene interés en quemaduras extensas y profundas¹⁰.

La candidemia por *C. albicans* ha sido clásicamente considerada atribuida a autoinfección por *C. albicans* endógenas que inicialmente colonizaban al paciente, sin embargo ha sido descrita una forma exógena excepcional de candidiasis sistémica como resultado de una infección cruzada entre pacientes

y staff de una UCI, siendo implicada una cepa en particular de *C. albicans*. También se ha descrito un brote epidémico intrahospitalario debido a *C. albicans*, en relación con la NPT. En ambos casos la infección fúngica nosocomial sería de origen exógeno^{10,73}. Es por esto que el estudio del genotipo de las candidas aisladas dentro del mismo hospital puede proporcionar información epidemiológica importante para comprender y controlar la cepa de *Candida* nosocomial más frecuente dentro del hospital⁷³. Clásicamente se ha descrito el origen de la candidemia en los pacientes neutropénicos a partir de un foco endógeno, en particular el tracto gastrointestinal y en ausencia de neutropenia la puerta de entrada más habitual el CVC. Según diversos estudios el foco de procedencia de la candidemia más frecuente es el catéter^{29,74}, tracto urinario y tracto gastrointestinal (77%, 7% y 7% respectivamente)²¹.

1.7. FACTORES DE RIESGO

Se ha demostrado la capacidad que tiene *Candida* de adherirse a las células de la vagina, del aparato digestivo y de la boca, a la fibronectina, a los coágulos de fibrina plaquetaria, al acrílico, al endotelio a los linfocitos y a los plásticos. Para que este microorganismo comensal del ser humano se convierta en patógeno es necesario que exista una interrupción de los mecanismos normales de defensa. Los factores responsables de este compromiso inmunitario se dividen en dos categorías: de causa natural y de origen iatrogénico. En la primera categoría está la diabetes mellitus, que predispone a la aparición de candidiasis cutánea, aunque no a la forma diseminada.

Pero los principales factores predisponentes de la infección por *Candida*, sobre todo respecto a la candidiasis diseminada, son iatrogénicos, como lo son la introducción en la medicina clínica de las modalidades terapéuticas más novedosas para el apoyo vital avanzado que ha sido uno de los principales responsables del espectacular cambio en la incidencia de esta enfermedad. Los avances tecnológicos alcanzados en los últimos años para prolongar la vida de los pacientes son uno de los principales motivos del auge de las infecciones fúngicas sistémicas y ha permitido que *Candida sp*, habitualmente saprofito del tracto digestivo del huésped, se convierta en un patógeno con capacidad invasiva¹⁰.

Los factores favorecedores del incremento de la incidencia de candidiasis son muy frecuentes en el ámbito hospitalario. Son numerosos los estudios que han identificado múltiples factores de riesgo que predisponen a los pacientes a una infección fúngica oportunista. De entre todos estos, quizás los más destacados

hayan sido el empleo de antibióticos de amplio espectro de forma prolongada, que destruyen la flora bacteriana normal y permiten la proliferación del hongo y el uso generalizado de los catéteres intravenosos permanentes^{13,14}. Otros factores que predicen el desarrollo de una candidiasis invasiva incluyen, la identificación de *Candida sp.* en varios focos^{2,36} y la existencia previa de insuficiencia renal¹⁰. Análisis multivariantes llevados a cabo recientemente en pacientes oncológicos y transplantados de médula ósea han demostrado que la presencia o ausencia de neutrófilos, parecen marcar el curso de las infecciones fúngicas debidas a *Candida sp.*, *Aspergillus* y *Fusarium*¹⁰.

Entre los pacientes quirúrgicos con un mayor riesgo de candidiasis sistémica se encuentran los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, sobre todo en relación con cirugía de urgencias, cirugía sobre el colon y páncreas, y tras peritonitis graves postoperatoria en relación con dehiscencias de anastomosis y fallos de sutura. Aparte de los ingresados en UCIs, la candidemia afecta primariamente a individuos inmunocomprometidos especialmente pacientes con cáncer o enfermedades hematológicas malignas en tratamiento con quimioterapia y los sometidos a drogas inmunosupresoras como son los transplantados²², sobre todo de hígado, corazón y pulmón son de riesgo elevado, mientras que en los transplantados renales ha disminuido en los últimos años la incidencia de candidiasis diseminada. Últimamente, han merecido también especial interés los pacientes politraumatizados y grandes quemados. En estos pacientes existe una alteración casi total en la respuesta inflamatoria y de la inmunidad mediada por células, al mismo tiempo que asocian diversos factores predisponentes de candidiasis¹⁰.

Las infecciones por *Candida*, principalmente las invasivas, se desarrollan en el contexto de enfermedades graves y con frecuencia son concomitantes con aquellas también causadas por otros patógenos oportunistas. MSRA, *C.difficile*, bacilos Gram-negativos y enterococos resistentes a vancomicina aparecen en el escenario de la sobreinfección fúngica¹².

De entre los factores de riesgo^{2,5,6,7} de padecer candidemia se señalan aquellas técnicas de reanimación utilizadas en la UCI tales como los CVC prolongados, que representan la tercera causa de infección asociada a catéter tras los cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, siendo la frecuencia de colonización por hongos para un CVC de un 2%, con un riesgo de diseminación de hasta el 20%. la nutrición parenteral que favorecería la traslocación a nivel digestivo, los antibióticos de amplio espectro que alteran la flora bacteriana favoreciendo el desarrollo de las levaduras a nivel del tracto digestivo, los corticosteroides por disminuir la respuesta linfocitaria, los agentes quimioterápicos, el cáncer en fases avanzadas, las enfermedades malignas hematológicas, el trasplante de médula ósea o de órgano sólido, la neutropenia^{2,5,6}, la cirugía abdominal, los grandes quemados, la hemodiálisis, la ventilación mecánica, el ingreso en UCI^{5,6,7} y la colonización previa por hongos^{4,10,21,75}.

El aumento reciente de las especies de *Candida no albicans* se ha relacionado con la previa exposición del paciente a terapia antifúngica, particularmente con fluconazol, que parece ser un predictor de candidemia por *C. no albicans*⁷⁵.

Son factores de peor pronóstico y predictores independientes de mortalidad por *Candida*^{26,76}: la edad avanzada, los pacientes ingresados en UCI. y los enfermos de cáncer en fases terminales⁵ otros autores añaden la cirugía previa

y el inicio tardío del tratamiento antifúngico¹. Así para Morrell et al.⁷⁵ los factores independientes de mortalidad son: el tratamiento previo con antibióticos, la gravedad del paciente y el retraso del tratamiento antifúngico, más allá de las 12 horas tras recibir el resultado del primer hemocultivo positivo. No empeora el pronóstico la infrecuente candidemia polimicrobiana, es decir, el aislamiento de más de un tipo de *Candida* en el mismo hemocultivo, pero si lo empeoraba la asociación con bacteriemia²⁹. Para Almirante et al²⁶. asociaba mejores resultados en cuanto a la supervivencia; el tratamiento antifúngico adecuado y la retirada del catéter.

1.8. CLÍNICA

La candidemia se puede considerar una forma de candidiasis sistémica, previa a la afectación de otros órganos profundos. La invasión del torrente sanguíneo y su posterior diseminación con múltiples localizaciones metastásicas es lo que caracteriza a los pacientes inmunodeprimidos que desarrollan una infección fúngica¹⁰.

La clínica de la candidemia se caracteriza por fiebre alta de hasta 39-40 °C, pero también hay casos con fiebre moderada o simple febrícula e incluso hipotermia, acompaña de taquicardia persistente, crisis de escalofríos y en ocasiones rash cutáneo en tronco y extremidades que asemejan una reacción anafiláctica. También se puede observar leucocitosis e insuficiencia multisistémica. En el 60% de los casos en que se asocian manifestaciones cutáneas y candidemia, se trata de *C. tropicalis*¹⁰.

Se ha considerado como diagnóstico de candidiasis diseminada, la demostración de dos hemocultivos positivos en un intervalo de 24 horas y mediante punción percutánea distante de un CVC colonizado. Sin embargo, algunos autores están en total desacuerdo con esta afirmación considerando que es suficiente el tener un solo hemocultivo positivo¹⁰.

La candidemia raramente ocurre en los primeros días tras la hospitalización o después de una intervención quirúrgica, sino que se asocia más bien con periodos prolongados de hospitalización (especialmente en UCI), debido al tiempo necesario para que *Candida sp.* en fase colonizante se multiplique en la puerta de entrada, se adhiera a las mucosas y posteriormente invada y se disemine¹⁰. El principal factor implicado es la presencia de neutropenia, los

neutropénicos tienen más probabilidades de diseminación visceral y más alta tasa de mortalidad^{77,78}.

Un consenso internacional ha propuesto unos criterios⁷⁷ de clasificación de las infecciones fúngicas invasivas oportunistas estudiadas en pacientes inmunocomprometidos, en tres niveles de probabilidad de padecer candidemia; llamando infección “provada” cuando tenemos un hemocultivo positivo más signos de infección, “probable”, al aislamiento del hongo en sangre sin signos de infección pero con la presencia de factores predisponentes en el huésped como neutropenia, enfermedad de injerto contra huésped o tratamiento previo con corticoides e infección “posible” al hemocultivo positivo más sólo la presencia de neutropenia.

Dentro de los pacientes con inmunodepresión grave, casi todos los que presentan candidemia tienen la enfermedad diseminada. Puede ser muy peligroso asumir que un hemocultivo positivo para *Candida* represente la existencia de una candidemia “benigna”, por lo que debería realizarse una evaluación exhaustiva de dicho paciente para descartar la presencia de una enfermedad diseminada. Esta evaluación debe consistir en la realización de hemocultivos repetidos, junto con una exploración física cuidadosa dirigida a buscar manifestaciones tales como afectación ocular, osteomielitis, afectación cutánea y las demás complicaciones de la enfermedad diseminada que pueden identificarse en esta exploración¹⁴.

Los micólogos clínicos han llegado a un consenso terapéutico de la candidemia, en el que se consideran tres factores, con independencia de que esta se produzca en un huésped inmunocomprometido y de que se asocie a la presencia de un catéter intravenoso permanente. Estos factores son:

a) reconocer que la estratificación de los pacientes de acuerdo con la probabilidad de que tengan una candidemia “benigna” ha sido con frecuencia inútil, b) la tasa de mortalidad asociada a la candidemia es de al menos el 40% y c) en la actualidad se dispone de antifúngicos menos tóxicos como el fluconazol y la caspofungina , para los pacientes no neutropénicos que, de otra forma, no habrían sido tratados¹⁴.

El número de pacientes que presentan complicaciones derivadas de la candidemia, sobre todo artritis, endoftalmitis, endocarditis y osteomielitis, preocupa cada vez más. La incidencia de tales complicaciones no está totalmente definida, según un estudio, la endocarditis, endoftalmitis y los abscesos cerebrales aparecen en un 6% de todas las candidemias²¹ y su aparición es una razón adicional para tratar a todos los pacientes candidémicos con antifúngicos.

1.9. DIAGNÓSTICO

Como en toda la patología infecciosa un diagnóstico etiológico correcto y precoz es imprescindible para instaurar el tratamiento adecuado y de esta forma mejorar el pronóstico del enfermo. Sin embargo esto no es sencillo en las infecciones fúngicas. Algunos hongos crecen lentamente o infectan tejidos poco accesibles, por lo que el diagnóstico por los métodos tradicionales, observación directa y cultivo pueden ser tardíos o tener una sensibilidad muy baja. Clasificaremos por tanto las técnicas diagnósticas en convencionales (microscopía directa y cultivos) y en no convencionales (serológicas)⁷⁹.

En los casos de infección fúngica invasiva debería realizarse un examen microscópico directo, con blanco de calcofluor o con una tinción (técnica de impregnación) argéntica, que permita realizar el diagnóstico de micosis invasiva de forma precoz⁷⁹. Tras el examen microscópico, las muestras deben sembrarse en varios medios de cultivo. Aunque la mayoría de los hongos crecen en medios habituales como el agar sangre y el agar chocolate, también deben emplearse medios específicos para hongos como el agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol con o sin gentamicina. En el diagnóstico micológico también se emplean medios diferenciales cromogénicos que permiten reconocer varias especies de levaduras por el color de la colonia, esto permitiría adelantar entre 24 y 48 horas el diagnóstico de infección mixta y, sobre todo, la presencia de levaduras resistentes a fluconazol como *C. krusei* o *C. glabrata*⁷⁹. En el caso de hemocultivos, las técnicas basadas en el método de lisis-centrifugación pueden mejorar la sensibilidad de los cultivos tradicionales (bifásicos) y de los sistemas automatizados, por lo que debe

valorarse su utilización en enfermos de alto riesgo de padecer micosis invasivas⁷⁹.

En cuanto a la aparición de especies patógenas con resistencia intrínseca a los antifúngicos y de cepas con resistencia secundaria, han determinado la necesidad de desarrollar y estandarizar las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos. En los últimos años se han desarrollado varias técnicas para la detección de resistencias in vitro, que muestran cierta correlación con la evolución clínica de los enfermos.

Para el diagnóstico de las candidiasis invasivas disponemos también de técnicas menos convencionales y más modernas como son las serológicas.

El diagnóstico serológico se basa en la detección de diversos componentes fúngicos que se liberan durante la infección y de la respuesta de anticuerpos que se produce contra ellos. La mayoría de los estudios⁸⁰ sobre detección de antígeno en pacientes con candidiasis invasora se realizan en la actualidad con la prueba Platelia *Candida* Ag. Esta prueba es un ELISA que detecta manano, el antígeno mayoritario de la pared celular de *Candida*, que debe ser liberado de su unión con los anticuerpos anti-manano para poder ser detectado en el suero de los pacientes. Dado que el Platelia *Candida* Ag detecta residuos de manosa unidos por enlaces α -Man, la combinación de esta prueba con un ELISA que detecta residuos de manosa unidos por enlaces β -Man permite aumentar la sensibilidad diagnóstica, ya que ambos antígenos tienen cinéticas de aclaramiento diferentes¹⁷.

En cuanto a la detección de anticuerpos, la prueba *Candida albicans* IFA IgG permite el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 94%. El interés de la detección de los

anticuerpos antimicelio reside en que estos anticuerpos van dirigidos frente a antígenos de *C. albicans* que se expresan mayoritariamente en la superficie de la pared celular de la fase micelial del hongo y que se asocian a la invasión tisular. Actualmente se han identificado varios genes que codifican antígenos específicos de la superficie de la pared celular del micelio de *C. albicans*, entre los que destacan HWP-1, ALS3, ECE1 y HYR1. Los resultados obtenidos detectando anticuerpos contra la Hwp 1 fueron muy similares a los obtenidos detectando anticuerpos anti-micelio, sobre todo en los pacientes infectados por *C. albicans*. Aunque los pacientes con infección por especies diferentes de *C. albicans* suelen tener títulos mas bajos de anticuerpos anti-Hwp1 que los infectados por *C. albicans*, *Lain et al.*⁸¹ han detectado anticuerpos anti-Hwp1 en pacientes con candidemia por; *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. utilis* y *C. dublinensis*¹⁷.

Pero los avances más significativos en el campo de la detección de componentes no antigénicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora se han producido en la detección de (1-3)- β -D-glucano y ADN.

El (1-3)- β -D-glucano es un componente de la pared celular de la mayoría de los hongos incluyendo *Candida*. Al ser un marcador panfúngico, la identificación a nivel de género debe hacerse combinándola con otras técnicas como el galactomanano en la aspergilosis invasora o los anticuerpos anti-micelio en la candidiasis invasiva. La detección de (1-3)- β -D-glucano se ha utilizado con éxito en el diagnóstico de la candidemia y en particular las asociadas a la existencia de biopelículas en catéteres, ya que *Nett et al.*^{81bis} han observado que las biopelículas producidas por *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*

liberan cantidades importantes de (1-3)- β -D-glucano que pueden ser detectadas por la prueba Fungitest^{17,82}.

La detección de ADN utilizando la tecnología de la PCR en tiempo real es probablemente el mayor avance que se ha producido en este campo en los últimos años, ya que aunque un hemocultivo positivo para *Candida*, siga siendo la prueba “gold standar” para el diagnóstico de la candidemia, este se retrasa si lo comparamos con el diagnóstico por la PCR, incluso un resultado positivo en la PCR en pacientes con factores de riesgo para candidemia ej. fiebre prolongada y refractaria a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro, a pesar de que tengan un hemocultivo negativo puede suponer evidencia suficiente para la introducción de tratamiento antifúngico empírico temprano⁸³. Un estudio interesante fue el desarrollado por Viviani⁸⁴ que observó la persistencia del mismo genotipo de *C. albicans* que durante 4 años fue el causante de candidemias en una sala de cirugía, esto se provó analizando la secuencia del ADN, con una nueva técnica (MLST). Sin embargo la mayoría de los laboratorios utilizan técnicas desarrolladas en cada uno de ellos, lo que hace difícil la comparación entre estudios. Como consecuencia de este problema, no existe ninguna prueba ampliamente evaluada que sea utilizada universalmente¹⁷.

En conclusión, en los últimos años se ha producido avances en el diagnóstico serológico de las micosis por hongos levaduriformes, en la detección de anticuerpos frente a antígenos recombinantes y en la detección de (1-3)- β -D-glucano. Los estudios más recientes sugieren que será necesario la combinación de dos técnicas que detecten antígeno, anticuerpos, (1-3)- β -D-glucano y ADN para optimizar este diagnóstico¹⁷.

Ya que el tratamiento precoz mejora la supervivencia de estos pacientes, retrasos en el tratamiento de las candidemias se podían minimizar por el desarrollo de técnicas diagnósticas más rápidas en la identificación de la infección^{75,85}.

1.10 TRATAMIENTO

Durante muchos años *Anfotericina B desoxicolate*, que obtuvo licencia en 1958, fué la única opción de tratamiento de las candidiasis invasivas. Y esto a pesar de los ya conocidos efectos adversos como la nefrotoxicidad y las relativas a la infusión de fármaco. Todo esto unido al aumento de la tasa de infecciones por *Candida* ha animado el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos.

Anfotericina B y *flucitosina* eran las únicas opciones de tratamiento disponibles hasta 1981 cuando el primer azol oral, *ketoconazol* salió al mercado. A pesar de que *ketoconazol* representó un avance importante, su biodisponibilidad errática, su escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo, sus efectos adversos antiandrogénicos y las potenciales interacciones con fármacos que se metabolizan por el citocromo P-450 (CYP) limitan su papel. La introducción de *fluconazol* en 1990 e *itraconazol* en 1992, redujeron el uso de *ketoconazol*.

La puesta en venta de *fluconazol*, representó un gran avance en el tratamiento de las candidiasis invasivas, debido a su previsible actividad in vitro frente a *Cándida albicans*, excelente tolerabilidad y favorable farmacocinética. Desde su introducción, *fluconazol* ha sido ampliamente usado tanto en el tratamiento como en la profilaxis de las infecciones por *Candida*.

Sin embargo el cambio en la epidemiología de las candidiasis invasivas ha ocurrido a favor de un aumento de infecciones debidas a *Candidas no albicans*, algunas de ellas resistentes a *fluconazol*, en las que el tratamiento empírico con *este azol* puede no ser el más adecuado. Las opciones disponibles para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas se han expandido en los últimos años con la aparición a mediados de los noventa de las tres *anfotericinas B*

asociadas a lípidos, todas ellas han reducido la nefrotoxicidad comparado con AmBD. Al inicio de esta década aparecían la primera equinocandina antifúngica, *caspofungina*, y el penúltimo triazol, *voriconazol*, este último mostraba más actividad in vivo e in vitro frente algunas cepas de *Candidas no albicans* resistentes a antifúngicos, especialmente *C. krusei*⁸⁶. *Caspofungina* particularmente representó un importante avance en el tratamiento de las candidiasis. La segunda equinocandina, *micalfungina*, salió en 2005 y la última hasta ahora, la *anidulafungina* se introdujo en el mercado, en septiembre de 2007, año en que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó su uso para el tratamiento de la candidiasis invasiva, incluyendo candidemia en pacientes adultos no neutropénicos⁸⁷. En 2006, la FDA americana ya la había aprobado para el tratamiento de la candidemia entre otras indicaciones⁸⁷ y no demuestra ser inferior al fluconazol en el tratamiento de las candidiasis invasivas⁸⁸. Azoles de última generación como *posaconazol*⁸⁹, que acaba de salir al mercado, probablemente jueguen un papel importante en el manejo de las candidiasis invasivas incluyendo infecciones causadas por especies inherentemente menos sensibles como *C. krusei*³⁹.

Los cambios epidemiológicos de las candidiasis, la capacidad de los agentes antifúngicos y el incremento de las resistencias a estos, han creado múltiples controversias que fundamentalmente van dirigidas a la selección del tratamiento empírico óptimo.

De las numerosas clases de antifúngicos disponibles, tres son los agentes primarios en el tratamiento de las candidemias: los polienos, los azoles y las equinocandinas. Estas clases varían entre otras características en sus

mecanismos de acción, espectro antifúngico, indicaciones clínicas, vía de administración y en sus probables efectos adversos.

Para la elección del fármaco inicial es imprescindible conocer la epidemiología del hospital en relación con esta infección. En general la sensibilidad es constante entre especies y por tanto, conociendo la epidemiología, el tratamiento empírico es adecuado en un elevado porcentaje de los casos. Sin embargo, es esencial identificar la levadura a nivel de especie y es recomendable determinar su patrón de sensibilidad. Así mismo, es imprescindible valorar el estado clínico del paciente y conocer si estaba recibiendo profilaxis con antifúngicos²³.

Dentro del grupo de los polienos, la ABD o sus derivados lipídicos siguen siendo los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones invasivas producidas por *Candida*, sobre todo en enfermos críticos, neutropénicos o que sean resistentes a azoles o a equinocandinas⁴³. Por otro lado se ha demostrado que el fluconazol es, en aquellas especies susceptibles, tan eficaz como anfotericina B para el tratamiento de la candidemia y con un perfil de seguridad superior, principalmente en pacientes no neutropénicos, ni inmunodeprimidos, donde se evidencia una tasa equivalente de éxitos con una toxicidad renal significativamente menor^{90,91,92}, aunque la mayoría de estudios se han limitado a pacientes no neutropénicos, estudios observacionales sugieren que fluconazol y ABD son igual de efectivos en pacientes neutropénicos^{72,93}. Además la fácil administración del fluconazol, junto con su biodisponibilidad, tanto en la forma oral como en la intravenosa han sido los factores determinantes para que se convierta en la alternativa más atractiva y

racional frente a la anfotericina B, tanto en el tratamiento como en la profilaxis de la candidemia⁹⁴.

Sin embargo, la aparición de especies no albicans como *C. glabrata* y *C. krusei*, que son relativamente resistentes al fluconazol, pero sensibles a caspofungina, anidulafungina y a voriconazol^{13,18,95}, hacen prever probablemente un papel creciente para estos fármacos. Caspofungina es tan eficaz como anfotericina en el tratamiento de *C. albicans* y *no albicans*, incluyendo *C. krusei*^{37,67}. Por otro lado ya se han descrito resistencias cruzadas entre los azoles (fluconazol, voriconazol y posaconazol) en pacientes que habían recibido ciclos previos de fluconazol, aunque inicialmente hubieran sido susceptibles in vitro a estos, de lo que se deduce que habría que ser cauteloso a la hora de tratar con un azol a un paciente que ya hubiera recibido previamente un antifúngico de este grupo, especialmente cuando se trate de levaduras como *C. glabrata*⁹⁶. En cuanto a la flucitosina, esta tiene actividad anticandidiásica, pero su toxicidad limita su uso. Respecto a las tres formulaciones lipídicas de anfotericina B: anfotericina B en dispersión coloidal, anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B, en España solo se comercializan las dos últimas, ofrecen ciertas ventajas frente a anfotericina B desoxicolato, como el haber permitido aumentarlas dosis de este fármaco con menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión (escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y cefalea), especialmente la liposomal y con un descenso marcado de la nefrotoxicidad, la desventaja es su mayor coste^{14,23,43,72,89,91,97-99}. La anidulafungina es un nuevo y atractivo antifúngico que tiene las ventajas, según los primeros estudios, de no necesitar ajustes en enfermos con insuficiencia renal o hepática^{87,100,101}, tener menos interacciones

con otros fármacos ya que no se metaboliza por el citocromo P-450^{87,102} y ser activo frente a cepas resistentes a otros antifúngicos^{87,103}.

En resumen, se considera como tratamiento de elección para:

- El paciente estable sin neutropenia y que no ha recibido previamente azoles, fluconazol, a dosis de 6mg/Kg/día. ABD y caspofungina han demostrado una eficacia equivalente a fluconazol en estos pacientes. Otras opciones válidas de tratamiento son el voriconazol y las anfotericinas unidas a lípidos.
- El paciente estable que ha recibido azoles o que tienen neutropenia el tratamiento de elección es ABD o caspofungina.
- El paciente con sepsis grave o shock séptico el tratamiento recomendado sería ABD (>0,7mg/Kg/día) o caspofungina⁹⁰

Clásicamente, ABD se infundía durante un periodo de 2-6 horas, aunque diversos estudios han mostrado que su infusión continua durante 24 horas disminuye significativamente la tasa de efectos adversos, incluida la insuficiencia renal, y ello permite , incluso alcanzar dosis más elevadas; hay que resaltar que la perfusión durante 24 horas necesita una vía venosa específica. La insuficiencia renal también es menos frecuente si la ABD se administra junto a 500-1000 ml/día de suero fisiológico. Por ello, siempre que se administre ABD debe considerarse su uso en perfusión continua y con sobrecarga salina^{90,98}. Además, se puede usar la anfotericina B en complejo lipídico y en liposomas en pacientes que no respondan o no toleren la forma convencional del fármaco^{14,98}.

Actualmente no está establecido el tratamiento combinado de la candidemia. En un ensayo clínico aleatorizado del que disponemos, el uso de fluconazol 800mg/día junto a ABD durante los primeros 5-6 días, demostró tasas similares de éxito que el tratamiento aislado con fluconazol (800mg/día) durante el mismo tiempo, aunque con una tendencia hacia un aclaramiento más rápido de la fungemia en el grupo de tratamiento combinado^{90,104}. También se ha estudiado la interesante asociación de otros antifúngicos como anidulafungina y voriconazol y se ha comprobado que existe sinergia in vitro^{87,105}.

Mención aparte merecen las infecciones fúngicas invasivas en los pacientes neutropénicos febriles debido a su frecuencia y a que se asocian con altas tasas de mortalidad¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Los test diagnósticos microbiológicos, clínicos y radiológicos poseen una sensibilidad hasta ahora insuficiente, lo que justifica la necesidad de tratamiento empírico. El reconocimiento de las manifestaciones clínicas en enfermos neutropénicos con cáncer es muy importante¹⁰⁹. La persistencia de la fiebre a pesar de 4 o más días de terapia antibiótica de amplio espectro, la aparición de hipotensión, mialgias y el desarrollo de unas pequeñas lesiones cutáneas máculo-papulares rojizas son indicativas de candidemia⁶⁸. En esta situación la administración de un antifúngico tal como anfotericina B¹¹⁰⁻¹¹⁴(rango entre 0,5-1mg/Kg/día) o cualquiera de los otros antifúngicos con eficacia demostrada como fluconazol, voriconazol, caspofungina o las preparaciones lipídicas de anfotericina B, se asocia con una disminución de la morbi-mortalidad que la candidemia conlleva¹¹⁵. En pacientes neutropénicos, la recuperación de la cifra de neutrófilos es casi tan importante para la resolución de la candidemia como la terapéutica antifúngica, por lo cual está indicado el uso de citocinas como los estimuladores del

crecimiento de las colonias de granulocitos o macrófagos (G-CSF o GM-CSF)^{23,115-117}, también se ha recurrido a la transfusión de granulocitos, aunque esta técnica no se ha empleado de forma generalizada por lo que no se ha podido establecer su eficacia¹⁴. De todas formas es lógico pensar que todo lo que conlleve a la mejoría inmunitaria del huésped va a favorecer la curación de la infección. En un estudio retrospectivo que apoya esta teoría, se observó que pacientes neutropénicos con cáncer y candidemia que habían recibido altas dosis de granulocitos tenían más probabilidades de sobrevivir que los que no lo habían recibido dicha transfusión¹¹⁸.

Cuando diagnostiquemos la fungemia en un paciente neutropénico que haya recibido previamente profilaxis con fluconazol, deberíamos sospechar que la *Candida* causante, incluyendo *C. albicans* podría ser resistente a los azoles y por tanto tendríamos que tratarla en primera instancia con otros antifúngicos alternativos como anfotericina B ó una fungina, hasta recuperar los niveles de neutrófilos¹¹⁹.

Si es factible en el enfoque inicial de la candidemia se debe incluir la retirada del catéter venoso central. La evidencia de esta recomendación es mayor en la población de pacientes no neutropénicos. En pacientes neutropénicos, el papel del intestino como origen de la candidiasis diseminada es evidente en los estudios de autopsias realizados, pero en el paciente individual es difícil determinar la relativa contribución del intestino versus el catéter como el primario origen de la fungemia⁷².

Siempre que sea factible, es deseable retirar o cambiar los catéteres centrales intravenosos¹⁴. Hasta ahora la retirada del catéter era obligada sólo cuando la especie aislada era *C. parapsilosis*, cuando existía un foco de infección en la

puerta de entrada del catéter o cuando existían criterios de sepsis o falta de respuesta clínica al cabo de 72 horas de iniciado el tratamiento con una pauta antifúngica correcta. Actualmente se recomienda la retirada de los catéteres intravenosos como norma general, aunque no siempre sea este el origen de la infección.

Una vez se conozca la especie de *Candida* responsable, se adecuará el tratamiento antifúngico atendiendo a la sensibilidad de la misma y se debe mantener hasta dos semanas después del último hemocultivo positivo y de la resolución de los signos y síntomas de la infección. Si se constata afectación visceral se mantendrá un mínimo de 4 semanas^{90,72}. Es por ello que en un paciente con hemocultivos positivos para *Candida spp.* debe realizarse siempre la exploración del fondo de ojo, para descartar endoftalmitis; si existe afectación retiniana se considera que es una forma diseminada y, por lo tanto hay que proseguir el tratamiento durante un mínimo de cuatro semanas o hasta la desaparición de la lesión²³. En general prolongar el tratamiento mas allá de dos semanas, si la respuesta ha sido favorable y no se ha constatado afectación visceral, no es necesario y no previene la aparición de posteriores complicaciones¹²⁰.

Por todo ello, ante el primer hemocultivo positivo se recomienda la retirada de la vía venosa central y el inicio precoz del tratamiento empírico antifungico para mejorar la supervivencia de estos pacientes^{6,97,121}

TABLA: ANTIFÚNGICOS USADOS EN CANDIDIASIS-CANDIDEMIAS

CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS USUAL
POLIENOS	Unión al ergosterol de la membrana del hongo, altera su permeabilidad	Amfotericina B deoxycolate	Intravenosa	0,6-1,0 mg/Kg/día
		A B complejo lipídico		3-5 mg/Kg/día
		A B dispersión coloidal		3-4 mg/Kg/día
		A B liposomal		3-5 mg/Kg/día
AZOLES	Inhiben la síntesis de ergosterol	Fluconazol	Intravenoso/oral	400 mg/día
		Voriconazol	Intravenoso	6mg/Kg/12h luego 4mg/Kg/12h
EQUINOCANDINAS	Inhiben la síntesis de B-D-glucano	Caspofungina	Oral Intravenoso	200 mg/12h 70 mg (dosis de carga) luego 50 mg/día

En cuanto a las resistencias de las diferentes tipos de *Candida* a los principales antifúngicos son todavía poco frecuentes en general. Frente a anfotericina B, tradicionalmente las resistencias son raras con *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*; con *C. lusitaniae* son más frecuentes pero no universales. La actividad de anfotericina B contra *C. no albicans* es significativamente menor que frente a *C. albicans*⁸⁹. Un estudio global⁸⁹ evaluó la prevalencia de resistencias a fluconazol durante cuatro años (ver tabla A). Los puntos de corte para *C. albicans* del fluconazol son: sensible CIM ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$ intermedio o dosis

dependiente CIM 16-32 $\mu\text{g/mL}$ y resistente CIM $>32 \mu\text{g/mL}$. Los datos obtenidos sugieren que *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* se consideran sensibles a fluconazol. *C.krusei* es intrinsecamente resistente a fluconazol y *C. glabrata* presenta sensibilidad intermedia, en general se acepta que es resistente a dosis estándar de dicho fármaco. Sin embargo la reciente o repetida exposición a azoles puede dar lugar a resistencias en especies antes sensibles^{2,5,8}.

Los puntos de corte para voriconazol, estudiados por Pfaller y Diekema⁹¹, son: sensible CMI $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, sensible dosis dependiente CMI $2 \mu\text{g/mL}$ y resistente CMI $\geq 4 \mu\text{g/mL}$. Voriconazol tiene igual actividad in vitro que fluconazol contra *C. albicans*, pero más baja CIM frente a todas las *Candida sp.* incluyendo *C. krusei* y *C. glabrata*. En el estudio anteriormente citado⁹¹ se observó que a pesar de la estrecha correlación positiva entre la CMI de fluconazol y las de voriconazol, la mayoría de las cepas que no fueron sensibles (CMI $\geq 16 \mu\text{g/mL}$) a fluconazol fueron inhibidos por concentraciones de voriconazol ($\leq 1 \mu\text{g/mL}$) que puede alcanzarse clínicamente utilizando las dosis recomendadas de este antifúngico. Estudios in vitro previos indican que las CMI de voriconazol pueden ser altas frente a las cepas de *Candida sp.* con una sensibilidad reducida a fluconazol, lo que sugiere la posible aparición de resistencia cruzada con voriconazol y otros azoles^{91,122}. Pero el grado de resistencia cruzada varía considerablemente según la especie de *Candida*. Es muy importante con *C. glabrata*^{91,123} y parece ser mínimo en la mayoría de las otras especies de *Candida*^{91,122}. De todas formas a pesar de la estrecha correlación positiva entre la CMI de fluconazol y las de voriconazol, la mayoría de las cepas que no fueron sensibles (CMI $\geq 16 \mu\text{g/mL}$) a fluconazol fueron inhibidas por

concentraciones de voriconazol ($\leq 1 \mu\text{g/mL}$) que puede alcanzarse clínicamente utilizando las dosis recomendadas de este antifúngico. En estudios clínicos la respuesta a voriconazol en pacientes con *Candida albicans* y *no albicans* fue del 77%, lo que sugiere un mínimo impacto de las resistencias cruzadas desde el punto de vista clínico⁹¹.

Las equinocandinas (caspofungina, anidalfungina) son activos contra todas las *Candida sp.*, aunque la CIM para algunos aislados de *C. parapsilosis* y *C. guillermoidii* son mayores que para las otras *Candida sp.*

La sensibilidad a las distintas *Candida* se refleja en la tabla B

Tabla A: Evaluación de las resistencias de fluconazol en *Candida sp.*⁸⁹

Species	Tasas de resistencia (%)
<i>C. albicans</i>	0,8-1,5
<i>C. parapsilosis</i>	2,8-4,0
<i>C. tropicalis</i>	3,1-4,3
<i>C. glabrata</i>	14,4-22,8
<i>C. krusei</i>	56,5-71,3

TABLA B: Sensibilidad de las *Candida sp.*^{90,72}

Candida spp	Fluco.	Itraco.	Flujitos.	Anfo.B	Caspofungi.	Vorico-
C.albic.	S	S	S	S	S	S
C.tropic.	S	S	S	S	S	S
C.parap.	S	S	S	S	S-I	S
C.glabra	S-DD a R	S-DD a R	S	S-I	S	S-I
C.krusei	R	S-DD a R	I-R	S-I	S	S-I
C.lusita.	S	S	S	S a R	S	S
C.guillerm.	S	S	S	S	S	S

S: sensible; **S-DD:** sensibilidad dosis dependiente; **I:** intermedia; **R:** resistente

1.11 PROFILAXIS

La frecuencia de infecciones por hongos se ha incrementado substancialmente en los últimos años. Debido a que estas infecciones son con frecuencia de difícil diagnóstico y tratamiento poco satisfactorio, la profilaxis antifúngica es apropiada en instituciones donde las infecciones fúngicas son frecuentes¹²⁴.

Los hongos son causa frecuente de infecciones secundarias entre pacientes neutropénicos que han recibido varios ciclos de antibióticos de amplio espectro, incluso en ocasiones pueden ser la causa primaria de la infección. La terapia con anfotericina B debería ser introducida en pacientes que permanezcan febriles y neutropénicos más de una semana a pesar de estar recibiendo antibióticos de amplio espectro. El fluconazol es una alternativa a la ABD en pacientes con insuficiencia renal o que no la toleren, y es una elección menos atractiva en los pacientes que hayan recibido profilaxis previa con fluconazol y si el número de aislamientos de *C. krusei* o *C. glabrata* es alto en esa institución, ya que estas especies son frecuentemente resistentes a dicho antifúngico¹²⁴.

La profilaxis de la infección candidiásica ha sido muy controvertida. Sin embargo, en los receptores de trasplante alogénico de médula ósea, los ensayos prospectivos controlados han dado buenos resultados. Aunque no se dispone de estudios adecuadamente controlados, también se ha empleado la profilaxis con fluconazol en el trasplante autólogo de médula ósea de alto riesgo y en el trasplante hepático. Los amplios ensayos controlados realizados en pacientes leucémicos con neutropenia no han podido demostrar el beneficio derivado de la profilaxis con fluconazol. En pacientes leucémicos, el uso de

nistatina o ketoconazol por vía oral no se ha asociado con un descenso apreciable de la incidencia de candidiasis sistémica. El fluconazol y el ketoconazol han demostrado ser eficaces en la prevención de las infecciones candidiásicas orales en pacientes oncológicos y en aquellos con SIDA. Existe la posibilidad de que haya subpoblaciones expuestas a un mayor riesgo de padecer candidiasis profunda durante la neutropenia inducida por la quimioterapia citotóxica empleada en el tratamiento de la leucemia, que podrían beneficiarse de dicha prevención. Debe observarse que la profilaxis con fluconazol no protege frente a mohos¹⁴.

No existe un consenso general sobre la profilaxis en los pacientes no neutropénicos sometidos a cirugía. La mayoría de los expertos no la recomienda, aunque varios ensayos realizados con pacientes quirúrgicos en estado crítico han tenido éxito¹⁴. En un estudio en una UCI quirúrgica de un hospital de Baltimore se comprobó que la incidencia de candidemia era significativamente más baja en el periodo posterior al uso rutinario de profilaxis con fluconazol⁹⁶.

El uso cada vez más extendido de profilaxis con azoles, tales como fluconazol, reduce la colonización por *Candida* y la probabilidad de aparición de la candidemia pero es al menos parcialmente responsable de la proliferación de aislamientos de *C. no albicans* resistentes a antifúngicos, especialmente *C. glabrata* y *C. krusei*^{2,5}. Debemos por tanto sopesar la prevención frente al riesgo de inducción de resistencias a los azoles en las cepas de *Candida* de las que son portadores la mayoría de estos pacientes¹⁴.

En USA, la profilaxis con fluconazol ha descendido la frecuencia de candidemia por *C. tropicalis*. De hecho la falta de profilaxis con fluconazol en

pacientes con enfermedades malignas hematológicas es un predictor de fungemia por *C. tropicalis* en estos pacientes.

En cuanto a *C. parapsilosis* al ser un patógeno exógeno que se encuentra principalmente en la piel y que coloniza los catéteres y diversa instrumentación hospitalaria, se va a beneficiar más de técnicas higiénicas incluyendo el reemplazo del catéter que de la profilaxis con azoles.

Debemos considerar que los pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol tienen más altos niveles de infecciones fúngicas resistentes y más bajas tasas iniciales de respuesta a terapia antifúngica empírica. Sin embargo pacientes con alto riesgo de padecer infecciones fúngicas tales como transplantados de médula ósea e infantes pretérmino, la profilaxis antifúngica ha provado ser más efectiva que la terapia preventiva una vez ocurrida la fiebre. En nuestra experiencia, la profilaxis con fluconazol reduce las infecciones por *C. albicans* e incrementa la supervivencia después del trasplante con célula stem hematopoyética, reduce la infección y la colonización. Sin embargo desde el uso rutinario de profilaxis con fluconazol la frecuencia de infecciones resistentes a azoles se han incrementado⁹⁷. Debemos por tanto evitar el uso de fluconazol en pacientes de bajo riesgo de desarrollar candidemia¹². Pero algunos estudios consideran que sigue habiendo controversia en lo concerniente a la efectividad del fluconazol en enfermos críticos y no apoyan el uso profiláctico de fluconazol en las UCIs⁹².

1.12 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Una vez establecida la infección, la mortalidad global de la candidemia es elevada pudiendo alcanzar el 60-80% de los casos en la mayor parte de las series publicadas hasta la fecha¹⁰. En más de la mitad de los casos de los episodios de candidemia, la muerte ocurre en la primera semana tras el aislamiento de *Candida sp* de la sangre. En pacientes quirúrgicos graves la mortalidad es ligeramente más baja. La mortalidad atribuible a la candidemia nosocomial continúa siendo bastante alta, más elevada que la esperada sólo por su enfermedad de base. Miller y Wenzel¹²⁵ demostraron que la candidemia era un factor predictor de mortalidad independiente de la enfermedad de base. En el estudio de Wey et al³⁰, confirmaron la severidad de la candidemia en el sentido de hallar una mortalidad del 57% de casos, de los que en un 38% la muerte era directamente atribuible a la infección fúngica. Por tanto en un paciente con enfermedad de base grave, la presencia de candidemia implica un peor pronóstico^{30,32,126}. Estos hallazgos estuvieron directamente enfrentados con el concepto universalmente aceptado hasta la fecha de candidemia transitoria o benigna.

Dada la alarmante mortalidad asociada a esta infección y el reconocimiento de complicaciones graves tardías, se considera hoy en día que debe instaurarse una terapia antifúngica precoz en todos aquellos pacientes con candidemia, independientemente de la puerta de entrada. Con ello se pretende reducir la mortalidad directamente atribuible a la candidemia. La instauración precoz de una terapia antifúngica ha mejorado la evolución de la fungemia en numerosos estudios¹⁰.

Aunque *Candida* es ahora la cuarta infección más común del flujo sanguíneo y la causa más frecuente de infección fúngica invasiva en enfermos críticos no neutropénicos, falta todavía un instrumento de diagnóstico de las candidiasis invasivas más preciso y temprano. La colonización por esta levadura en múltiples localizaciones, el uso prolongado de antibióticos, los catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral, la cirugía preferentemente gastrointestinal y la estancia prolongada en UCI se han relacionado con un incremento de riesgo de candidiasis invasiva, incluyendo la candidemia. Estudios prospectivos randomizados han demostrado que, el tratamiento empírico precoz en pacientes neutropénicos con factores de riesgo y que presentan fiebre inexplicable y persistente (5-6 días) a pesar de estar recibiendo antibióticos de amplio espectro, reducen la frecuencia de desarrollar fungemia clínicamente manifiesta y la morbimortalidad que esta conlleva⁷².

Es por ello que la prevención de la candidemia debía ser una prioridad para reducir la mortalidad por esta infección. Una posibilidad sería estratificar a los pacientes en función de los factores de riesgo predictores de enfermar y la clínica que presenten con el fin de recibir profilaxis o terapia empírica precoz y así reducir las altas tasas de candidemia y la morbimortalidad asociada^{30,126}.

Para Pfaller et al⁴, la mortalidad atribuible a la candidemia es en gran parte debida al retraso en la administración de la terapia antifúngica apropiada. En el estudio de Morell⁷⁵, a los pacientes a los que se les administró el tratamiento después de 12 horas de recibir la información microbiológica se asoció a mayor mortalidad que los pacientes que recibieron el antifúngico de forma empírica o en las primeras 12 horas de recibir el resultado del hemocultivo.

Son múltiples los estudios que constatan que el tratamiento antifúngico precoz disminuye de forma considerable la mortalidad de los pacientes con candidemia¹²⁷⁻¹³⁴

Es por todo ello que, un uso restringido y racional de los antibióticos, el reconocimiento temprano de la infección junto con la retirada precoz de los catéteres y el tratamiento antifúngico precoz y adecuado puede ayudar a disminuir la mortalidad por candidemia²¹.

1.13 JUSTIFICACIÓN

Después de hacer un recorrido por gran parte de lo escrito y estudiado sobre las candidemias y entender la importancia de esta grave infección en nuestros hospitales, hemos considerado relevante su estudio en nuestro medio, para su más amplio y profundo conocimiento.

OBJETIVOS

2

OBJETIVOS

1- Estudio descriptivo clínico-epidemiológico de las candidemias nosocomiales en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

2- Valoración de los patrones de cambio clínico y epidemiológico de las candidemias.

3- Análisis de los factores pronóstico asociados a mayor mortalidad.

4- Evaluación de la influencia del tratamiento antifúngico precoz y adecuado junto con la retirada precoz del catéter vascular en su evolución.

PACIENTES Y MÉTODO

3

PACIENTES Y MÉTODO

Tipo de estudio

Hemos realizado un estudio transversal y observacional con una muestra de pacientes adultos (todos mayores de 13 años), ingresados en el Hospital universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, desde enero de 2002 a mayo de 2005, que desarrollaron candidemia nosocomial durante su ingreso. A todos los que sobreviven se les realiza un seguimiento mínimo de un mes tras la finalización del tratamiento.

Para el estudio de los cambios clínicos y epidemiológicos se realizó un análisis comparativo del estudio histórico¹ (P1) realizado entre los años 1993 y 1998 y el estudio actual (2002-2005) (P2).

Características del hospital

El Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia es un hospital de 944 camas de las que 611 corresponden al Hospital General. Atiende a una población aproximada de 450.000 personas, siendo hospital de referencia en determinadas especialidades como Neurocirugía, Unidad de Quemados, Cirugía Cardiovascular y Unidad de Transplantes.

En el Hospital General ingresaron durante el periodo histórico, entre los años 1993 y 1998, 88.648 pacientes y durante el periodo de estudio, entre enero de 2002 y mayo de 2005, 67.863 pacientes.

Estudio de la infección

Diagnóstico clínico

Todos los pacientes incluidos tenían candidemia verdadera, al presentar los criterios descritos por la literatura^{135,136}; de fiebre mayor de 38° mantenida durante dos o más días, acompañada de afectación del estado general, con o sin síntomas de afectación local, junto al aislamiento de la levadura en sangre. De igual forma todas las candidemias eran de origen nosocomial, ya que el hemocultivo positivo se obtenía a partir del tercer día de hospitalización en pacientes que al ingreso no presentaban síntomas o signos de infección y también en los casos en que el hemocultivo se obtuvo antes del tercer día de hospitalización pero el paciente tenía antecedentes de ingreso hospitalario en el último mes.

Para el diagnóstico de los focos de candidemia se siguieron los criterios del Centers for Diseases Control¹³⁷. Para los casos definidos con foco en el catéter venoso central se aceptaron cuando el cultivo semicuantitativo del catéter reportaba más de 15 UFC de *Candida sp.*, correspondiéndose con muestras cuantitativas de hemocultivos simultáneas que mostrasen un ratio de $\geq 5:1$ en UFC de muestras sanguíneas obtenidas a través del catéter o una vena periférica¹³⁸.

Diagnóstico microbiológico

El aislamiento y detección del tipo de *Candida* se ajustó a los protocolos microbiológicos siguiendo la normativa internacional al respecto de los Centres for Diseases Control¹³⁷.

Para el aislamiento del hongo en sangre, a cada paciente se le tomaron 2-3 muestras de sangre para hemocultivo. En cada extracción se obtuvieron 20cc, que se repartieron en 2 frascos (aerobio y anaerobio). Inicialmente se utilizaron botellas Hemoline-Duo de procesamiento manual y posteriormente se empleó el sistema automático (BAC-ALERT).

Para la identificación de los aislados se utilizó la galería comercial ID-32C (bio-Mérieux, France), siguiendo las instrucciones del fabricante.

El estudio de sensibilidad frente anfotericina B y fluconazol se realizó mediante el método YeastOne (TREK Diagnosis Systems, Cleveland. Ohio) siguiendo los criterios de NCCLS¹³⁹. Así, se consideró *Candida* con resistencia a fluconazol en caso de CMI > 64 µg/mL, sensibilidad intermedia o resistencia dosis-dependiente si la CMI estaba comprendida entre 16-32 µg/mL y sensible si la CMI < 16 µg/mL. La resistencia a anfotericina se definía en caso de CMI > 1 µg/mL. El control de calidad se realizó usando *Candida parapsilosis* (ATCC 22019).

De esta forma valoramos el tipo de *Candida* y si la cepa aislada era sensible, intermedio o resistente a fluconazol y a anfotericina B, junto con el foco probable de origen. Estudiamos de igual forma si la infección era o no polimicrobiana, es decir, presencia de infecciones bacterianas asociadas a la candidemia de cualquier tipo pero sobre todo de sepsis bacteriana, es decir la coexistencia de una bacteria además del hongo en el hemocultivo.

Estudio del paciente

Los pacientes se clasificaron conforme al pronóstico de su enfermedad de base y según la situación de gravedad clínica inicial. En relación con el pronóstico de su enfermedad de base se siguieron los criterios de McCabe y Jackson¹⁴⁰, clasificándose su situación como “rápidamente fatal” cuando la muerte era previsible en un plazo de días o semanas, “últimamente fatal” cuando la muerte era previsible en un plazo de meses o años y “no fatal” cuando la muerte no era previsible. La situación de gravedad clínica inicial se valoró de acuerdo con los criterios de Winston y col¹⁴¹, clasificándola en “crítica”, cuando la situación clínica del paciente se deterioraba rápidamente y la probabilidad de fallecimiento en las primeras 24 horas era alta; “mala” cuando la situación clínica se deterioraba, con inestabilidad hemodinámica y la muerte era probable pero no inminente; “regular” cuando la situación se deterioraba, sin inestabilidad hemodinámica, pero la muerte no era probable y “estable”, cuando la situación clínica no se modificaba y la muerte no era probable.

Como complicaciones de la candidemia, se consideran la aparición de: shock, insuficiencia renal, CID, distress respiratorio y endoftalmitis. Los criterios diagnósticos fueron: shock, cuando la tensión arterial (TA) sistólica era <90 y no respondía a reposición de volumen¹⁴²; insuficiencia renal, el incremento de 0,5 mg/ml sobre la concentración sérica basal normal de creatinina¹⁴³; distrés respiratorio, presencia de imágenes algodonosas en la radiografía de tórax en ausencia de elevación de la presión capilar pulmonar (PCP)¹⁴⁴; endoftalmitis, la pérdida de visión junto a la presencia de coriorretinitis con afectación del vítreo o imágenes como “ojos de buey” intravítreo¹⁴⁵ y endocarditis, la presencia de

vegetaciones en la ecocardiografía¹⁴⁶. En todos los pacientes se evaluó el tipo de fiebre, su afectación sistémica y la presencia o no de afectación de otros órganos como hígado, bazo, pulmón, corazón o SNC, mediante estudios de imagen adecuados (Rx, Eco,TAC...).

Se reflejaron también los datos de laboratorio durante el periodo agudo de la infección: número de leucocitos, nivel de hemoglobina (considerando anemia a hemoglobina menor de 12 g/100ml), coagulación, gasometría, VSG y PCR.

Para establecer los probables factores de riesgo, se reflejaron la edad, el sexo, el servicio de ingreso y las principales enfermedades de base del paciente como: tumor sólido activo, transplante de órgano sólido o de médula ósea, leucemia-linfoma, ADVP-VIH, diabetes mellitus, enfermedad cardiocirculatoria, gastrointestinal, hepatopatía, S.N.C. y EPOC.

Durante el ingreso y/o las seis semanas previas a la fungemia se estudiaron los antecedentes de ingreso en UCI, el uso de catéteres, sondas, alimentación parenteral, intubación, ventilación mecánica, cirugía mayor y drenajes quirúrgicos, neutropenia (diferenciando si el enfermo manifestaba menos de 100 neutrófilos, entre 100 y 500 ó entre 500 y 1000), si presentaba insuficiencia renal, si había recibido transfusiones sanguíneas, quimioterapia o/y corticoides (a dosis estándar de 0,5mg/Kg/día). Si presentó infecciones previas y el tipo de infección, si recibió antibióticos previos y el número de ciclos de antibióticos recibidos. Definiendo como un ciclo de tratamiento, el recibido con una duración mínima de una semana. También se valoró el uso previo de antifúngicos y el tipo de antifúngico utilizado.

Estudio del tratamiento

Se consideró tratamiento *precoz* cuando se instauró en las primeras 48 horas de recibir la información microbiológica y *tardío* si fue después. Se consideró tratamiento *adecuado*, si el hongo era sensible al antifúngico instaurado, administrado a las dosis óptimas y con una duración mínima de 14 días. Era *inadecuado* si no se cumplían estos requisitos o se omitía el tratamiento^{75,147,148}

De igual manera se consideró precoz la retirada del catéter cuando se realizaba en las primeras 48 horas del conocimiento de la candidemia.

Los criterios evolutivos (curación y éxitus) se ajustan a los descritos en la literatura¹⁴⁹. Así se define como *curación*, la desaparición de la clínica con hemocultivo negativo tras cinco días de tratamiento antifúngico; como *éxitus*, cuando el paciente fallece durante el episodio de candidemia, considerándose que la mortalidad está relacionada directamente con la fungemia, si el éxitus del paciente se produce durante el periodo agudo de la infección o durante la semana posterior a finalizar el tratamiento antifúngico, si no existe otra causa que lo justifique.

Estudio de los factores pronóstico

Para el estudio de los factores asociados a mortalidad y supervivencia, se estudiaron todas las variables clínicas de los pacientes correlacionándolas con curación y éxitus.

Aspectos éticos:

Los datos recogidos se guardaron por su número de historia clínica y se clasifican por su edad, sexo y servicio de hospitalización.

Los pacientes conservaron su anonimato.

Método estadístico:

Se ha realizado una estadística descriptiva para cada variable obteniéndose la distribución de frecuencias (absolutas y relativas); en el caso de variables cuantitativas se calculó también parámetros característicos: media, mediana, desviación típica, máximo y mínimo.

Para el estudio comparativo de los patrones de cambio de los dos grupos se realizaron los siguientes estudios:

a) Entre dos variables cualitativas: contrastes de independencia mediante el análisis de tablas de contingencia, con el test de la χ^2 de Pearson, complementado con análisis de residuos. En los casos en que la muestra era insuficiente, se realizó el test exacto de Fisher.

b) Comparación de grupos: contrastes de igualdad de medias para datos independientes con el test de la T-student.

c) Para el análisis de los factores pronóstico: se realizó un estudio bivalente de la variables mortalidad con los factores potenciales de riesgo ; las variables significativas se sometieron a un estudio multivalente mediante un análisis de regresión logística, donde se valoraron los factores más significativos asociados a mayor mortalidad y los más significativo asociados a protección de mortalidad.

Se consideró que la diferencia era significativa cuando $p < 0,05$.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 15.0.

Protocolo de recogida de datos :

FILIACION DEL PACIENTE

APELLIDOS:

NOMBRE:

SERVICIO:

SEXO: H/M

EDAD:

FECHA DE INGRESO: / /

FECHA DE ESTUDIO: / /

INTRAHOSP/EXTRAHOSP:

MOTIVO DE INGRESO:

ENFERMEDAD DE BASE

- | | | |
|----------------------|--|-------------|
| * Diabetes mellitus | * ADVP-VIH | * SNC |
| * Cardiocirculatoria | * Gastrointestinal | * EPOC |
| * Enfermedad renal | * Hepatopatía | * TM.sólido |
| * Leucemia/Linfoma | * Transplante: órgano sólido/médula ósea | |
| * Politraumatismo | | |

*Pronóstico enf. base: Rapidamente fatal /Ultimamente f. /No f.

FACTORES PREDISPONENTES

- | | | |
|--------------------------------|---|-----------------|
| * Vía central | * Vía periférica | * Sonda vesical |
| * Ingreso en UCI | * Nutrición parenteral | * Corticoides |
| * Intubación | * Quimioterapia | * Insuf. Renal |
| * Resp. Asistida | * Drenajes quirúrgicos | * Transfusión |
| * Neutropenia | * Grado de neutropenia: <100;100-500;500-1000 | |
| * Cirugía previa: SI /NO | * Antifúngicos previos: | |
| * Infecciones previas: SI /NO | * Tipo: | * Tratamiento: |
| * Antibióticos previos: SI /NO | * Tipo: | * Nº ciclos: |

RESULTADO DE HEMOCULTIVO

- * Tipo de hongo aislado:
- * Sensibilidad: a) Fluconazol: sensible resistente b) Anfotericina
- * Foco:
- * Infección bacteriana asociada: SI /NO :
 - Hemocultivo positivo -Otros cultivos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fecha de comienzo de los síntomas: / /

- | | | |
|-------------------------|---------------|------------------|
| * Fiebre | * Hipotensión | * CID |
| * Hepatomegalia | * Shock | * SNC |
| * Insuf Renal | * Trombopenia | * Esplenomegalia |
| * Distress respiratorio | | |

* Gravedad de situación clínica: crítica mala regular

* Rapidez de progresión clínica:
superaguda (<24h) aguda (24-72h) subaguda (>72h)

DATOS DE LABORATORIO

- | | | | |
|----------------|-------------|------------|-----------------------|
| * Leucocitos: | >12000 | 3000-12000 | <3000 |
| * VSG >35 | * Hb <12g/l | | |
| * PCR: | <5 | 5-10 | 11-20 >20 |
| * Coagulación: | PTTA | TP | Actividad Fibrinógeno |
| * Gasometría: | pH | pO2 | pCO2 Sat O2 CO3H |

TRATAMIENTO

- | | |
|---------------------|---------------------|
| * Precoz (<48h) | * Tardío (>48h) |
| - Adecuado: SI / NO | - Adecuado: SI / NO |

* Retirada precoz de vía v. central: SI / NO

Antifúngico

Dosis/Vía

Duración

- * Toxicidad:
- | | | | |
|---------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| - Fiebre | - Hipotensión | - Nauseas | - Vómitos |
| - Dolor epigástrico | - Dolor retroesternal | - Nefrotoxicidad | - Escalofríos |

EVOLUCIÓN

* CURACIÓN

- * ÉXITUS a. no relacionado
b. relacionado

RESULTADOS

4

R

RESULTADOS

4.1 Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales.

- INCIDENCIA Y DEMOGRAFÍA:

Se documentaron 107 casos de candidemias de los 67.863 pacientes ingresados en el Hospital entre enero de 2002 y mayo de 2005. Su incidencia fue de 15,1/10.000 pacientes hospitalizados. De los que 79 (73,8%) eran hombres y 28 (26,2%) eran mujeres. La edad de los enfermos osciló entre 17 y 87 años con una media de 60,71±16,9. En cuanto al servicio de ingreso; 72 pacientes (67,3%) ingresaron en servicios Quirúrgicos, 27 (25,2%) en servicios Médicos y 8 (7,5%) en la zona de Onco-hematología. Los motivos de ingresos principales fueron: cirugía cardiovascular, cirugía abdominal (laparotomía) y politraumatismos.

- EPIDEMIOLOGÍA:

La enfermedad de base predominante era la cardiocirculatoria y la gastrointestinal, ambas con 45 pacientes (42,1%) cada una. Presentaban enfermedad del S.N.C 31 enfermos (29%). Tumores sólidos y diabetes mellitus se encontraban en 28 y 27 de los pacientes (26% y 25%) respectivamente.

Según el pronóstico de la enfermedad de base (McCabe Jackson)¹⁴⁰, presentaban un pronóstico no fatal 60 pacientes (56%), últimamente fatal 34 (31,8%) y rápidamente fatal 13 (12%).

Como factores predisponentes asociados más frecuentemente a candidemia observamos que todos llevaban vía periférica y habían recibido antibióticos de amplio espectro recientemente. El catéter venoso central, la nutrición parenteral y la sonda vesical estaban presentes en 97 pacientes (87%) cada uno. 84 pacientes (78%) fueron intervenidos quirúrgicamente. 81 (75,7%) habían recibido ventilación mecánica y 77 (72%) fueron intubados. Llevaban drenajes quirúrgicos 75 pacientes (70%), el mismo número recibió una o más transfusiones sanguíneas. Ingresaron en la UCI 63 pacientes (59%). Presentaron insuficiencia renal 43 pacientes (40%) y había recibido corticoides y quimioterapia 41 (38%) y 11 (10%) respectivamente. 8 pacientes (7,5%) presentaban neutropenia, de estos, 3 tenían entre 500 y 1000 neutrófilos, otros 3 entre 100 y 500 neutrófilos y 2 pacientes menos de 100 neutrófilos.

- INFECCIONES Y ANTIBIÓTICOS PREVIOS:

Presentaron infecciones previas a la candidemia 87 pacientes (81%), de estas 20 casos (23%) eran sepsis y el microorganismo más frecuentemente aislado fué *S. epidermidis* y el segundo *Enterococcus sp.* La infección respiratoria, con 23 casos (26%), fue la más frecuentemente observada previa a la candidemia.

Todos los pacientes habían recibido al menos 1 ciclo de antibióticos, de los que 86 (80%) recibieron más de 2 ciclos. Siendo los más frecuentes: penicilinas 32 pacientes (30%), luego cefalosporinas 23 (21,5%), carbapenems 18 (17%) y gluco péptidos 14 (13%).

15 pacientes (14%) recibieron antifúngicos previos, en 12 de estos pacientes el antifúngico administrado fue fluconazol.

- MICROBIOLOGÍA:

Candida albicans fue la levadura más frecuentemente aislada con 49 hemocultivos positivos (46%), la segunda más frecuente era *C. parapsilosis* con 26 aislados (24%), después *C. glabrata* 14 (12,1%), le siguen *C. tropicalis* con 12 (11%), *C. krusei* con 2 (1,8%), con 1 caso (0,9%) *C. lusitaniae* y por último las policandidemias: *C. parapsilosis* + *C. tropicalis*; *C. albicans* + *C. tropicalis* y *C. glabrata* + *C. parapsilosis*, con 1 caso (0,9%) cada una de ellas. El grupo de *Candida no albicans* supuso un 54% de los aislamientos, frente a *C. albicans* que se aisló en un 46% de los hemocultivos.

En cuanto a la sensibilidad a los principales antifúngicos, 96 aislados (84%) fueron sensibles a fluconazol, 8 (7,5%) presentaban sensibilidad intermedia o dosis dependiente y 9 casos (9,9%) eran resistentes. 106 aislados (99%) fueron sensibles a la anfotericina B y 1 caso (1%) presentaba sensibilidad intermedia o dosis-dependiente. Las resistencias intermedia y alta resistencia correspondían a *C. krusei* y *C. glabrata*.

En el estudio descriptivo de los focos de origen de la candidemia dieron positivos los cultivos del catéter en 40 ocasiones (49%); foco urinario: 20 (24,7%); abdominal: 8 (9,9%); heridas quirúrgicas: 7 (8,6%); quemaduras: 6 (7,4%); origen respiratorio: 6 (7,4%) y en 26 casos (24,3%) no se informó el foco de origen.

En cuanto a las infecciones asociadas, 57 pacientes (53%) presentaron infección concomitante, de los que 44 (77%) padecieron bacteriemia asociada a la candidemia. El microorganismo más frecuentemente aislado en estos hemocultivos fue *S. epidermidis*, después *Enterococcus sp.* y tercero *S. aureus*.

Pseudomona aeruginosa y *Klebsiella sp.* se aislaron en menor proporción. 50 pacientes (46,7%) no presentaron ninguna infección concomitante.

- CLÍNICA Y COMPLICACIONES:

Todos los pacientes (100%) presentaron fiebre de alto grado y 49 (45,8%) hipotensión, apareció trombopenia en 28 pacientes (26%), afectación del SNC en 22 enfermos (20,6%), hepatomegalia y esplenomegalia en 20 (18,7%) y 14 (13%) pacientes respectivamente.

Las complicaciones derivadas de la candidemia se observaron en 86 pacientes (80,4%), de los que 40 tenían 2 ó más complicaciones. Por orden de frecuencia: insuficiencia renal se observó en 46 pacientes (43%), distrés respiratorio en 42 (39%), shock en 36 (33,6%), CID en 14 enfermos (13%) y 1 caso (1%) de endoftalmitis.

La situación clínica de los pacientes se consideró crítica en 52 casos (48,6%), mala en 41 pacientes (38%) y regular en los restantes 14 (13%).

Según la rapidez de progresión de los síntomas, de los 53 pacientes fallecidos, evolucionaron de forma subaguda 38 pacientes (73%), aguda 8 (15%) y superaguda 6 (11,5%).

- DATOS DE LABORATORIO:

Hemos recogido los datos de laboratorio más relevantes durante la fungemia, como el número de leucocitos, 57 casos (53%) presentaban más de 12.000; 43 casos (40%) entre 3000 y 12.000 y 6 pacientes (5,6%) menos de 3000. Presentaron anemia 97 pacientes (90,7%). Otros parámetros reflejados son: V.S.G., P.C.R., coagulación y gasometría (Tabla 1).

- TRATAMIENTO:

95 enfermos (88,8%) recibieron tratamiento antifúngico, 12 enfermos (11,2%) no recibieron dicho tratamiento. El tratamiento se consideró precoz en 73 ocasiones (76,8%) y tardío en 22 (23,2%).

De los 95 casos que recibieron tratamiento, este fue adecuado en 86 pacientes (90,5%) y no adecuado en 9 (9,5%).

En relación al tipo de antifúngico administrado, fluconazol lo fue en 54 ocasiones (56,8%); voriconazol en 13 (13,7%); anfotericina B complejo liposomal en 12 (12,6%) casos; AB complejo lipídico y ABD en 8 y 7 pacientes (8,4 y 7,4%) respectivamente y a 1 enfermo (1%) se le administró caspofungina.

En relación al tratamiento antifúngico administrado apareció toxicidad en 8 ocasiones (7,5%). En 6 pacientes la toxicidad se debió a anfotericina B desoxicolate. Los efectos adversos más frecuentes fueron: fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor epigástrico y nefrotoxicidad que apareció en 2 de estos 6 pacientes. De los 2 pacientes restantes, uno presentó epigastralgia, náuseas y vómitos tras la administración de fluconazol, y el otro borrosidad transitoria y epigastralgia tras voriconazol.

- EVOLUCIÓN:

De los 107 pacientes, 54 (50,5%) evolucionaron hacia la curación y 53 (45,5%) fueron éxitos. Del total de éxitos, 24 (45,3%) lo fueron directamente relacionados con la fungemia y en 29 casos (54,7%) el éxito no se relacionó directamente con la infección.

En cuanto a la evolución según el tipo de *Candida* aislada, de los 49 pacientes con hemocultivo positivo para *C. albicans*, curaron 25 (51%), de los 58 con *C.*
















no albicans curaron 29 (50%); de las 26 *C. parapsilosis*, 14 curaron (54%); de 13 con *C. glabrata* curaron 6 (46%); de los 12 con *C. tropicalis*, 6 (66,6%). En los 2 pacientes que se aisló *C. krusei* y en 1 que se aisló *C. lusitaniae*, fallecieron los tres. De los 4 enfermos con policandidemia sólo 1 se curó (25%).

El estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales (2002-2005) se detalla en la **Tabla 1**.

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

	Casos	%
AÑO DE INGRESO		
<ul style="list-style-type: none"> ✚ 2002- Mayo 2005 	107	100
SEXO		
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Hombres ✚ Mujeres 	79 28	73,8 26,2
SERV. INGRESO		
<ul style="list-style-type: none"> ✚ MÉDICOS ✚ QUÍRURG.-TRAUMA ✚ ONCO-HEMATOLOGÍA 	27 72 8	25,2 67,3 7,5
MOTIVO CONSULTA		
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Qx. CV. ✚ Qx. TM. Laparotomía ✚ Politraumatismo ✚ Neurológico. Ictus ✚ Leucemia/linfoma/Qt. ✚ Digestivo ✚ Infecciosas ✚ Tumor ✚ Quemaduras ✚ Respiratorio ✚ Transplantes ✚ Nefrológico 	21 18 17 9 7 7 6 6 5 5 4 2	19,6 16,8 15,9 8,4 6,5 6,5 5,6 5,6 4,7 4,7 3,7 1,9

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**









	Casos	%
ENFERMEDAD DE BASE		
 <i>Cardocirculatorio</i>		
 <i>Gastrointestinal</i>	45	42,1
 <i>S.N.C</i>	45	42,1
 <i>TM. Sólido</i>	31	29
 <i>Diabetes m.</i>	28	26,2
 <i>Renal</i>	27	25,2
 <i>Politraumatismo</i>	26	24,3
 <i>EPOC</i>	21	19,6
 <i>Hepatopatía</i>	20	18,7
 <i>Leucemia-Linfoma</i>	20	18,7
 <i>Transplante</i>		
 <i>ADVP-VIH</i>	8	7,5
	6	5,6
	3	2,8
PRONÓSTICO ENF. DE BASE		
 <i>No Fatal</i>	60	56,1
 <i>Últimamente fatal</i>	34	31,8
 <i>Rapidamente fatal</i>	13	12,1

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

	Casos	%
FACTORES PREDISponentES		
✚ Vía periférica	107	100
✚ ATB previos	107	100
➤ 1 ciclo	21	19,6
➤ ≥2 ciclos	86	80,4
✚ Vía central	97	90,6
✚ Nutrición parent.	97	90,6
✚ Sonda vesical	97	90,6
✚ Cirugía previa	84	78,5
✚ Resp. Asistida	81	75,7
✚ Intubación	77	72
✚ Drenaje quirúrg.	75	70,1
✚ Transfusiones	75	70,1
✚ U.C.I.	63	58,9
✚ Insuficiencia renal	43	40,2
✚ Corticoides	41	38,3
✚ Antifúngicos prev.	15	14
✚ Quimioterapia	11	10,3
✚ Neutropenia	8	7,5
➤ 500- 1000	3	37,5
➤ 100- 500	3	37,5
➤ < 100	2	25

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
Nº CICLOS	1	26	4,21	3,540
ATB DIFERENTES	1	11	2,91	1,783

	Casos	%
TIPO DE ANTIBIÓTICO PREVIO		
 <i>Penicilinas</i>	32	30
 <i>Cefalosporinas</i>	23	21,5
 <i>Carbapenems</i>	18	16,8
 <i>Glucopéptidos</i>	14	13,1
TIPO DE ANTIFÚNGICO PREVIO		
 <i>Fluconazol</i>	12,1	80
 <i>Anfotericina B</i>	1	6,6
 <i>Voriconazol</i>	1	6,6
 <i>Otros</i>	1	6,6

	<i>Mínima</i>	<i>Máxima</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
EDAD	17	87	60,71	16,938
Tº HASTA F.	4	203	26,83	25,892
Tº ESTUDIO	1	220	29,02	34,332

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

	Casos	%
INFECCIONES		
PREVIAS		
✚ NO	20	18,7
✚ SI	87	81,3
➤ Respiratoria	23	26,4
➤ Sepsis	20	23
➤ Peritonitis	14	16,1
➤ Urinaria	13	15
➤ Posquirúrgica	11	12,6
➤ Flebitis	3	3,4
➤ Neuro. y otras	3	3,4
MICROORGANISMOS		
PREVIOS en sepsis		
✚ <i>S. epidermidis</i>	6	30
✚ <i>Enterococcus</i>	4	20
✚ <i>S. aureus</i>	3	15
✚ <i>Klebsiella</i> <i>pneumon.</i>	2	10
✚ <i>Haemofillus i.</i>	1	5
✚ <i>E. coli</i>	1	5
✚ <i>S. hominis</i>	1	5
✚ Otros	2	10

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

	Casos	%
TIPO DE CANDIDA		
✚ <i>Cándida álbicans</i>	49	45,8
✚ <i>C. no albicans</i>	58	54,2
➤ <i>C. parapsilosis</i>	26	24,3
➤ <i>C. glabrata</i>	14	12,1
➤ <i>tropicalis</i>	12	11,2
➤ <i>krusei</i>	2	0,9
➤ <i>C.lusitaniae</i>	1	0,9
➤ <i>C.parapsilosis+C.tropicalis</i>	1	0,9
➤ <i>C.álbicans+C.tropicalis</i>	1	0,9
➤ <i>C.glabrata+C.parapsilosis</i>	1	0,9
SENSIBILIDAD FLUCONAZOL		
✚ <i>Sensible</i>	90	84,1
✚ <i>Interm. Dosis depend.</i>	8	7,5
✚ <i>Resistente</i>	9	8,4
SENSIBILIDAD ANFOTER.		
✚ <i>Sensible</i>	106	99
✚ <i>Interm. Dosis depend.</i>	1	1
✚ <i>Resistente</i>	0	0
FOCO		
✚ <i>SI</i>	81	75,7
✚ <i>NO</i>	26	24,3
➤ <i>Catéter</i>	40	49,4
➤ <i>Urinario</i>	20	24,7
➤ <i>Abdominal. G.I.</i>	8	9,9
➤ <i>Herida Qx. Quemad.</i>	7	8,6
➤ <i>Respiratorio</i>	6	7,4

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

	Casos	%
INFECC. BACTERIANA ASOCIADA		
SI	57	53,3
NO	50	46,7
TIPO DE INFECC. BACTERIANA ASOC.		
Sepsis	44	77,2
Respiratoria	5	8,8
Postquirúrgica	5	8,8
Peritonitis	2	3,5
Flebitis	1	1,7
MICROORGANISMOS ASOCIADOS en sepsis		
<i>S. epidermidis</i>	13	29,5
<i>Enterococcus</i>	10	22,7
<i>S. aureus</i>	5	11,4
<i>Pseudomona a.</i>	4	9,1
<i>Klebsiella</i>	3	6,8
<i>E. coli</i>	3	6,8
Otros	6	13,6

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

	Casos	%
CLÍNICA		
✚ Fiebre	107	100
✚ Hipotensión	49	45,8
✚ Trombopenia	28	26,2
✚ S.N.C.	22	20,6
✚ Hepatomegalia	20	18,7
✚ Esplenomegalia	14	13,1
COMPLICACIONES	86	80,4
✚ ≥2 C.	40	37,4
✚ Insuficiencia renal	46	43
✚ Distress resp.	42	39,2
✚ Shock	36	33,6
✚ CID	14	13,1
✚ Endoftalmitis	1	0,9
SITUACIÓN CLÍNICA		
✚ Crítica	52	48,6
✚ Mala	41	38,3
✚ Regular	14	13,1
RAPIDEZ PROGRESIÓN SINTOMAS		
✚ Subaguda		
✚ Aguda	39	73,1
✚ Superaguda	8	15,4
	6	11,5

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

DATOS DE LABORATORIO	Casos	%
✚ Leucocitos		
➤ 12000	57	53,3
➤ 3000-12000	43	40,2
➤ < 3000	6	5,6
✚ Hemoglobina		
➤ >12	8	7,5
➤ <12	97	90,7
✚ V.S.G.		
➤ < 35	2	1,87
➤ >35	21	19,62
➤ Sin datos	84	78,5
✚ P.C.R.		
➤ 5-10	5	4,7
➤ 11-20	9	8,4
➤ >20	7	6,5
➤ Sin datos	86	80,37

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

DATOS DE LABORATORIO	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
✚ Coagulación				
➤ <i>PTTA</i>	21	99	32,81	12,954
➤ <i>TP</i>	10	33	15,23	3,726
➤ <i>AP</i>	18	995	84,22	93,940
➤ <i>Fibrinógeno</i>	7	1006	528,27	210,965
✚ Gasometría				
➤ <i>pH</i>	7,13	7,82	7,64	2,53
➤ <i>pO2</i>	7	222	86,93	41,097
➤ <i>pCO2</i>	16	89	38,83	10,048
➤ <i>CO3H</i>	12	98	23,98	10,289
➤ <i>Sat. O2</i>	0	100	91,39	11,724



**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**



	Casos	%
TRATAMIENTO P/T		
SI	95	88,8
➤ PRECOZ	73	76,8
➤ TARDÍO	22	23,2
NO	12	11,2
TRATAMIENTO A/NO A		
ADECUADO	86	90,5
NO ADECUADO	9	9,5
RETIRADA PRECOZ DE VÍA		
SI	63	65
NO	34	35

	Casos	%
TIPO DE ANTIFÚNGICO		
FLUCONAZOL		
VORICONAZOL	64	67,4
ABD	3	3,2
A.B LIPÍDICA	7	7,4
A.B LIPOSOMAL	8	8,4
CASPOFUNGINA	12	12,6
	1	1

**Tabla 1: Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales
(2002-2005)**

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
DÍAS DE TRATAMIENTO	0	40	12,00	8,655

	Casos	%
TOXICIDAD		
 SI	8	7,5
 NO	99	92,5

	Casos	%
EVOLUCIÓN		
 Curación	54	50,5
 Éxitus	53	45,5
➤ E. relacionado	24	45,3
➤ E. no relacionado	29	54,7

EVOLUCIÓN SEGÚN EL TIPO DE CANDIDA	CASOS n(%)	CURACIÓN n(%)	ÉXITUS n(%)
✚ <i>C. albicans</i>	49 (45,8)	25 (51)	24 (49)
✚ <i>C. no albi.</i>	58 (54,2)	29 (50)	29 (50)
➤ <i>C. paraps.</i>	26 (24,3)	14 (54)	12 (46)
➤ <i>C. glabrata</i>	13 (12,1)	6 (46)	7 (54)
➤ <i>C. tropical.</i>	12 (11,2)	8 (66,6)	4 (33,3)
➤ <i>C. krusei</i>	2 (1,9)	0 (0)	2 (100)
➤ <i>C. lusitan.</i>	1 (1)	0 (0)	1 (100)
➤ <i>Policand.</i>	4 (3,7)	1 (25)	3 (75)

4.2 Patrones de cambios clínico-epidemiológicos.

La incidencia anual de candidemia en el periodo de estudio (P2) fue de 15,8 por cada 10.000 pacientes ingresados, superior a la de la serie histórica (P1) que fue de 9 por cada 10.000 pacientes ingresados.

La edad media aumento de 51,6 a 60,7 años en P2 lo que fue significativo ($p < 0,05$).

El ingreso en servicios Quirúrgicos fue mayoritario en los dos grupos respecto a los servicios Médicos, pero estos últimos se incrementaron significativamente en P2 (32,7%), respecto de P1 (8,75%).

Los enfermos en P2 presentaban al ingreso más enfermedades de base que el grupo P1, siendo esto significativo para la diabetes mellitus y para los ictus. En cuanto a la diabetes en P2 hubo 27 casos (25,2%) frente a los 10 casos (12,5%) de P1 y respecto a los ictus, 9 enfermos (8,4%) en P2 y ninguno en P1 ($p < 0,05$).

En relación a los factores de riesgo; la cirugía previa, aumento de forma significativa en P2 (78%) respecto a P1 (43%) ($p < 0,05$).

En P2 se aislaron *Candida albicans* en 49 casos (45,8%) frente a 53 (66,25%) en el histórico (P1) ($p < 0,05$). Por otro lado, se incrementaron el grupo de *C. no albicans* de 27 (33%) en P1 a 58 (54%) en P2, a expensas fundamentalmente del aumento de: *C. parapsilosis*, 24% en P2 frente a 16% en P1; *C. glabrata*, 13% en P2 frente a 6% en P1 y *C. tropicalis*, 11% en P2 frente a 7,5% en P1.

Para los focos de origen de la candidemia, de P1 a P2, descendieron el número de focos no aclarados, de un 55% a un 24% y se incrementó el aislamiento de las levaduras en foco abdominal, de 0 casos (0%) a 8 casos (7,5%) ($p < 0,05$).

La bacteriemia asociada a la candidemia aumentó significativamente ($p < 0,05$) de 16 (20%) en P1 a 44 (41,2%) en P2.

Según la situación de gravedad clínica inicial, se observó significativamente mayor número de pacientes críticos en P2, 52 pacientes (49,6%) respecto de P1, 23 pacientes (28,7%). ($p < 0,05$)

También aumentaron, de P1 a P2, el número de pacientes con complicaciones, 52 (65%) y 86 (80,4%) respectivamente, lo que fue significativo ($p < 0,05$).

A pesar de todo, en la evolución de estos pacientes, no varió de forma relevante el porcentaje de éxitus ni el de curaciones entre ambos grupos. En cuanto a la mortalidad, 49% en P2 frente al 51% en P1 y respecto a la curación, 50% en P2 frente a 48% en P1.

El estudio comparativo del patrón clínico epidemiológico de los pacientes correspondientes a P1 y P2 se detalla en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: Cambios Clínico-Epidemiológicos. Candidemias Nosocomiales
P1 versus P2**

	P1 N = 80 n (%)	P2 N = 107 n (%)	P
INCIDENCIA <i>/10.000 ing.</i>	9,1	15,8	< 0,05
EDAD MEDIA	51,6	60,7	< 0,05
SEXO			
♂ <i>Hombre</i>	51 (63,75)	79 (73,8)	ns
♀ <i>Mujer</i>	29 (36,25)	28 (26,2)	
SERVICIOS INGRESO			
♂ <i>Médicos</i>	7 (8,75)	35 (32,7)	< 0,05
♀ <i>Quirúrgicos</i>	73 (91,25)	72 (67,3)	

**Tabla 2: Cambios Clínico-Epidemiológicos. Candidemias Nosocomiales
P1 versus P2**

	P1 N = 80 n (%)	P2 N = 107 n (%)	P
ENFERMEDAD DE BASE			
✚ Neoplasia	29 (36,25)	36 (33,6)	ns
✚ Politrauma.	18 (22,5)	21 (19,6)	ns
✚ Diabetes M.	10 (12,5)	27 (25,2)	< 0,05
✚ Cardiocircul.	9 (11,25)	9 (8,4)	ns
✚ Ictus	0 (0)	9 (8,4)	< 0,05
✚ Otras	14 (17,5)	5 (4,7)	< 0,05
FACTORES PREDISPONENTES			
✚ Catéter V. C..	80 (100)	97 (90,6)	ns
✚ NPT	80 (100)	97 (90,6)	ns
✚ ATB previos	80 (100)	107 (100)	ns
➤ ≥2ciclos	65 (80,2)	86 (80,4)	ns
➤ 1 ciclo	15 (19,8)	21 (19,6)	ns
✚ Sonda vesical	70 (86,4)	97 (90,6)	ns
✚ Ventilación m.	66 (81,4)	81 (75,7)	ns
✚ Transfusiones	55 (67,9)	75 (70,1)	ns
✚ Qx. previa	35 (43,2)	84 (78,5)	< 0,05

**Tabla 2: Cambios Clínico-Epidemiológicos. Candidemias Nosocomiales
P1 versus P2**

	P1 N = 80 n (%)	P2 N = 107 n (%)	P
TIPOS DE CANDIDAS			
✚ <i>C. albicans</i>			
✚ <i>C. no alb.</i>	53 (66,25)	49 (45,8)	< 0,05
➤ <i>C. parapsil.</i>	27 (33,75)	58 (54,2)	
➤ <i>C. glabrata</i>	13 (16,25)	26 (24,3)	
➤ <i>C. tropicalis</i>	5 (6,25)	14 (13,1)	
➤ <i>C. krusei</i>	6 (7,5)	12 (11,2)	
➤ <i>C. lusitaniae</i>	2 (2,5)	2 (1,8)	
➤ <i>Varias C.</i>	0 (0)	1 (1)	
	2 (2,5)	3 (2,8)	
FOCOS			
✚ <i>No aclarado</i>			
✚ <i>Catéter v.c.</i>	44 (55)	26 (24,3)	< 0,05
✚ <i>Urinario</i>	25 (31,25)	40 (37,4)	ns
✚ <i>Abdominal</i>	11 (13,75)	20 (18,7)	ns
✚ <i>Heridas Qx.</i>	0 (0)	8 (7,5)	< 0,05
✚ <i>Quemaduras</i>	0 (0)	4 (3,7)	ns
✚ <i>Respiratorio</i>	0 (0)	6 (5,6)	ns
	0 (0)	3 (2,8)	ns
BACTERIEMIA ASOCIADA	16 (20)	44 (41,2)	< 0,05

Tabla 2: Cambios Clínico-Epidemiológicos. Candidemias Nosocomiales P1 versus P2

	P1 N = 80 n (%)	P2 N = 107 n (%)	P
GRAVEDAD CLÍNICA			
✚ Crítica	23 (28,75)	52 (49,6)	< 0,05
✚ Regular-Mala	57 (71,25)	55 (51,4)	
COMPLICACIONES			
✚ N° Pacientes			P < 0,05
✚ Shock	52 (65)	86 (80,4)	
✚ Distress resp.	21 (26,25)	36 (33,6)	
✚ Insuf. renal	13 (16,25)	42 (39,25)	
✚ CID.	13 (16,25)	46 (43)	
✚ Endoftalmitis	0 (0)	14 (13,1)	
	5 (6,25)	0 (0)	

	P1 N = 80 n (%)	P2 N = 107 n (%)	P
EVOLUCIÓN			
✚ Curación	39 (48,75)	54 (50,5)	ns
✚ Éxito	41 (51,25)	53 (49,5)	

4.3 Estudio de los factores pronóstico asociados a mayor mortalidad en las candidemia nosocomiales.

En el estudio bivalente, los factores asociados de forma significativa a éxito del paciente fueron: edad superior a 65 años ($p < 0,03$), antecedente de trasplante de órgano sólido ($p < 0,004$), uso previo de corticoides se asoció sin ser significativo ($p < 0,07$), situación de gravedad clínica crítica inicial ($p < 0,0005$), la clínica durante la candidemia de hipotensión ($p < 0,001$) y trombopenia ($p < 0,03$), también la presencia de complicaciones derivadas de la infección como: shock ($p < 0,0005$), CID ($p < 0,01$), insuficiencia renal ($p < 0,02$) y distress respiratorio ($p < 0,05$). Además se relacionaron con mayor mortalidad el tratamiento antifúngico tardío ($p < 0,0005$) e inadecuado ($p < 0,0005$) y la no retirada precoz del catéter venoso central ($p < 0,0005$). La presencia concomitante durante la candidemia de infección respiratoria o postquirúrgica fueron factores de peor pronóstico ($p < 0,04$).

Por otro lado se asoció significativamente a mayor curación la administración de tratamiento adecuado cuando la levadura aislada era resistente o presentaba sensibilidad intermedia o dosis dependiente a fluconazol y a éxito cuando el tratamiento era inadecuado. ($p < 0,002$)

La valoración de candidemia por *C. albicans* frente al grupo de *C. no albicans* no se asoció de forma significativa a peor pronóstico, así como tampoco lo hizo el tratamiento con agentes fungistáticos (azoles) o fungicidas (anfotericinas y funginas), ni el patrón de resistencia a fluconazol. El uso previo de antifúngicos tampoco se asoció significativamente con mayor mortalidad.

En el análisis multivariante, los parámetros que se observaron asociados significativamente con mayor mortalidad fueron:




- ✓ La situación de gravedad crítica inicial (OR 76,9; IC 12,5-500),
- ✓ No retirada precoz del catéter venoso central (OR 12,2; IC 1,9-74,9).
- ✓ Tratamiento tardío o ningún tratamiento (OR 11,8; IC 1,7-81,2)

El estudio de los factores pronósticos se detalla en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Factores pronóstico asociados a mortalidad

	CURACIÓN (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	p	OR (IC 95%)
EDAD (años)				
✚ < 65	30 (60)	20 (40)	< 0,03	ns
✚ >65	24 (42,1)	33 (57,9)		
SEXO				
✚ Hombre	37 (46,8)	42 (53,2)	ns	---
✚ Mujer	17 (60,7)	11 (39,3)		
SERVICIO DE INGRESO				
✚ Médicos	17 (63)	10 (37)	ns	---
✚ Quirúrgicos	36 (50)	36 (50)		
✚ Onco-Hemato.	1 (12,5)	7 (87,5)		

Tabla 3: Factores pronóstico asociados a mortalidad

ENFERMEDADES DE BASE	CURACIÓN (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	p	OR (IC 95%)
 D.M.				
➤ <i>Si</i>	14 (51,9)	13 (48,1)	ns	---
➤ <i>No</i>	40 (50)	40 (50)		
 Neoplasia				
➤ <i>Si</i>	11 (39,3)	17 (60,7)	ns	---
➤ <i>NO</i>	43 (54,4)	36 (45,6)		
 T.O.S.				
➤ <i>Si</i>	0 (0)	6 (100)	< 0,004	ns
➤ <i>NO</i>	54 (53,5)	47 (46,5)		

DM: diabetes mellitus. T.O.S.: Transplante de órgano sólido

Tabla 3: Factores pronóstico asociados a mortalidad

FACTORES DE RIESGO	CURACIÓN (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	p	OR (IC 95%)
✚ Corticoides				
➤ Si	15 (35,6)	26 (63,4)	< 0,07	ns
➤ NO	39 (59,1)	27 (40,9)		
✚ Neutrop.				
➤ Si	3 (37,5)	5 (62,5)	ns	---
➤ No	51 (51,5)	48 (48,5)		
✚ Catéter v.c.				
➤ Si	48(49,5)	49(50,5)	ns	---
➤ No	6(60)	4(40)		
✚ NPT				
➤ Si	48 (49,5)	49 (50,5)	ns	---
➤ No	6 (60)	4 (40)		
✚ Ins. Renal				
➤ Si	20 (46,5)	23 (53,5)	ns	---
➤ No	34 (53,1)	30 (46,9)		
✚ UCI				
➤ Si	34 (54)	29 (46)	ns	---
➤ No	20 (45,5)	24 (54,5)		
✚ Vent. mec.				
➤ Si	44(54,3)	37(45,7)	ns	ns
➤ No	10(38,5)	16(61,5)		

Tabla 3: Factores pronóstico asociados a mortalidad

TIPOS DE CANDIDAS	CURACION (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	p	OR (IC 95%)
✚ <i>C. alb.</i>	25 (51)	24 (49)	ns	---
✚ <i>C. no alb.</i>	29 (50)	29(50)		
➤ <i>C. paraps.</i>	14 (53,8)	12 (46,2)		
➤ <i>C. tropica.</i>	8 (66,7)	4 (13,3)		
➤ <i>C. glabrat.</i>	6 (46,2)	7 (53,8)		
➤ <i>C. krusei</i>	0 (0)	2 (100)		
➤ <i>C. lusitan.</i>	0 (0)	1 (100)		
➤ <i>Varias C.</i>	1 (25)	3 (75)		

INFECCIÓN BACTERIANA ASOCIADA	CURACION (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	p	OR (IC 95%)
✚ NO	30 (60)	20 (40)	ns	---
✚ SI	24 (42,1)	33 (57,9)	ns	---
➤ Sepsis	22 (50)	22 (50)	ns	---
➤ Respir.	0 (0)	5 (100)	<0,04	ns
➤ PosQx.	1 (20)	4 (80)	< 0,04	ns
➤ Periton.	1 (50)	1 (50)	ns	---
➤ Flebitis	0 (0)	1 (100)	ns	---

Tabla 3: Factores pronóstico asociados a mortalidad










	CURACION (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	p	OR (IC 95%)
CLÍNICA				
 Hipotensión				
➤ SI	15 (30,6)	34 (69,4)	< 0,001	ns
➤ NO	39 (67,2)	19 (32,7)		
 Trombopenia				
➤ SI	9 (32,1)	19 (67,9)	< 0,03	ns
➤ NO	45 (57)	34 (43)		
COMPLICACIONES				
 Shock				
➤ SI	7 (19,4)	29 (80,5)	< 0,0005	ns
➤ NO	47 (66,2)	24 (33,8)		
 Distress resp				
➤ SI	12 (28,6)	30 (71,4)	< 0,05	ns
➤ NO	42 (64,6)	23 (35,4)		
 Insuf. renal				
➤ SI	16 (34,8)	30 (65,2)	< 0,02	ns
➤ NO	38 (62,3)	23 (37,7)		
 CID				
➤ SI	3 (21,4)	11 (78,6)	< 0,01	ns
➤ NO	51 (54,8)	42 (45,2)		

Tabla 3: Factores pronóstico asociados a mortalidad

GRAVEDAD INICIAL	CURACION (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	p	OR (IC 95%)
<ul style="list-style-type: none">  Crítica  Mala  Regular 	<p>6 (11,5)</p> <p>34 (83)</p> <p>14 (100)</p>	<p>46 (88,5)</p> <p>7 (17)</p> <p>0 (0)</p>	< 0.0005	76,9 (12,5-500)










	CURACION (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	p	OR (IC 95%)
TRATAMIENTO				
<ul style="list-style-type: none">  SI ➤ <i>Adecuado</i> ➤ <i>No adec.</i> ➤ <i>Precoz</i> ➤ <i>Tardío</i>  NO 	<p>54(56,8)</p> <p>54 (62,8)</p> <p>0 (0)</p> <p>50 (68,5)</p> <p>4 (18,2)</p> <p>0 (0)</p>	<p>41(43,2)</p> <p>32 (37,2)</p> <p>9 (100)</p> <p>23 (31,5)</p> <p>18 (81,8)</p> <p>12 (100)</p>	<p>< 0,0005</p> <p>< 0,0005</p>	<p>ns</p> <p>11,8 (1,7-81,2)</p>
Tipo de antifú.				
<ul style="list-style-type: none">  <i>Fungistático</i>  <i>Fungicida</i>  <i>Sin tto.</i> 	<p>36 (53,7)</p> <p>18 (64,3)</p> <p>0 (0)</p>	<p>31 (46,3)</p> <p>10 (35,7)</p> <p>12 (100)</p>	ns	---
Retirada precoz catéter v. central				
<ul style="list-style-type: none">  SI  NO 	<p>45 (71,4)</p> <p>4 (11,8)</p>	<p>18 (28,6)</p> <p>30 (88,2)</p>	< 0.0005	12,2 (1,9-74,9)

Tabla 3: Factores pronóstico asociados a mortalidad






	CURACION	ÉXITUS	p	OR (IC 95%)
Tratamiento empírico de Candida sp. resistente o sensibilidad intermedia a fluconazol				
 <i>Adequado</i>	8(80)	2(20)	< 0,002	ns
 <i>No adec.</i>	0	7(100)		

4.4. Influencia del tratamiento antifúngico precoz y adecuado junto con la retirada precoz del catéter vascular en su evolución

Tanto en el análisis bivariante como en el multivariante se encontraron como factores protectores de mortalidad, asociados a mayor curación: tratamiento precoz (OR 11,8; IC 1,7-81,2) ($p < 0,0005$) y retirada precoz del catéter venoso central (OR 12,2; IC 1,9-74,9) ($p < 0,0005$).

El estudio de los factores protectores de mortalidad se detalla en la **Tabla 4**

Tabla 4: Factores protectores de mortalidad

FACTORES PROTECTORES	CURACION (N=54) n (%)	ÉXITUS (N=53) n (%)	P	OR (IC 95%)
Tratamiento				
 <i>Precoz</i>	50 (68,5)	23 (31,5)	< 0,0005	11,8 (1,7-81,2)
 <i>Tardío</i>	4 (18,2)	18 (81,8)		
 <i>Ninguno</i>	0 (0)	12 (100)		
Retirada precoz catéter				
 <i>SI</i>	45 (71,4%)	18 (28,6%)	< 0.0005	12,2 (1,9-74,9)
 <i>NO</i>	4 (11,7%)	30 (88,3%)		

DISCUSIÓN

5

D

DISCUSIÓN

5.1 Estudio descriptivo de las Candidemias nosocomiales

Hemos encontrado a las candidemias nosocomiales como infecciones de alta gravedad y mortalidad (próxima al 50%), con aumento en la incidencia en los últimos años, que afecta a pacientes con enfermedad de base grave y que tiene como factores de riesgo fundamentales: la presencia de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, cirugía previa y uso previo de antibióticos. Nuestros resultados globales son superponibles a otras series^{4,26,75}

La incidencia observada en nuestro estudio, 15/10.000 ingresos, es similar que la reflejada en la literatura⁴ de 19/10.000 ingresos. De los 107 pacientes estudiados con candidemia nosocomial, la mayor parte, 73,8% eran hombres, con una edad media de 61 años y habían ingresado en servicios quirúrgicos. Casi todos presentaban una o varias enfermedades de base, siendo las principales: cardiocirculatoria y gastrointestinal, ambas presentes en un 42% de los pacientes.

En relación con los factores predisponentes no encontramos diferencias entre nuestros resultados y los de la literatura. Uno de los factores de riesgo más significativo de nuestro trabajo como en otros^{1,7,36,121} fue el uso previo de múltiples antimicrobianos. En nuestro estudio el uso previo de dos o más ciclos de antibióticos de amplio espectro es un factor frecuentemente asociado al

desarrollo de fungemias. Así mismo encontramos antecedentes de ingreso en UCI, cirugía previa y diversas manipulaciones (catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, sondas, ventilación mecánica, transfusiones, etc.).

En lo referente a la situación de gravedad clínica inicial, focos y complicaciones desarrolladas por los pacientes con candidemia nosocomial tampoco encontramos diferencias con lo descrito previamente en la literatura⁴.

En nuestro estudio se observa aumento de *C. no albicans* (54,2%) que es ahora el grupo de levaduras más frecuentemente aislado, superando claramente a *C. albicans* (45,8%) al igual que ocurre en otras series^{2,18}.

También es de destacar el aumento en las distintas series, al igual que en la nuestra, de la frecuencia de aislamientos de *C. parapsilosis*, en relación con el antecedente de nutrición parenteral y en otros estudios también con la población pediátrica, grupo que no se incluyó en nuestro estudio^{8,19,65}.

De igual forma estudiamos un caso de candidemia por *C. lusitaniae* en un paciente hematológico crítico tras largo tiempo de hospitalización, portador de catéter central y con nutrición parenteral, que había recibido antibióticos de amplio espectro y profilaxis con fluconazol y que como cabía esperar presentó una mala evolución¹⁵⁰ y resistencia a anfotericina B, siendo estas características observadas en otra serie de 16 casos de la literatura^{150,38,39,69}.

El pequeño número de policandidemias (2-3%) es semejante al encontrado en otra serie más larga y con mayor número de casos (5,2%)²⁹. Estos casos se observan fundamentalmente en pacientes oncohematológicos que llevan durante periodos prolongados de tiempo catéter venoso central o dispositivo para la administración de quimioterapia.

En cuanto al porcentaje de resistencias de *C. no albicans* a fluconazol, existen diferencias, entre las series correspondientes a distintos países y hospitales, de forma que en algunos estudios no supera el 5%²⁶. En nuestra serie encontramos un 8% de resistencias significativas de *C. glabrata* y *C. krusei* a fluconazol y presentaban sensibilidad intermedia o dosis dependiente un 7,6% de las levaduras, siendo estos resultados similares a los de otros autores⁴.

Este hecho se ha relacionado como ya hemos comentado, con el aumento de la frecuencia de *C. no albicans* e incremento del consumo de fluconazol, especialmente en los hospitales con elevado número de pacientes oncohematológicos y transplantados de médula ósea en los que se administra profilaxis con fluconazol. En este sentido, otro agente azólico, voriconazol, muestra en estudios *in vitro* una mayor actividad que fluconazol frente a *C. glabrata*. Peman y col¹⁵¹. recogiendo información sobre más de 27000 aislados de levaduras y encontraron que en 5.683 cepas de *C. glabrata*, voriconazol tenía una CMI $90 < 1 \mu\text{g/mL}$ frente un valor $> 32 \mu\text{g/mL}$ en el caso de fluconazol. En los casos de *C. glabrata*, la resistencia cruzada a los azoles es variable, pudiendo aumentar con el uso previo de fluconazol a dosis subterapéuticas mediante la inducción de las bombas de expulsión codificadas genéticamente. Así en las cepas con CMI $> 64 \mu\text{g/mL}$ de fluconazol la CMI de voriconazol se eleva y aunque el 13% de estos aislamientos resistentes a fluconazol conservan la sensibilidad frente a voriconazol, sería prudente limitar su utilización como tratamiento empírico en estos casos a estos pacientes, especialmente cuando exista el antecedente de uso previo de fluconazol.

El catéter venoso central fué el foco de origen de la candidemia más frecuentemente observado en nuestro estudio, estos hallazgos son similares a otros trabajos como el de Almirante et al⁶⁵.

Las complicaciones más frecuentes derivadas de la candidemia en nuestro trabajo eran: insuficiencia renal, distress respiratorio y shock. Siendo estos resultados semejantes a otras series^{14,21}.

La mortalidad de las distintas series de pacientes con candidemia nosocomial oscila entre 40-75%^{1,2,5}; en nuestra experiencia ha permanecido en niveles similares en el periodo de estudio, próximo al 50%, lo que pone de manifiesto la alta gravedad de estas infecciones^{152,16}. Esta mortalidad puede verse incrementada en los próximos años por el aumento de las resistencias, aunque en nuestro estudio este aumento de las resistencias no ha influido significativamente en la mortalidad, lo que está probablemente relacionado con la baja incidencia de estas.

En cuanto a la muerte directamente atribuible a la candidemia o éxitus relacionado, nuestros resultados (45%) son similares a los de otras series^{31,33}, donde se ha observado que oscila del 33 al 48%. Este amplio rango puede deberse a los diferentes criterios para distinguir la muerte directamente atribuible a la candidemia de la que no lo es. En nuestro estudio al igual que en otros³¹ consideramos éxitus relacionado, la muerte durante la fase aguda de la infección o hasta una semana después de recibir tratamiento antifúngico. En estudios prospectivos³² la mortalidad atribuible a la candidemia se estima alrededor del 5%, bastante más baja que la hasta ahora observada en estudios retrospectivos³³. No obstante lo que si parece claro es que la presencia de *Candida sp.* en el hemocultivo de un enfermo grave es un factor independiente

de mal pronóstico en su evolución³⁴. Es por ello que es muy importante conocer la situación de gravedad previa de estos enfermos.

Ante estos resultados, la aparición de fiebre elevada en un paciente hospitalizado con enfermedad de base grave, presencia de catéteres, sondas, cirugía previa, que ha recibido dos o más ciclos de antibacterianos de amplio espectro y transfusiones previas nos debe alertar de la existencia de probable candidemia.

5.2 Patrones de cambio clínico epidemiológico

En nuestro estudio comparativo hemos encontrado en el segundo periodo un aumento en la incidencia de episodios de candidemia nosocomial, así como una mayor gravedad clínica inicial, un incremento de *C. no albicans*, aumento de resistencias a fluconazol, mayor porcentaje de enfermedades de base como: diabetes mellitus y patología neurológica vascular y de la cirugía previa, observándose una mortalidad similar en ambos grupos (alrededor del 50%)¹.

El incremento en la incidencia de 9 a 15,8 por cada 10.000 pacientes ingresados representa un fenómeno que se constata de igual forma en otros estudios de la literatura; así, en las series estadounidenses oscila entre 19-24 casos por cada 10.000 ingresos hospitalarios^{4,14}

Por otra parte, aunque en distintas series de la literatura^{4,3,5}, *C. albicans* sigue siendo la especie más frecuentemente aislada en candidemias nosocomiales (50-60%), diversos estudios actuales^{2,18} han mostrado una mayor incidencia de *C. no albicans* sobre *C. albicans*, al igual que ocurre en nuestro estudio. Así, encontramos un descenso en el porcentaje de *C. albicans*, de 66% en P1 a 45,8% en P2, a expensas del aumento de especies del grupo de *Candida no albicans* como: *C. glabrata* y *C. krusei* que presentan mayores niveles de resistencia a antifúngicos convencionales como el fluconazol. Este fenómeno puede estar en relación con las variables demográficas, los diferentes grupos de pacientes estudiados en los distintos hospitales y países y con el uso previo de antibióticos (florquinolonas) y antifúngicos (fluconazol). Así, *C. krusei*, especie con resistencia intrínseca a fluconazol¹⁹, se ha relacionado con la

presencia de leucemia aguda como enfermedad de base y con uso previo de fluconazol⁶⁷.

Hemos observado también el aumento de *C. parapsilosis* en nuestro estudio actual respecto del histórico, al igual que ocurre con otras series europeas³⁵, y españolas^{65,8}. Factores de riesgo reconocidos de este incremento son el mayor uso de catéteres venosos centrales y especialmente el aumento de pacientes con nutrición parenteral^{65,8} siendo conocida la facilidad de adhesión de esta levadura a los materiales protésicos.

También aumentaron de manera significativa de P1 a P2, la situación de gravedad clínica inicial, cirugía previa, la bacteriemia asociada a la candidemia y el número de complicaciones.

La mortalidad de las distintas series^{16,83} de pacientes con candidemia nosocomial oscila entre 40-75%; en nuestra experiencia ha permanecido en niveles similares en los dos periodos de estudio, en torno al 50%, lo que pone de manifiesto la alta gravedad de estas infecciones^{152,30,32,126}

A pesar del gran avance en el tratamiento⁴ de la candidemia en nuestros hospitales, como es la aparición de nuevos antifúngicos, igual o más eficaces pero menos tóxicos que los anteriores y el mejor manejo de estos enfermos, no hemos conseguido disminuir la alta mortalidad que se deriva de esta grave infección. Esto es debido probablemente al aumento de los pacientes⁴ inmunodeprimidos, neutropénicos, al excesivo uso de antibióticos y a las múltiples manipulaciones que por un lado prolongan la vida de estos enfermos pero por otro lado aumentan todo tipo de infecciones oportunistas como las producidas por levaduras del tipo *Candida sp.*

Por lo tanto, es de gran interés, un mejor conocimiento de los patrones de cambio clínico epidemiológico, control más adecuado del uso racional de los antibióticos de amplio espectro y de los agresivos métodos diagnósticos y terapéuticos hospitalarios, junto con el desarrollo de métodos diagnósticos rápidos, que posibiliten una mejora en su diagnóstico precoz.

Por todo ello, para detectar mejor estos cambios, es preciso la monitorización de estos pacientes, así como estudiar microbiológicamente las variaciones de las resistencias de estas levaduras frente a los diversos antifúngicos, especialmente fluconazol, dentro del hospital o la zona a estudio. De esta forma podremos mejorar en el conocimiento de estas infecciones graves, su diagnóstico, control y prevención.

5.3 Estudio de los factores pronóstico asociados a mayor mortalidad en el desarrollo de la candidemia nosocomial.

La mortalidad del 49,5% en nuestra serie de pacientes con candidemia nosocomial, la encontramos asociada significativamente, con: la situación de gravedad clínica inicial crítica, el tratamiento antifúngico tardío y la no retirada precoz del catéter venoso central. Estos factores pronóstico son los únicos asociados de forma independiente a mayor mortalidad, en el estudio estadístico multivariante. OR 76,9 (IC 95%, 12,5-500); OR 11,8 (IC 95% 1,7-81,2); OR 12,2 (IC 95% 1,9-74,9).

Estos resultados son semejantes a otros estudios de la literatura^{127,75,4}, pudiendo observar en nuestro grupo de estudio que de los 22 pacientes que recibieron tratamiento tardío, solo 4 (18%) evolucionaron hacia la curación, y ninguno de los 12 que no recibieron tratamiento antifúngico. En cuanto a la retirada tardía del catéter, de los 34 pacientes, sólo 4 (12%) curaron. Otros factores que se asociaron significativamente a mayor mortalidad aunque no de manera independiente fueron: el tratamiento inadecuado¹⁵², la edad superior a 65 años, los antecedentes de transplante de órgano sólido, la clínica y aparición de las típicas complicaciones derivadas de la infección. Todos estos factores similares a los descritos en la literatura^{1,5}

De todos los factores pronóstico, en nuestra experiencia, la gravedad clínica inicial crítica constituye el factor de mayor impacto en el pronóstico de los enfermos con candidemia, con una OR de 76,9 (IC 95%, 12,5-500), siendo por tanto de gran relevancia la valoración clínica inicial de estos pacientes y la necesidad de hacer especialmente en ellos un tratamiento empírico precoz que

permita mejorar su pronóstico y evolución. Este resultado es semejante a lo encontrado en otras publicaciones^{26,9,33}.

La mortalidad del 45,5% observada en nuestro estudio, es semejante a otras series^{9,4,26,83} en las que esta variable no ha sufrido cambios significativos durante las últimas décadas, oscilando entre 40%-60%. La elevada mortalidad de las candidemias se encuentra probablemente en relación con la mayor gravedad de la patología de base de estos pacientes^{33, 26, 9,28}.

Entre los enfermos que con frecuencia presentan esta complicación infecciosa están los enfermos onco-hematológicos, subgrupo que en nuestra serie presentaban mayor mortalidad en el análisis bivariante, pero pasando a ser una variable no significativa al ajustar por otras en el análisis multivariante; este hecho probablemente esté en relación con el empleo profiláctico de fluconazol en este tipo de pacientes, de acuerdo con los protocolos al uso. La influencia que el incremento del consumo de fluconazol^{17,18} tiene sobre el desarrollo de resistencias representa un aspecto controvertido¹⁵³. Dado que en nuestra serie sólo se incluían 9 pacientes con resistencia a fluconazol y 8 con sensibilidad intermedia a dicho fármaco, no podemos hacer ninguna afirmación al respecto.

Al igual que otros investigadores⁵⁴ no hemos encontrado diferencias de mortalidad entre el grupo de pacientes con *C. albicans* y *C. no albicans*.

En nuestra serie los pacientes con *Candida* spp. resistente (CMI >64 µg/mL) o con sensibilidad disminuida (CMI 16-32 µg/mL) a fluconazol, se asociaron también a fracaso del tratamiento empírico con fluconazol en el análisis bivariante (no en el multivariante), al igual que se ha descrito en otros grupos^{130,152,154}. Además, tal y como se ha descrito en la literatura el conocimiento sobre el uso previo de fluconazol es fundamental, ya que en estos casos se incrementa la CMI frente a

otros azoles como voriconazol, pudiendo condicionar su eficacia clínica en el tratamiento de las candidemias, especialmente en los pacientes con situación clínica crítica o en inmunodeprimidos graves¹⁵⁴. En estos casos el tratamiento empírico con voriconazol debe cuestionarse y sólo cuando la sensibilidad a dicho agente muestre $CMI < 1 \mu\text{g/mL}$ tendría buena correlación con la eficacia clínica. No obstante en una serie de candidiasis refractaria a tratamiento previo con otros azoles, el tratamiento con voriconazol obtuvo una tasa de curaciones del 58%
Por otra parte en nuestra serie, al igual que se describe en otras^{1,72,78}, no hemos encontrado diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron tratamiento fungistático (azoles) o fungicida (anfotericina o caspofungina), lo cual puede estar relacionado con la precocidad, instauración rápida del tratamiento antifúngico adecuado.

5.4. Influencia del tratamiento antifúngico precoz y adecuado junto con la retirada precoz del catéter vascular en su evolución

En nuestro estudio el tratamiento antifúngico precoz y la retirada precoz del catéter emergen como factores protectores de mortalidad asociados a curación, 50/73(68,5%) (OR 11,8; IC 95% 1,7-81,2) y 45/63(71,4%), OR 12,2; IC 95% 1,9-75). Estos hallazgos son superponibles a los encontrados en otras series^{26,9,33,75,10,14} Así, Morrell y col.⁷⁵ en un estudio retrospectivo de 157 casos de candidemia encontraron que cuando el tratamiento antifúngico se iniciaba después de 12 horas de conocer la existencia de hemocultivo positivo para levaduras, la mortalidad ascendía al 31% y cuando se iniciaba después de 48 horas, al 35%, mientras que cuando se inició en las primeras 12 horas la mortalidad descendió de forma significativa hasta 11,1%. De igual forma, Almirante y col.^{4,26} observaron que la retirada tardía (> 5 días tras el inicio de la clínica) o la no retirada del catéter venoso se asociaban a mayor mortalidad, mientras que el tratamiento antifúngico precoz y la retirada precoz del catéter venoso, se asociaban a menor mortalidad. En nuestra serie la retirada precoz del catéter central se asociaba a curación. La relevancia que implica la retirada precoz de los catéteres en la evolución de la infección ya se ha descrito en otros estudios^{10,14,26} al igual que los resultados obtenidos por nosotros.

Dada la alta morbimortalidad que conlleva esta grave infección y en consonancia con las actuales recomendaciones²⁶ en el enfoque clínico y terapéutico de estos enfermos, ante la comunicación por el servicio de microbiología de presencia de levaduras en el hemocultivo, debe instaurarse rápidamente, en las primeras horas, tratamiento con el antifúngico adecuado y

proceder a la retirada del catéter venoso central. Estas medidas deberían considerarse normativa obligatoria en el protocolo clínico hospitalario del tratamiento de estas graves infecciones con el principal objetivo de disminuir la mortalidad por candidemia nosocomial.

En la actualidad las recomendaciones en el tratamiento empírico ante una sospecha de candidemia o antes de contar con el estudio de sensibilidad de una candidemia ya documentada, se recomienda estratificar según el grupo de riesgo, tal y como se refleja en distintos trabajos y en las nuevas guías terapéuticas de la IDSA aún no publicadas^{155,23,104,89}: a) candidemia en paciente no inmunodeprimido crítico: fluconazol a dosis altas o voriconazol, con especial atención a los pacientes con uso previo de azoles; b) candidemia en paciente inmunodeprimido crítico: anfotericina-B liposomal o equinocandinas (caspofungina o anidalfungina), teniendo en cuenta la resistencia de *C. parapsilosis*.

CONCLUSIONES

6

C ONCLUSIONES

- 1) Las candidemias nosocomiales constituyen infecciones de alta gravedad, con una creciente incidencia y elevada mortalidad cercana al 50%, que asientan en pacientes con enfermedad de base grave, donde la presencia de catéter venoso central, nutrición parenteral, antecedente de cirugía y uso previo de antibióticos de amplio espectro representan sus principales factores de riesgo.
- 2) En nuestro estudio comparativo hemos encontrado un aumento de la incidencia de la candidemia nosocomial, una mayor gravedad clínica inicial, incremento de *C. no albicans* sobre *C. albicans*, con aumento de resistencias a fluconazol, mayor porcentaje de enfermedades de base, y sin cambios significativos en la mortalidad.
- 3) La situación de gravedad crítica inicial junto con el tratamiento antifúngico tardío y la no retirada precoz del catéter vascular son los principales factores pronóstico asociados a mayor mortalidad.
- 4) El tratamiento antifúngico precoz y la retirada precoz del catéter vascular, constituyen los factores protectores de mortalidad, asociados a curación, más significativos en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

7

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez J, Baños V, Simarro E, Canteras M. Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998. *Enf. infecc. Microbiol. Clin.* 2001; 19: 304-307.
2. Snyderman D. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections *Chest* 2003; 123: 500S-503S.
3. Marchetti O. Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular trends, 1991-2000. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:311-20
4. Pfaller MA. Epidemiology of invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2007, p. 133-163
5. Garbino J. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 2002; 81: 425-433.
6. Ben-Abraham R. Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. *Journal of infection* 2004; 49: 317-323.
7. Swinne D. A one year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiol. Infect.* 2004; 132: 1175-1180.
8. García San Miguel L. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: Emergence of *Candida parapsilosis*. *Infection control and hospital epidemiology*; Jun 2005; 26, 6; ProQuest Medical Library. Pag 548

9. Alonso-Valle H. Candidemia in a tertiary Care Hospital: Epidemiology and factors Influencing Mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:254-257
10. Tomasa A.Nolla-Salas. Infección nosocomial. Concepto, prevención y tratamiento. Infecciones producidas por hongos. SEIMUC 1994. pag. 195-204
11. Tortorano AM. Epidemiology of Candidaemia in Europe: Results of 28-Month European Confederation of Medical Micology (ECMM) Hospital-Based Surveillance Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23: 317-322
12. Bustamante C. Treatment of *Candida* infection: a view from the trenches! Current Opinion in Infectious Diseases 2005; 18:490-495
13. Peman J. 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; 24:23-30
14. Mandell 6ª ed. 2005. Principles and practice of infectious diseases. (Elsevier Churchill Livigstone) Vol. 2
15. Sobel J.D. Practice guidelines for the treatment of fungal infectious. Clinical Infectious Diseases 2000; 30:652
16. Luzzati R. Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. Clin Microbiol Infect 2005; 11:908-913
17. Pontón J, del Palacio A. Avances y limitaciones del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por levaduras. Rev Iberoam Micol 2007; 24:181-186
18. Marco F. Trends and frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 2003. 46; 259-264

19. Durán MT. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida spp.* de hemocultivos en un periodo de cinco años (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(9): 488-92
20. Klingspor L. A prospective epidemiological survey of Candidaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 52-54
21. Schelenz S. Candidemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. Blackwell publishing Ltd 2003; *Mycoses* 46, 390-396
22. Bertagnolio S. Hospital-acquired candidemia in HIV-infected patients. Incidence, risk factors and predictors of outcome. *Journal of chemotherapy* 2004. Vol.16-n.2 (172-178).
23. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva por *Candida spp.* *Enf Infecc y Microbiol Clin* Vol 21 Num 9 Nov 2003, 498-508
24. Fraser J. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-21
25. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1531-4
26. Almirante B. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: Results from population-based surveillance Barcelona, Spain, from 2002-2003. *Journal of Clinical Microbiology*, Apr.2005,p.1829-35
27. Hajjeh RA.Sofair. 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; 42:1519-27

28. Safdar A. the predictors of outcome in immunocompetent patients with hematogenous candidiasis. *International journal of Infectious diseases* 2004; 8: 180-186.
29. Pulimood S. Polymicrobial candidemia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 44; 353-357
30. Wey SB. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1995; 148: 2642-45
31. Viudes A. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 767-774
32. Blot SI. Estimating attributable mortality of Candidemia: clinical judgement vs. Matched cohort studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 132-133
33. Gudlaugsson O. Attributable mortality of nosocomial Candidemia, revisited. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 1172-7
34. Pittet D. Microbiological factors influencing outcome of nosocomial bloodstream infection: a 6 year validated , population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1068-78
35. Krcméry V. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000; 36: 7-11
36. Boo T.W. Candidemia in an Irish tertiary referral hospital: epidemiology and prognostic factors. Blackwell publishing Ltd. *Mycoses* 2005; 48: 251-259
37. Colombo A.L. Global distribution and outcomes for *Candida species* causing invasive candidiasis: Results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasives candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 470-474.

38. Martin D. *Candida species* distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 329-33
39. Bedini A. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. Clin Microbiol Infect 006; 12:75-80
40. Tortorano A.M. The European confederation of medical mycology survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 *non-albicans Candida* isolates from blood. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003; 52,679-682.
41. Pfaller MA: Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. Journal of Clinical Microbiology, May 2003, p. 2176-2179
42. Perea S. Antifungal resistance in pathogenic fungi. Clinical Infectious Diseases 2002; 35:1073-80
43. Dismukes W. Introduction to antifungal drugs. Clinical Infectious Diseases 2000; 30: 653-7
44. Girmenia C. Breakthrough *Candida krusei* fungemia during fluconazole prophylaxis followed by breakthrough Zygomycosis during caspofungin therapy in a patient with severe aplastic anemia who underwent stem cell transplantation. Journal of Clinical Microbiology Oct. 2005; p. 5395-96
45. Imhof A. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. Clin Infect Dis. 2004; 39: 743-6
46. Kibbler CC. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida species* in England and Wales. J Hosp Infect 2003; 54:18-24
47. Pfaller MA, Diekema DJ. 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

48. White MH. The contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections (editorial). *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1129-30
49. Pfaller MA, Diekema DJ. International surveillance of bloodstream infection 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; 39:3254-9
50. Pfaller MA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida species*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY Program. The Sentry Participan group. *J Clin Microbiol* 1998 36: 1886-1889
51. Pfaller MA. Bloodstream infections due to *Candida species*: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:747-751
52. Colombo AL. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 281-286
53. Trick WE National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35:627-30
54. Pappas PG. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-643
55. Kobayashi T. A probable case of aspiration Pneumonia caused by *Candida glabrata* in non-neutropenic patient with candidemia. *Internal Medicine* Vol. 44, No.11(November 2005)

56. Komshian SV. Fungemia caused by *Candida species* and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics and evaluation of factors influencing outcome. 1989 Rev Infect Dis 11: 379-390
57. Hitchcock CA. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1962-1965
58. Nguyen MT. Orally administered amphotericin B in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients caused by azole-resistant *Candida albicans*. AIDS 10:1745-1747. 1996
59. Samra Z. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in a tertiary medical center in Israel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 592-595
60. Levy I. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 1086-1088
61. Weems JJ. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. J Clin Microbiol 1987; 25: 1029-1032
62. Levin AS. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of the healthcare workers. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30:243-249
63. Matsumoto FE Yeats isolated from blood and catheter in children from a public Hospital of Sao Paulo, Brazil, Mycopathologia 2001; 154: 63-69
64. Lupetti A. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol 2002; 40: 63-69
65. Almirante B. 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. Journal of Clinical Microbiology, May 2006, p.1681-1685

66. Jarque I. Delay of onset of candidemia and emergence of *Candida krusei* fungemia in hematologic patients receiving prophylactic fluconazole. *Haematological* 2000; 85: 441-443
67. Pan SCh. Septic *Candida krusei* thromboflebitis of inferior vena cava with persistent fungemia successfully treated by new antifungal agents. *Medical Micology* December 2005, 43, 731-734
- 67* (bis). Lin MY. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49:4555-4560
68. Klasterky J. Opportunistic infections in patients with cancer. *Annals of Oncology* 15 (Supplement 4): iv329-iv335, 2004
69. Singh N. Changing spectrum of invasive Candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(suppl):1-7
70. Tekeli A. Initial *Candida dubliniensis* isolate in *Candida spp.* Positive haemocultures in Turkey between 2001 and 2004. *Journal Compilation* 2006; *Mycoses* 49, 60-64
71. Sullivan D. *Candida dubliniensis sp.* Nov= phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidiasis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995; 141: 1507-21
72. Rex J.H. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30:662-78
73. Shin JH. Molecular epidemiological analysis of bloodstream isolates of *Candida albicans* from university hospital over a five-year period. *The journal of microbiology*, December 2005; p. 546-554
74. Mermel LA Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J. Intraven Nurs* 2001 May-Jun;24(3):180-205

75. Morrell M. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Sept. 2005, p.3640-3645
76. Alonso –Valle H. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis* 22: 254-257
77. Ascioğlu S. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:7-14
78. Anaissie EJ. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *AM J Med* 1998;104: 238-45
79. Gadea I, Cuenca-Estrella M. Recomendaciones para el diagnóstico micológico y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2004; 22(1):32-9
80. Sendid B. Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen test to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults.
81. Lain A. Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-terminal fragment of *Candida albicans* Hwp1. *BMC Microbiol* 2007; 7:35 (21 apr 2007)
- 81 (bis) Nett J. D.β-1-3 Glucan as a test for central venous catheter biofilm infections. *J Infect Dis* 2007; 195:1705-1712
82. Pickering JW. Evaluation of a (1-3)-β-D-Glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *Journal of Clinical Microbiology*, Dec. 2005, p. 5957-5962

83. Moreira-Oliveira MS. Diagnosis of candidemia by polymerase chain reaction and blood culture: prospective study in a high-risk population and identification of variables associated with development of candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2005) 24:721-726
84. Viviani MA. Four-year persistence of a single *Candida albicans* genotype causing bloodstream infections in a surgical ward proven by multilocus sequence typing. *Journal of Clinical Microbiology*, Jan.2006, p.218-221
85. Martino P. Making the diagnosis of fungal infection: when to start treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 16(3): 323-329, 2000 Nov.
86. Ostrosky-Zeichner L. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-655
87. Anidulafungina. *Drugs of today 2008*; Vol.44. Prous Science
88. Reboli AC. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*. Jun 2007, Vol 356 n. 24, pag.2472-82
89. Deck DH. Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 4(1), 137-149 (2006)
90. Pachón J. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. *Enf Infecc y Microbiol Clin* Vol 24 n. 4 Abr 2006;pag 254-263
91. Pfaller MA. Correlación entre las CMI y la respuesta para especies de *Candida* estudiadas frente a voriconazol: Análisis y propuesta de puntos de corte interpretativos. *Journal of Clinical Microbiology* Mar 2006 p. 819-826
92. Kam LW, Lin JD. Management of systemic candidal infections in the intensive care unit. *AM J Health Syst Pharm* 2002 Jan 1;59(1):33-41
93. Winston DJ. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *American Journal of Medicine*. 108(4):282-289, 2000 Mar.

94. Aguado J.M. infección fúngica. Temas a debate en enfermedades infecciosas. MSD 2003.
95. Keating GM. Caspofungin. 15:Drugs 2001;61(8):1121-9; discussion 1130-1
96. Magill SS. Triazole cross-resistance among *Candida spp.*: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. Journal of Clinical Microbiology, Feb 2006,p. 529-535
97. Corey L. Persistent fever in patients with neutropenia. N Engl Med, Vol.346, No.4. January 24, 2002
98. Ostrosky-Zeichner L. Amphotericin B: time for a new "gold standard". Clin Infect Dis 2003; 37:415-25
99. Walsh TJ. Safety,tolerance and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. Antimicrobial Agents & Chemotherapy. Vol 42 (9) (pp 2391-98), 1998
100. Kim R. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. Expert Opin pharmacother 2007, 8: 1479-92
101. Dowell JA. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degree of hepatic or renal impairment. J Clin Pharmacol 2007; 47:461-70
102. Dowell JA. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. J Clin Pharmacol 2007, 47: 305-14
103. Aperis G. Developments in the treatment of candidiasis: more choices and new challenges. Expert opin investig drugs 2006; 15:1319-36
104. Rex J.H. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for Infectious Diseases 2003; 36:1221-8

105. Philip A. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole and amphotericin B against *Aspergillus spp.* and *Fusarium spp.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3572-4
106. Milpied N. Fever in neutropenic patient. Revue du praticien. Vol 51(6) (pp 633-637), 2001
107. Donowitz GR. Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. Hematology. 113-39, 2001
108. Martino P. Making the diagnosis of fungal infection: when to start treatment. International Journal of Antimicrobial Agents. 16(3):323-329, 2000 Nov.
109. Safdar A. Prolonged candidemia in patients with cancer. Clin Infect Dis 2002 sep. 15;35(6):778-9
110. Antrun J. Meeting the challenge of systemic fungal infections in cancer: nursing implications. European Journal of Haematology. Supplementum. 57:7-11, 1996
111. Gucalp R. Management of the febrile neutropenic patient with cancer. Oncology (Huntington). 5(7): 137-44, 147; discussion 148, 1991 jul.
112. De Pauw BE. Controversies in management of candidiasis in neutropenic patients treated for malignant diseases: New versus old or better versus worse. International Journal of Infectious Diseases . Vol 1 (Suppl.1) p.S32-S36, 1997
113. Prentice HG. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. British Journal of Haematology. 98 (3):711-8, 1997 sep.
114. Frothingham R. Lipid formulations of amphotericin B for empirical treatment of fever and neutropenia. Clin Infect Dis. 2002 Oct 1;35(7):896-7; Discussion 897-8

115. García-Carbonero R. Antibiotics and growth factors in the management of fever and neutropenia in cancer patients. *Current Opinion in Hematology* 2002; 9:215-221.
116. Hughes WT. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51
117. Flynn TN. Cost effectiveness of amphotericin B plus G-CSF compared with amphotericin B monotherapy. Treatment of presumed deep-seated fungal infection in neutropenic patients in the UK. *Pharmacoeconomics*. 16(5 part 2): 543-550, 1999 nov.
118. Safdar A. Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia. Wiley InterScience nov. 2004.
119. Myoken Y. Breakthrough fungemia caused by azole-resistant *Candida albicans* in neutropenic patients with leukemia. *Correspondence CID* 2003; 36 (1 june) p.1946-7
120. Oude Lashof. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:43-48
121. Asmundsdottir LR. Improving survival of patients with Candidaemia: Analysis of prognostic factors from a long term, nationwide study in Iceland. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005; 37: 111-120
122. Ostrosky-Zeichner L. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47:3149-3154
123. Pfaller MA. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concerns for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4419-4431

124. Hughes W. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73
125. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1531-1534
126. Wenzel RP. Bloodstream infections due to *Candida species* in the intensive care unit: Identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S389-93
127. San Miguel LG. Candidemia in pediatric patients with congenital heart disease. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2006; 2006 jul.;55(3): 203-7 Epub 2006 mar 20.
128. Charles PE. Multifocal *Candida species* colonization as a trigger for early antifungal therapy. *Crit Care Med*. 2006 Mar; 34(3):913-4
129. Lean C. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006 Mar; 34(3): 730-7
130. McCallum DM. Need for early antifungal treatment confirmed in experimental disseminated *Candida albicans* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; Dec; 48(12): 4911-4
131. Nolla-Salas J. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy Study group of fungal infection in the ICU. *Intensive Care Med*. 1997 Jan;23 (1):23-30
132. Iwama A. Improved survival from fungaemia in patients with haematological malignancies: analysis of risk factors for death and usefulness of early antifungal therapy. *Eur J Haematol*. 1993 sep; 51(3): 156-60
133. Sala J. Sepsis caused by *Candida parapsilosis*. Joint and lung involvement in 2 patients with acute leukaemia. *Med Clin (Barc)*. 1990 an 204258-60

134. Martino P. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989 Nov 15;64(10):2030-4
135. Medoff G. The 10ost common question about fungal infections. *Infect Dis Clin Practice* 1992; 2: 129-133
136. Sanchez V. Nosocomial adquisition of *Candida parapsilosis*: An epidemiology study. *Am J Med* 1993; 94: 577-582
137. Murray RP. Manual of clinical Microbiology. American society for Microbiology. 7th. Washington DC. 1999, pp:1184-99
138. Garnes JS. Definitions for nosocomial infections 1988 *AM J Infect Control* 1988; 16:128-140
139. National Committee for Clinical Laboratory Standars. Reference mthod for broath dilution antifungal susceptibility testing of yeast: approved standard. Document M27-A2.2nd ed. National Committee for Clinical laboratory standard. Wayne Pa. 2002
140. McCabe WR. Gram negative bacteriemia: I. Ecology and etiology. *Arch Intern Med* 1962; 110:847-855
141. Winston DJ. Piperacilin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69: 225-231
142. Aube H. Risk factors for septic shock in the early manegement of bacteriemia. *Am J Med* 1992: 93:283-288
143. Harris RL. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1895-1906
144. Rogers E. Clinical indicators in sepsis and septic adult respiratory distress syndrome. *Med Clin North Am* 1986; 70: 921-932
145. Donahue SP. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophtalmology* 1994; 101:1302-1309

146. Musial CE. Fungal infections of the immunocompromised host: clinical and laboratory aspects. Clin Microbiol Rev. 1988; 1:349-364
147. Harbarth SK. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. Arch. Surg. 2002; 137:1353-1359
148. Ibrahim EH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcome in the ICU setting. Chest 2000; 118: 146-155
149. Rex JH. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30:662-678
150. Viudes A. Two cases of fungemia due to *Candida lusitanae* and a literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21:294-299
151. Pemán J. Actividad in vitro del voriconazol frente a levaduras y algas con los nuevos puntos de corte del patrón de resistencia. Rev Esp Quimioterap 2006; 19: 21-23
152. Morgan J. Exceso mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: A case-control study using data from population-based candidemia surveillance. Infection Control and hospital epidemiology; jun 2005; 26,6; PrpQuest Medical library. Pag.540-547
153. Marr KA. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the administration of prophylactic fluconazole. J Infect Dis 2000; 181:309-316
154. Magill SS. Triazole cross-resistance among *Candida spp.*: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. J Clin Microbiol 2006; 44:529-535
155. Gómez J. Bases uso racional de antifúngicos . Rev Esp Quimioterap 2004; 17;241-246