



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE POSGRADO

PREVALENCIA DE CANDIDEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

GRADUACIÓN POR TESIS.
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA.

PRESENTA:
Dr. SIERRA GARDUÑO MARIO EDUARDO.

Dr. CESAR RIVERA BENÍTEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACION DE
INFECTOLOGÍA Y DIRECTOR DE TESIS.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN:

DR. CESAR RIVERA BENÍTEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGÍA Y DIRECTOR
DE TESIS

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. TIBURCIO MARGARITO SANTOS GONZÁLEZ
DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO

INDICE.

1. MARCO TEORICO.	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
3. JUSTIFICACIÓN:	12
4. HIPÓTESIS	12
5. OBJETIVOS.	13
6. METODOLOGÍA Y PLAN DEL ESTUDIO	13
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
8. RESULTADOS	17
9. CONCLUSIONES	29
10. DISCUSIÓN	27
11. BIBLIOGRAFÍA.	30

1. MARCO TEÓRICO.

CANDIDEMIA EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

Cándida es una levadura responsable de la mayoría de las infecciones fúngicas invasivas sistémicas en los seres humanos. La incidencia de infecciones sistémicas por Cándida, en particular las infecciones nosocomiales en la sangre (candidemia), ha aumentado significativamente en los últimos años, siendo el cuarto patógeno más común aislado en hemocultivos en los EE.UU. En Europa, se encuentra entre los diez patógenos más aislados y en una encuesta reciente de unidades de cuidados intensivos (UCI) en todo el mundo, la prevalencia de candidemia se encontró a 6,9 por cada 1000 pacientes. Si bien la incidencia general de candidemia ha aumentado, posiblemente debido a un número creciente de pacientes con comorbilidades y factores de riesgo para la candidiasis invasiva (CI), las unidades de cuidados intensivos (UCI) y las unidades de trasplante han experimentado una disminución de los episodios de candidemia después de la introducción de la profilaxis con fluconazol.

Hasta hace poco, *Cándida albicans* representaba la mayoría de las infecciones. Hoy en día, las especies *no albicans*, que pueden ser resistentes al fluconazol (*Cándida krusei* y *Cándida glabrata*), son cada vez más frecuentemente aisladas. Los pacientes inmunocomprometidos, como los afectados por tumores sólidos o neoplasias malignas hematológicas, están en mayor riesgo de desarrollar candidemia, mientras que otros grupos de riesgo bien conocidos incluyen pacientes en UCI, recién nacidos de bajo peso al nacer o pacientes sometidos a cirugía intestinal repetida. Más recientemente, una población de pacientes caracterizada por múltiples comorbilidades, como edad avanzada, necesidad de nutrición de los padres o infecciones bacterianas, se describe cada vez más como estando en riesgo de candidiasis sistémica. De hecho, informes recientes muestran que más del 50% de todos los episodios de candidemia ocurren en esta población de pacientes.

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIA .

Factores de riesgo para el desarrollo de candidemia y/o candidiasis invasiva.
Estancia en Unidad de cuidados intensivos.
Uso de catéter venoso central.
Insuficiencia renal.
Cirugía abdominal.
Neutropenia.
Uso de antimicrobianos de amplio espectro.
Nutrición parenteral central.

Factores de riesgo para infección por *Cándida no albicans*.

Las razones de este cambio en las especies de *Cándida* se han investigado y varios factores de riesgo se han asociado con la aparición de especies *no-albicans*:

- 1) Un uso generalizado de fluconazol se ha asociado con el desarrollo de infecciones debido a especies *no -albicans* que son intrínsecamente resistentes a fluconazol o han desarrollado resistencia durante el tratamiento. La exposición a fluconazol puede considerarse ya sea a nivel del paciente, por ejemplo, en el caso de una profilaxis a largo plazo con fluconazol que predispone a los pacientes a colonización en el nivel de una sala u hospital, cuando el consumo a granel puede cambiar la ecología de las especies de *cándida*.
- 2) Se han reportado otros factores de riesgo para candidemia por *Cándida parapsilosis*, incluyen hiperalimentación y la edad neonatal.

Mortalidad.

La mortalidad por episodios de candidemia se reporta alrededor del 30-40%, sin embargo las tasas brutas de mortalidad podrían ser tan altas como el 50-60%.

Candidemia y su asociación con antibióticos de amplio espectro.

Los fármacos antibacterianos ejercen poderosas fuerzas selectivas sobre la microbiota humana, pero se sabe poco sobre su capacidad para seleccionar hongos resistentes a fármacos. Recientemente se exploró la interacción entre la exposición previa a los fármacos antibacterianos y la susceptibilidad a fluconazol en un estudio nacional realizado en Israel. se incluyeron 450 aislamientos de *cándida* en sangre, de los cuales 38 (8,5%) fueron resistentes a fluconazol; 61 pacientes habían recibido un fármaco de

azol y 410 habían recibido un antibacteriano dentro de un mes antes de la candidemia. Además de la asociación con fármacos azoles, el riesgo de infección por *Candida* en el torrente sanguíneo resistente al fluconazol aumentó significativamente con la exposición reciente a los antibióticos carbapenémicos (odds ratio: 2,3; p = 0,01), clindamicina : 3,7; p = 0,03), trimetoprim-sulfametoxazol (OR: 4,5; p = 0,001) y colesterol (OR: 2,8; p = 0,02). La infección por *Candida glabrata*, que puede predecir una respuesta deficiente al fluconazol incluso frente a la aparente susceptibilidad al fármaco, estuvo fuertemente asociada con la exposición previa al metronidazol (OR: 2,7; p <0,001). Estas asociaciones siguieron siendo significativas cuando se ajustaron para la severidad de la enfermedad y el tiempo pasado en el hospital. Además, la incorporación de la exposición previa a los antibióticos en un modelo multivariado que incluía el tratamiento con azol mejoró significativamente la precisión predictiva del modelo para la infección por *Candida* resistente al fluconazol.

Otros han informado sobre los efectos del uso anterior de fármacos antibacterianos sobre la epidemiología de la candidemia. Lin et al. Encontraron una asociación entre la exposición a la piperacilina-tazobactam y vancomicina y *Candida krusei* o Candidemia por *Candida glabrata*, pero la susceptibilidad a fluconazol no se determinó en ese estudio.

Lee et al. encontró que el uso de metronidazol estaba asociado con episodios de candidemia por *Candida glabrata* susceptible de fluconazol, mientras que la exposición a linezolid era un factor de riesgo para la infección por *Candida glabrata* resistente a fluconazol. En conjunto, estos estudios sugieren que ciertos antimicrobianos promueven la infección subsecuente con cepas de *Candida* resistentes a fluconazol o potencialmente resistentes.

Estas observaciones no deberían sorprendernos. Las especies de *Candida* colonizan el tracto gastrointestinal humano donde coexisten en equilibrio con un gran número de especies bacterianas, la mayoría de las cuales son anaerobias facultativas u obligatorias. Se ha establecido que la gran mayoría de las infecciones invasivas de *Candida* se producen como resultado de la translocación de este reservorio endógeno a sitios normalmente estériles del cuerpo. Los efectos dramáticos del tratamiento antibacteriano sobre la composición del microbioma gastrointestinal se han demostrado utilizando herramientas recientemente desarrolladas para la secuenciación profunda.

Las implicaciones de estos hallazgos se extienden tanto a las estrategias de manejo clínico de candidemia como al tema más amplio de los daños colaterales asociados a antibióticos. Nuestros resultados implican que se debe considerar la estratificación del riesgo de pacientes candidémicos basada en el uso reciente de fármacos antibacterianos, además de la exposición a los fármacos como los azoles, con la esperanza de captar una mayor proporción de pacientes que se beneficiarían del tratamiento inicial con equinocandinas.

Diagnóstico.

Presentación Clínica.

La presentación clínica de la candidemia, dependiendo de los pacientes y los factores de riesgo, puede abarcar desde la ausencia de síntomas específicos hasta la sepsis grave o choque séptico. Esta última presentación es particularmente importante, ya que está asociada con una alta mortalidad y se recomienda un tratamiento rápido con agentes fungicidas.

Diagnóstico microbiológico.

Los hemocultivos siguen siendo el pilar del diagnóstico de candidemia, pero su sensibilidad es limitada, ya que son positivos en aproximadamente el 50% de los casos de candidemia. Además, se requieren por lo menos 48 horas para la identificación de especies y las pruebas de susceptibilidad, y un estudio reciente encontró que hay diferencia en el tiempo de positividad entre diferentes especies de *Candida*: significativamente más largo para *Candida glabrata* y más corto para *Candida tropicalis*, en comparación con otras especies.

Diagnóstico No invasivo para candidemia.

Los biomarcadores no invasivos han sido ampliamente investigados e incluyen marcadores serológicos (manano, antimanano y (1,3) - β -d-glucano) y métodos moleculares que identifican el ADN de hongos. Las pruebas inmunoenzimáticas comercialmente disponibles del antígeno de manano y del antimanano llevan en uso casi 10 años pero su funcionamiento difiere perceptiblemente entre los estudios en

términos de sensibilidad y de especificidad. Para lograr valores satisfactorios de sensibilidad y especificidad, se recomienda la detección tanto del antígeno de manano como de los anticuerpos antimananos, como se indica en una revisión reciente de la Conferencia Europea sobre Infecciones en el Grupo de Leucemia.

El ensayo de (1,3) - β -d-glucano se recomienda como una herramienta complementaria para el diagnóstico de micosis invasivas en pacientes hematológicos de alto riesgo, pero su papel en otras poblaciones más heterogéneas sigue siendo desconocido. Los principales problemas del uso rutinario de (1,3) - β -d-glucano son su alto costo y alta tasa de falsos resultados positivos debido a infecciones bacterianas del torrente sanguíneo, presencia de gasas quirúrgicas, uso de membranas que contienen glucano para hemofiltración y uso de albúmina o inmunoglobulinas.

El test de (1,3) - β -d-glucano parece útil en pacientes de hematología-oncología, particularmente para excluir la presencia de infecciones fúngicas invasivas, mientras que su utilidad rutinaria en otras poblaciones necesita ser estudiada más a fondo. En un estudio prospectivo se ha evaluado recientemente el rendimiento clínico del ensayo de (1,3) - β -d-glucano en el diagnóstico precoz de candidemia nosocomial: la prueba resultó ser bastante fiable, con una sensibilidad y especificidad de 77 y 83%, respectivamente. Los datos que emergen de este estudio son muy similares a los publicados en un metanálisis con respecto al ensayo de (1,3) - β -d-glucano en infecciones invasivas por hongos. Finalmente, el rendimiento de la PCR de sangre completa en el diagnóstico de candidemia ha sido prometedora, aunque la normalización y la relación costo-eficacia aún no se han establecido. Recientemente, el ensayo comercialmente disponible se probó en pacientes sin hematología con CI, con un 80% de sensibilidad y un 70% de especificidad. Cabe destacar que la sensibilidad fue mayor en la candidiasis profunda que en la candidemia (89 vs 59%).

TRATAMIENTO.

Tratamiento empírico

El tratamiento empírico se define como la administración de antifúngicos en presencia de fiebre persistente o refractaria en sujetos con alto riesgo de desarrollar una infección fúngica invasiva. Esta estrategia se desarrolló hace casi 30 años para los pacientes con cáncer neutropénico, cuando se observó que la escasa sensibilidad de los hallazgos clínicos y microbiológicos se tradujo en un retraso en el diagnóstico y el aumento de la morbilidad y la mortalidad. A pesar de que los primeros estudios sobre terapia empírica incluyeron un pequeño número de pacientes y presentaron numerosos defectos metodológicos, esta estrategia basada en la fiebre sigue siendo utilizada en diferentes contextos clínicos y se recomiendan diversos antifúngicos para el tratamiento empírico de IC, tanto en Neutropénicos y no neutropénicos. El tratamiento antimicótico empírico puede ser útil en pacientes con hematología neutropénica y oncología que no reciben profilaxis antifúngica, pero el uso generalizado de fluconazol en estas poblaciones redujo significativamente la incidencia de candidemia y, por lo tanto, la necesidad de tratamiento empírico de las infecciones *Candida*. De hecho, la terapia empírica en pacientes de alto riesgo con tumores malignos hematológicos o trasplante de células madre se dirige ahora principalmente contra la aspergilosis invasiva, que no se previene con la administración de fluconazol. De manera similar a lo que se observó para sujetos inmunocomprometidos con cáncer, se pueden identificar numerosas causas de fiebre prolongada en pacientes en UCI o en cirugía. Esta podría ser la razón por la cual en un estudio multicéntrico aleatorizado en pacientes críticamente enfermos, la terapia empírica con fluconazol no fue más beneficiosa que el placebo.

Tratamiento de una infección documentada.

A pesar de los avances en las herramientas de diagnóstico, los hemocultivos repetidos, tanto del catéter venoso central como de la línea periférica, siguen siendo la piedra angular del diagnóstico de candidemia y cualquier hemocultivo positivo para *Candida* puede ser considerado como una infección y tratado apropiadamente. La elección inicial de los antifúngicos depende de la condición clínica del paciente y del riesgo de infección causada por una cepa resistente a los azoles, debido a la exposición previa a azoles o epidemiología local. Para las pacientes en condiciones clínicas graves o moderadamente graves (por ejemplo, hemodinámicamente inestables o con sospecha

de participación concomitante de órganos), las equinocandinas son la primera opción debido a su actividad fungicida contra *candida*. Además, dos análisis retrospectivos recientes de datos de grandes ensayos prospectivos favorecieron las equinocandinas en comparación con otros antifúngicos.

En un estudio prospectivo, la tasa de respuesta global fue más alta para anidulafungina que para fluconazol (71% frente a 54 %, respectivamente), aunque el estudio original fue diseñado para establecer no inferioridad; también hubo una tendencia de menor mortalidad a 14 días por todas las causas, pero esta ventaja no estaba presente a los 28 días. En un segundo estudio, el tratamiento con equinocandina se asoció con una mortalidad significativamente reducida (27% para las equinocandinas versus 36% para otros regímenes), en comparación con el uso de un fármaco de las clase de triazoles o polienos, y esta superioridad fue evidente tanto para *Candida albicans* y no albicans en pacientes con una amplia gama enfermedades, con excepción de aquellos pacientes con mayor gravedad, valorada por escala de APACHE II con puntuación mayor a 24 puntos. [18,19]

Una alternativa a las equinocandinas está representada por la anfotericina B liposómica, que también es fungicida y activa contra el biofilm, aunque con una mayor tasa de toxicidad renal. Debido a la creciente incidencia de especies no albicans ya la posibilidad de resistencia adquirida durante la preexposición al fluconazol, generalmente se recomiendan antifúngicos de amplio espectro para el tratamiento de primera línea, mientras que la identificación de especies está pendiente. Una vez que la especie es conocida y es susceptible al fluconazol, se puede intentar una desescalada. Por el contrario, si se recuperan las especies resistentes a fluconazol pero se necesita terapia oral, por ejemplo, para terminar el ciclo de tratamiento para la candidemia o si se necesita terapia supresiva a largo plazo, pueden utilizarse con éxito otros azoles tales como voriconazol o posaconazol Una vez que se excluye la resistencia cruzada.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México se desconoce la prevalencia de candidemia, sin embargo se sabe que la infección por este tipo de levadura conlleva alta tasa de mortalidad.

La candidemia es particularmente frecuente entre los pacientes críticos y está asociada con factores de riesgo bien definidos, como la cirugía abdominal, el cateterismo venoso central, la nutrición parenteral y la inmunosupresión. Es importante destacar que múltiples estudios han demostrado que el inicio temprano del tratamiento antifúngico es fundamental para la supervivencia de los pacientes con candidemia. Por ejemplo, un estudio encontró un aumento del 10% en la tasa de mortalidad por cada 24 h de retraso en el inicio del tratamiento con fluconazol. En otro estudio recientemente publicado sobre pacientes con candidemia y choque séptico, la muerte se produjo en casi todos los casos a menos que se iniciara tratamiento antifúngico dentro de las 24 h del inicio del estado de choque. El tiempo medio para la detección inicial de *Candida sp.* en hemocultivos es de aproximadamente 33 horas, esto implica que el tratamiento antifúngico debe iniciarse empíricamente sobre la base de signos clínicos inespecíficos y familiaridad con los patrones de susceptibilidad antifúngica local. ([19-22, ,79, 80)

Con base en lo anterior resulta importante conocer prevalencia e identificar las características clínicas que incrementan el riesgo de candidemia en pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos, además de la especie de *candida* más frecuentemente aislada, con el objetivo de inicio precoz de antifúngico dirigido a la susceptibilidad local.

3. JUSTIFICACIÓN:

La incidencia de infecciones sistémicas por *Candida*, en particular las infecciones nosocomiales en la sangre (candidemia), ha aumentado significativamente en los últimos años, siendo el cuarto patógeno más común aislado en hemocultivos en los EE.UU. En Europa, se encuentra entre los diez patógenos más aislados y en una encuesta reciente de unidades de cuidados intensivos (UCI) en todo el mundo, la prevalencia de candidemia se encontró a 6,9 por cada 1000 pacientes.

Hoy en día, las especies no *albicans*, que pueden ser resistentes al fluconazol (*Candida krusei* y *Candida glabrata*), son cada vez más frecuentemente aisladas. Los pacientes inmunocomprometidos, como los afectados por tumores sólidos o neoplasias malignas hematológicas, están en mayor riesgo de desarrollar candidemia, mientras que otros grupos de riesgo bien conocidos incluyen pacientes con UCI, recién nacidos de bajo peso al nacer o pacientes sometidos a cirugía intestinal repetida. Más recientemente, una población de pacientes caracterizada por múltiples comorbilidades, como edad avanzada, necesidad de nutrición de los padres o infecciones bacterianas, se describe cada vez más como estando en riesgo de candidiasis sistémica.

La candidemia es una infección potencialmente mortal con alta morbilidad y mortalidad. Aunque la mayoría de las veces se comunica alrededor del 30-40%, las tasas brutas de mortalidad podrían ser tan altas como 50-60%. Sin embargo, La mortalidad atribuible puede ser sustancialmente más baja, en el rango de 10 a 49%, dependiendo de la definición utilizada.

El presente estudio pretende determinar la prevalencia de candidemia en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital de tercer nivel, además de caracterizar los episodios de candidemia e identificar los factores que favorecen mayor mortalidad en esta población.

4. HIPÓTESIS

Se sabe que los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos expuestos a nutrición parenteral, antibióticos de amplio espectro, cirugía abdominal y exposición previa azoles tienen mayor riesgo de candidemia; debido a las condiciones de los pacientes a estudiar esperamos encontrar resultados semejantes a los descritos en la literatura internacional.

5. OBJETIVOS.

5.1 General:

Determinar la prevalencia de episodios de candidemia en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de México en periodo de 2016.

5.2 Específicos:

- 1) Determinar la especie de *cándida* más frecuentemente aislada en los episodios de candidemia en pacientes de Cuidados intensivos del Hospital General de México
- 2) Describir las características de los pacientes con candidemia en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México
- 3) Determinar los factores asociados con mayor mortalidad para candidemia en pacientes de unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México

6. METODOLOGÍA Y PLAN DEL ESTUDIO

6.1 Descripción y tipo del diseño

El presente estudio es de tipo **retrospectivo y descriptivo**.

Los pacientes serán reclutados de la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México.

6.2 Duración total del estudio

La duración total del estudio será de aproximadamente 3 meses. Incluye la etapa clínica (elaboración y aprobación de protocolos por parte del comité de investigación y el comité de ética en investigación del Hospital general de México) 1 mes; la etapa de reclutamiento de pacientes, 1 mes; y redacción de informes finales, 1 mes.

6.3 Población y tamaño de la muestra

6.3.1. Se estudiarán a los pacientes hospitalizados en la Unidad cuidados intensivos del Hospital General de México que cumplan con los criterios especificados.

6.3.2 por tratarse de un estudio descriptivo no se calculara tamaño de la muestra.

6.4 Criterios de selección

La población será seleccionada conforme al cumplimiento de los siguientes criterios:

6.4.1 Criterios de inclusión

- 1) Cualquier género.
- 2) Edad entre 18 y 75 años.
- 3) Pacientes con diagnósticos médicos y quirúrgicos que se encuentren hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México del periodo de enero 1 a Diciembre 31 de 2016.
- 4) Aislamiento microbiológico en al menos dos hemocultivos seriados de alguna especie de Candida.

1.4.2 Criterios de exclusión

- 1) Pacientes embarazadas.
- 2) Que no se cuente con información suficiente en el expediente clínico, que dificulte la recolección de datos necesarios para el estudio.

3) Cualquier condición clínica que, en opinión del investigador, podría interferir con el cumplimiento del protocolo.

1.4.3 Criterios de eliminación

Pacientes que cuenten con un solo hemocultivo con aislamiento de candida sp.

1.4.4 Criterios de rescate

1) No es necesario.

6.5 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variable	Tipo	Unidad	Definición operacional
Edad	Cuantitativa continua	años	Tiempo que ha vivido una persona
Genero	Cualitativa nominal	Femenino y masculino	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres
Diagnóstico Médico	Cualitativa nominal	N/A	Enfermedad que no necesariamente requiere de intervención quirúrgica para su resolución.
Diagnóstico quirúrgico	Cualitativa nominal	N/A	Enfermedad que necesariamente requiere intervención quirúrgica para su resolución.
Días de estancia en UCI	Cuantitativa continua	Día	Tiempo que una persona permaneció hospitalizado en el servicio de unidad de cuidados intensivos.
Presencia de Catéter venoso central	Cualitativa nominal	Si/No	Dispositivo intravascular que sirve para la administración de soluciones, fármacos o alimentación por venas de gran calibre.
Nutrición parenteral	Cualitativa nominal	SI/NO	Tipo de nutrición, en base líquida de alta osmolaridad que se administra vía endovenosa para contrarrestar el estado catabólico del paciente crítico.
Ventilación Mecánica Invasiva	Cualitativa nominal	SI/NO	Terapia de apoyo respiratorio basado en dispositivo electro-mecánico, que da soporte a paciente con incapacidad/dificultad para realizar ventilación espontánea, con diversas modalidades programables para funcionamiento.

Sonda transuretral	Cualitativa nominal	SI/NO	Dispositivo de diversos materiales, encargado del drenaje de orina.
Quimioterapia.	Cualitativa nominal	SI/NO	Tratamiento intravenoso, combinado, con múltiples fármacos indicado en el manejo de enfermedades neoplásicas.
Corticoesteroide.	Cualitativa nominal	mg/dl	Fármaco con acción antiinflamatoria de alta potencia, indicado en el tratamiento de múltiples enfermedades principalmente autoinmunitarias.
Terapia de reemplazo renal.	Cualitativa nominal	SI/NO	Tratamiento médico indicado para sustituir de forma temporal el funcionamiento renal, el cual puede ser por medio de diálisis peritoneal o hemodiálisis.
Comorbilidades	Cualitativa nominal	No aplica.	Enfermedad asociada a un paciente, la cual contribuyen al deterioro clínico o predisponen adquirir nuevos procesos de enfermedad.
Uso de antibiótico previo.	Cualitativa nominal	SI/NO	Acción de estar o haber estado expuesto a terapéutica antimicrobiana por proceso infeccioso bacteriano identificado o sospechado.
Exposición previa azoles.	Cualitativa nominal	SI/NO	Acción de estar o haber estado expuesto a terapéutica antifúngica por proceso infeccioso identificado o sospechado.
Especie de <i>cándida</i> .	Cualitativa nominal	No aplica.	Identificación por medio de cultivo de la cepa del hongo saprofitico <i>candida sp.</i>
Resistencia a fluconazol.	Cualitativa nominal	SI/NO	Concentración mínima inhibitoria por arriba de: a la cual se considera actividad nula del fluconazol sobre las especies de <i>candida</i> .
Susceptibilidad alternativa a fluconazol.	Cualitativa nominal	No aplica.	Fármaco antifúngico al cual por medios de susceptibilidad antimicrobiana, aun se tiene efecto para inhibir el crecimiento de <i>candida sp.</i>

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para el cálculo de frecuencias; para buscar relación entre las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada y para el análisis de variables cuantitativas se utilizó T de Student.

Los resultados se expresaran en porcentajes, proporciones y gráficos según convenga.

8. RESULTADOS.

Caracterización clínica

Se analizaron 44 casos de sujetos ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México, en el periodo de enero 1 a diciembre 31 de 2016 con diagnóstico de candidemia, correspondiendo a una prevalencia del 20.6% de la población total ingresada en el periodo de estudio; de ellos 65.9% correspondió al genero masculino; el 54.5% ingreso por patología quirúrgica, siendo la enfermedad mas frecuente sepsis abdominal.

Tabla 2. SUJETOS CON DIAGNÓSTICO DE CANDIDEMIA INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL PERIODO 2016, CLASIFICADOS POR GÉNERO.

Variable	Frecuencia	Porcentaje %
FEMENINO	15	34.1
MASCULINO	29	65.9
TOTAL	44	100.0

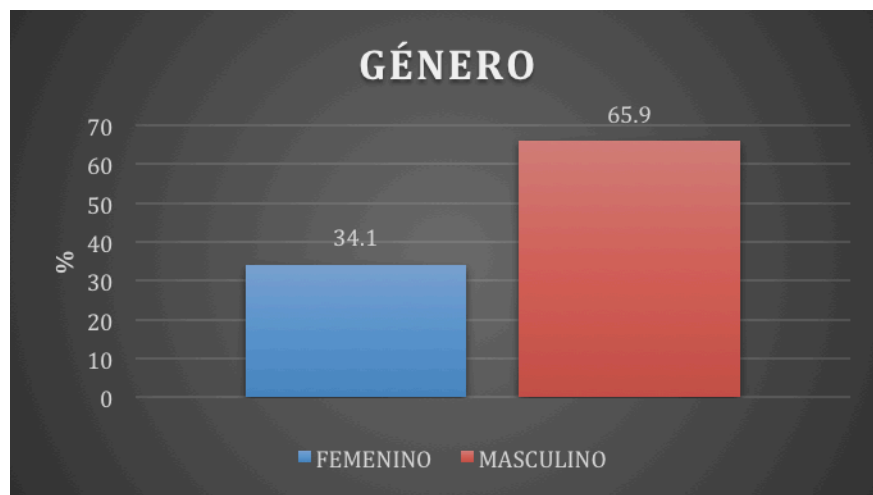


Figura 1. SUJETOS CON DIAGNÓSTICO DE CANDIDEMIA INGRESADOS A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL PERIODO 2016, CLASIFICADOS POR GÉNERO.

Tabla 3. DIAGNÓSTICOS DE PACIENTES CON CANDIDEMIA INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL PERIODO 2016.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
QUIRÚRGICO	20	54.5
MÉDICO	24	45.5
TOTAL	44	100.0

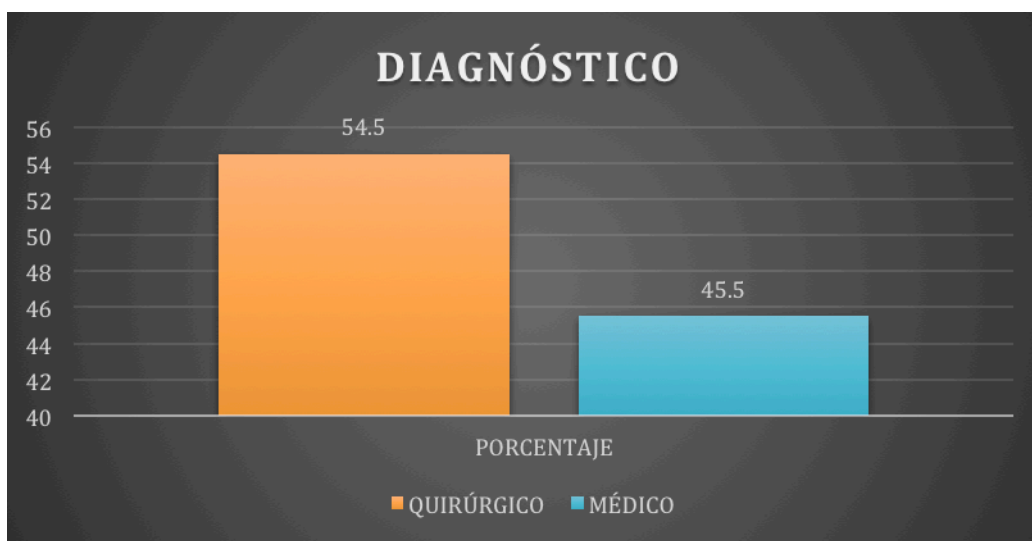


Figura 2. DIAGNÓSTICOS DE PACIENTES CON CANDIDEMIA INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL PERIODO 2016.

Tabla 4. DIAGNÓSTICOS QUIRÚRGICOS DE PACIENTES CON CANDIDEMIA INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL PERIODO 2016.

DIAGNÓSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SEPSIS ABDOMINAL	17	70.8
POSOPERADO CRANIECTOMÍA	3	12.5
GRAGRENA DE FOURNIER	1	4.1
ABSCESO RENAL	1	4.1
FASCITIS NECROSANTE	1	4.1
LESIÓN URETERAL	1	4.1
TOTAL	24	100.0

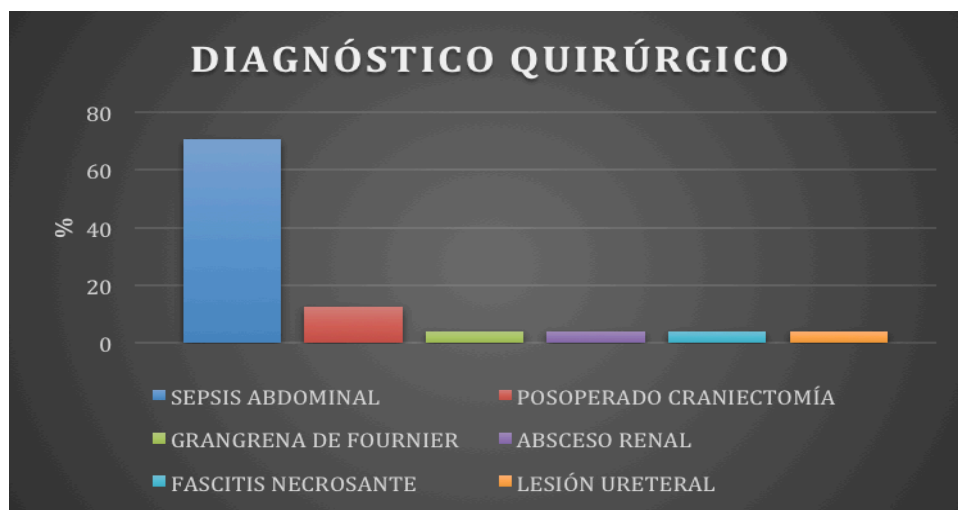


Figura 3. DIAGNOSTICOS QUIRÚRGICOS DE PACIENTES CON CANDIDEMIA INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL PERIODO 2016.

La edad promedio de los sujetos estudiados fue de 52 años (DS 16). No encontrándose diferencia entre hombres y mujeres.

El cien por ciento de la población estudiada contó con instalación de catéter venoso central, noventa y siete por ciento sonda transuretral, sesenta y tres por ciento indicación de nutrición parenteral, cincuenta y nueve por ciento indicación de ventilación mecánica invasiva, treinta y cuatro por ciento requirió terapia de reemplazo renal con hemodiálisis.

Tabla 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CANDIDEMIA EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL PERIODO 2016

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
CATÉTER VENOSO CENTRAL	44	100.0
SONDA TRANSURETRAL	43	97.7
NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL	28	63.6
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA	26	59.0
HEMODIÁLISIS	15	34.0
QUIMIOTERAPIA	4	9.0
TRATAMIENTO CON ESTEROIDES	0	0

Se identificaron comorbilidades en 31 sujetos del estudio, siendo la más frecuente diabetes mellitus en 18 pacientes, lo que representó el 40.9% de los casos, en segundo lugar hipertensión arterial sistémica en 9 casos(20.5%).

Tabla 6. COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES CON CANDIDEMIA INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

COMORBILIDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
DIABETES MELLITUS	18	40.9
SIN COMORBILIDADES	13	29.5
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	9	20.5
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	2	4.5
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	1	2.3
INSUFICIENCIA HEPÁTICA	1	2.3
TOTAL	44	100.0

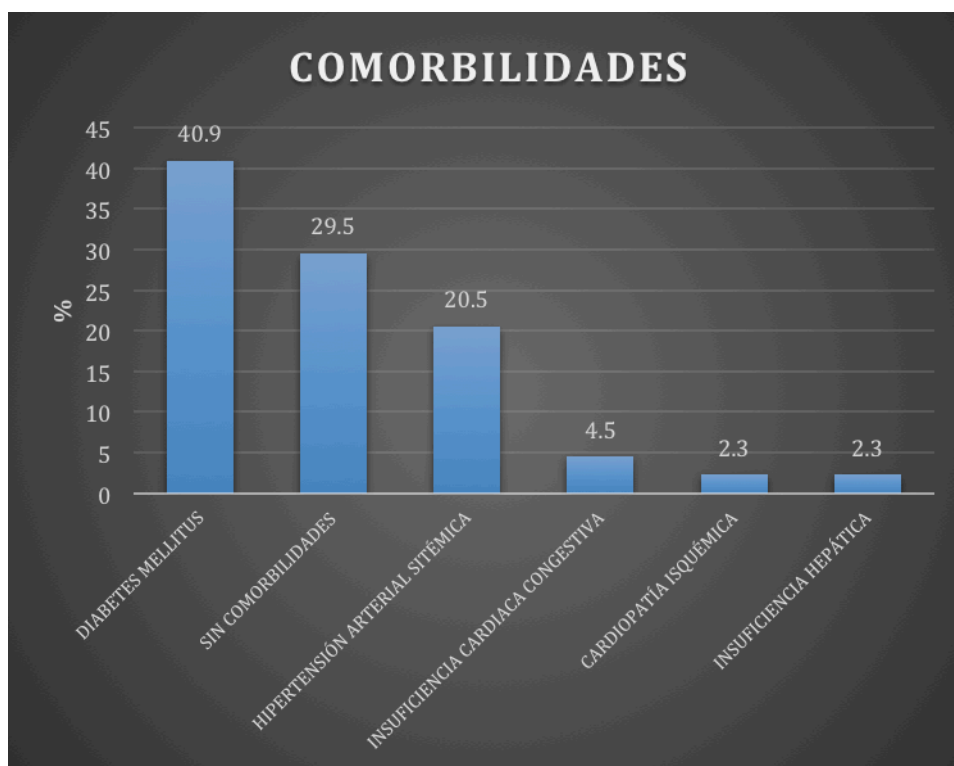


Figura 4. COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES CON CANDIDEMIA INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

El cien por ciento de los casos tuvieron indicado algún esquema antibiótico, siendo el más frecuente imipenem, representando el 25%(n=11) de los casos, en segundo lugar la combinación de piperacilina-tazobactam y vancomicina en el 20.5%(n=9).

Tabla 7. ESQUEMA ANTIBIÓTICO AL CUAL ESTUVIERON EXPUESTOS LOS PACIENTES CON CANDIDEMIA INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

ESQUEMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
IMIPENEM	11	25.0
PIPERACILINA TAZOBACTAM/VANCOMICINA	9	20.5
IMIPENEM/VANCOMICINA	6	13.6
CEFTRIAXONA	5	11.4
MEROPENEM/VANCOMICINA	3	6.8
CEFEPIME/VANCOMICINA	2	4.5
CEFEPIME	2	4.5
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	2	4.5
MEROPENEM	1	2.3
VANCOMICINA	1	2.3
CEFTRIAXONA/METRONIDAZOL	1	2.3
CIPROFLOXAXINO/METRONIDAZOL	1	2.3
TOTAL	44	100.0

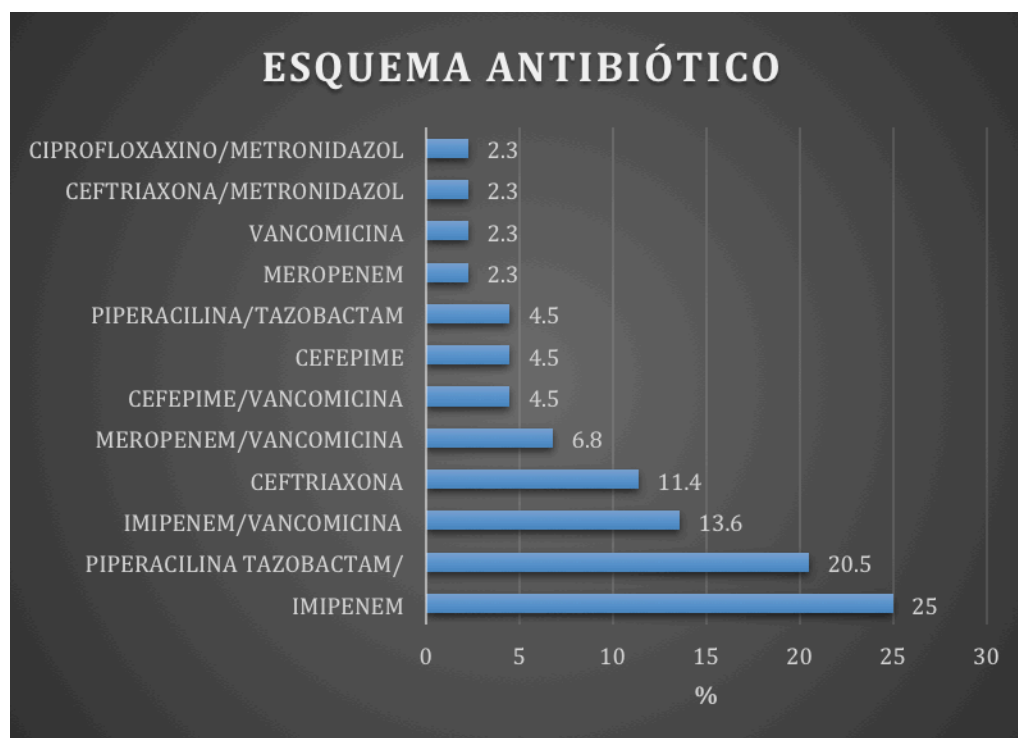


Figura 5. ESQUEMA ANTIBIOTICO AL CUAL ESTUVIERON EXPUESTOS LOS PACIENTES CON CANDIDEMIA INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

De los 44 casos de pacientes con candidemia, se identificó que siete casos(15.9%) presento exposición previa a azoles en el mes previo, siendo fluconazol el fármaco utilizado en el cien por ciento de los casos. Resistencia a fluconazol se reportó en 5 casos, lo cual representa el 11.4% de la población.

Tabla 8. EXPOSICIÓN PREVIA AZOLES DE LOS EPISODIOS DE CANDIDEMIA EN PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

VARIABLES	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SI	7	15.9
NO	37	84.1
TOTAL	44	100.0

Tabla 9. RESISTENCIA A FLUCONAZOL DE LOS EPISODIOS DE CANDIDEMIA EN PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SI	5	11.4
NO	39	88.6
TOTAL	44	100.0

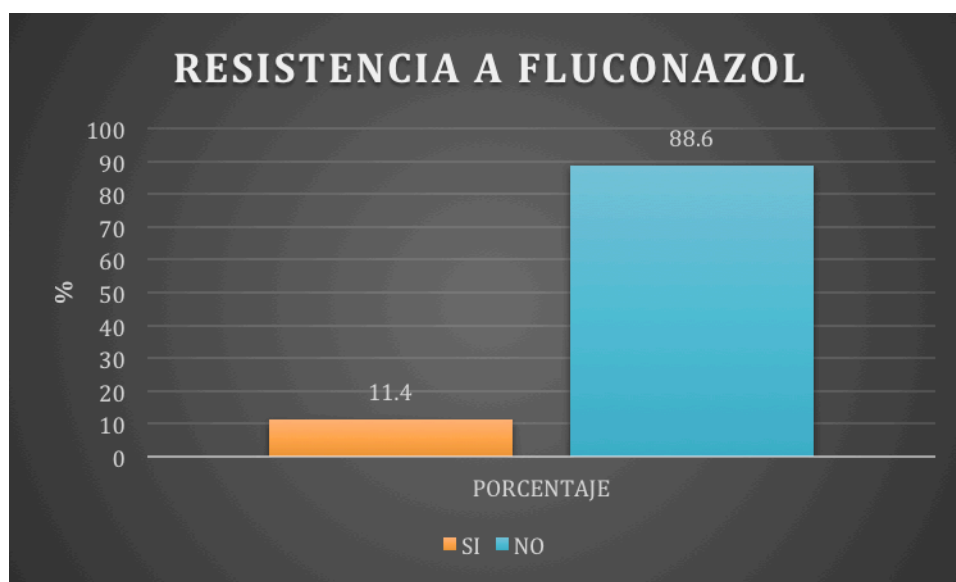


Figura 6. RESISTENCIA A FLUCONAZOL DE LOS EPISODIOS DE CANDIDEMIA EN PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

La especie de *Candida* que se aisló con mayor frecuencia en hemocultivos de pacientes de la Unidad de cuidados intensivos fue *Candida albicans* en el cincuenta por ciento de los episodios(n=22), en segundo lugar *Candida glabrata* en el 25% de los pacientes(n=11).

Tabla 10. FRECUENCIA DE CASOS DE CANDIDEMIA POR ESPECIE DE LOS PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

VARIANTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
<i>Cándida albicans</i>	22	50.0
<i>Cándida glabrata</i>	11	25.0
<i>Cándida parapsilosis</i>	5	11.4
<i>Cándida tropicalis</i>	4	9.1
<i>Cándida krusei</i>	1	2.3
<i>Cándida dubliniensis</i>	1	2.3
Total	44	100.0

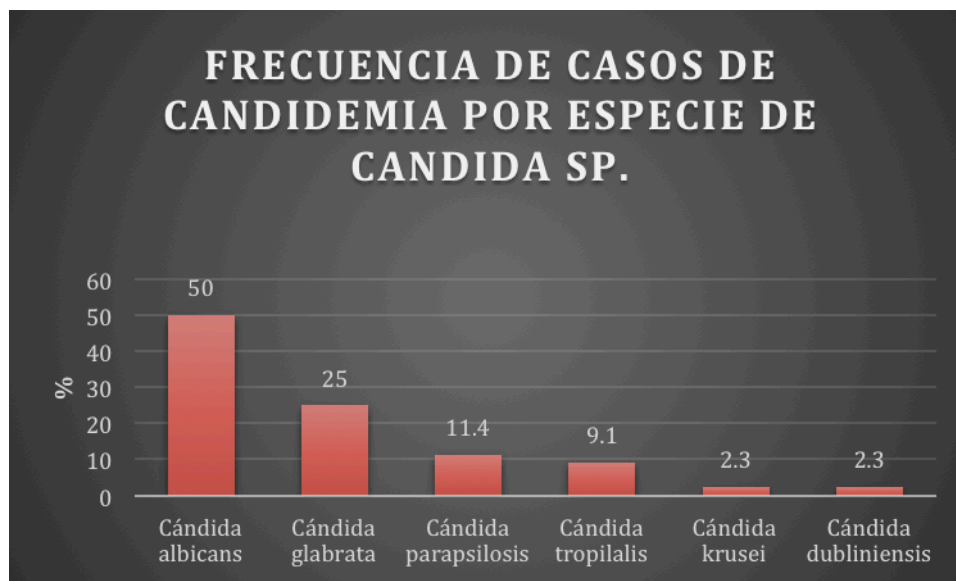


Figura 7. FRECUENCIA DE CASOS DE CANDIDEMIA POR ESPECIE DE LOS PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

Se identificó resistencia a fluconazol en cinco casos, los cuales correspondieron en su totalidad a especies no albicans(2 casos por *cándida glabrata*, 1 caso por *cándida krusei*, 1 caso por *cándida dubliniensis* y 1 caso por *cándida parapsilosis*); a los cinco casos se les realizó pruebas de susceptibilidad antifúngica complementaria, encontrándose que el cien por ciento de los casos fue susceptible a amfotericina B y

pozaconal, sin embargo para caspofungina y voriconazol se identifico 80% de sensibilidad, esto por un caso de *cándida parapsilosis* y *cándida glabrata* resistente a caspofungina y voriconazol, respectivamente. Ambos aislamientos fueron susceptibles a anfotericina B.

Tabla 11. SUCEPTIBILIDAD ANTIFUNGICA ALTERNATIVA DE LOS EPISODIOS DE CANDIDEMIA EN PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

ANTIFUNGICO	NÚMERO DE CASOS	% SUCEPTIBILIDAD
ANFOTERICINA B	5	100 %
CASPOFUNGINA	4	80 %
VORICONAZOL	4	80 %
POZACONAZOL	5	100%

Las características clínicas de los pacientes con candidemia en unidad de cuidados intensivos y su significancia estadística en relación con la proporción de defunciones se presenta en la tabla 10, destacando que la única variable que tuvo significancia estadística por mayor proporción de mortalidad, fue la terapia de reemplazo renal con hemodiálisis, esto con un 66.6% de mortalidad(p=0.01).

Tabla 12. CARACTERISTICAS CLINICAS Y MORTALIDAD DE LOS EPISODIOS DE CANDIDEMIA EN PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016.

VARIABLE	MORTALIDAD	P=
GENERO		
Femenino	41.70%	0.24
Masculino	58.30%	
DIAGNÓSTICO		
Quirurgico	70.8%	0.17
Medico	29.2%	
NUTRICIÓN PARENTERAL		
si	58.3%	0.4
no	41.7%	
VENTILACIÓN MECANICA.		
si	70.8%	0.08
no	29.2%	
HEMODIALISIS		
si	66.6%	0.01
no	33.3%	

EXPOSICIÓN AZOLES		
si	85%	
no	15%	0.1
RESISTENCIA FLUCONAZOL		
si	100%	
no	-	0.53
ESPECIE DE CANDIDA.	54.%	0.92
	p=<0.05	

La frecuencia de mortalidad respecto al esquema antimicrobiano, destaca que el esquema basado en imipenem, el cual fue el más frecuentemente utilizado, presento un porcentaje de mortalidad de hasta el 54.5%, el segundo esquema en frecuencia de utilización fue piperacilina-tazobactam/vancomicina, presentando una porcentaje de mortalidad del 33.3%. Los esquema con mayor mortalidad fueron ceftriaxona con un 80%, ceftriaxona-metronidazol con 100% y cefepime-vancomicina con 100% de mortalidad.

TABLA 13. FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN RELACIÓN CON ESQUEMA ANTIMICROBIANO DE LOS PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PERIODO 2016

ESQUEMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
IMIPENEM	6/11*	54.5%**
CEFTRIAXONA	4/5	80%
PIPERACILINA-TAZOBACTAM/ VANCOMICINA	3/9	33.3%
IMIPENEM/VANCOMICINA	3/6	50%
MEROPENEM/VANCOMICINA	2/3	66%
CEFEPIME/VANCOMICINA	2/2	100%
CEFEPIME	1/2	50%
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	1/2	50%
VANCOMICINA	1/1	100%
CEFTRIAXONA/METRONIDAZOL	1/1	100%
METRONIDAZOL	0	0
CIPROFLOXAXINO/METRONIDAZOL	0	0
TOTAL	24	100.0

* numero de sujetos que recibieron mismo antibiótico.

** proporción de mortalidad dentro del grupo de antibiótico.

Cuando se analiza la mortalidad por cada especie de *cándida* basado en la proporción de aislamientos, demuestra que *cándida krusei* tuvo la mayor proporción de mortalidad, con el cien por ciento de los casos y en segundo lugar *cándida albicans* con el cincuenta y nueve por ciento, el resto se muestra en la tabla 13.

TABLA 14. MORTALIDAD ASOCIADA A ESPECIE DE CÁNDIDA (PROPORCIÓN) EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL PERIODO 2016.

VARIANTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cándida albicans	13/22*	59%**
Cándida glabrata	6/11	54.5%
Cándida parapsilosis	2/5	40%
Cándida tropicalis	2/4	50%
Cándida krusei	1/1	100%
Cándida dubliniensis	0/1	0
Total	24	

* numero de sujetos que tuvieron el mismo aislamiento microbiológico.

** proporción de mortalidad dentro del aislamiento microbiológico.

9. DISCUSIÓN.

Se ingresaron 210 pacientes a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México del periodo de enero 1 a diciembre 31 del 2016. De acuerdo con nuestros resultados, la prevalencia de episodios de candidemia en la unidad de cuidados intensivos del Hospital general de México fue del 20.9% en el periodo de estudio antes mencionado, lo cual representa un porcentaje mayor a lo reportado en la literatura internacional, donde se menciona una prevalencia del 17% en unidades de cuidados intensivos. Los episodios fueron con mayor frecuencia en hombres; siendo sepsis abdominal el diagnóstico más frecuente en nuestra población de estudio reportándose en un setenta por ciento de los casos quirúrgicos, lo cual coincide con lo reportado por Klinspore y colaboradores, donde se reporta la patología quirúrgica abdominal como diagnóstico asociado a la candidemia en el cincuenta y cuatro por ciento de la población en estudio(7).

Los sujetos de estudio tuvieron comorbilidades en un cuarenta por ciento, siendo la diabetes mellitus la más frecuente, seguida de hipertensión arterial sistémica, comparado con los hallazgos de Gurmeet y colaboradores en pacientes con candidemia en unidad de cuidados intensivos, coincide en la alta prevalencia de diabetes mellitus, reportándose en el cuarenta y uno por ciento de los pacientes, siendo en ese estudio además un factor de riesgo significativo para el desarrollo de episodios de candidemia, sin embargo en nuestra población no se encontró esta relación(2).

La especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia fue *Candida albicans* en un cincuenta por ciento, seguida de *Candida glabrata* en el veinticinco por ciento, que según lo reportado por Nucci y colaboradores en un estudio descriptivo de veinte laboratorios en latinoamerica, *Candida albicans* fue el aislamiento más frecuente con 37.6% de casos, sin embargo como segundo lugar en frecuencia, encontraron a *Candida parapsilosis* en un 26.5% de los episodios, coincidiendo en que *Candida albicans* sigue siendo la especie con mayor frecuencia aislada en pacientes con candidemia(11).

Semejante a lo reportado en la literatura internacional, en la actualidad se observa una transición epidemiológica con incremento de casos por *Candida* no *albicans*, en nuestra población de estudio los episodios de candidemia por especie no *albicans* representaron el cincuenta por ciento, que es una proporción mayor a la internacional donde estos casos representan el siete por ciento(Gurmeet), sin embargo en el estudio de Pfaller y colaboradores de la cohorte de pacientes del estudio prospectivo de alianza para terapia antifúngica(PATH Alliance), se identificó que el cincuenta por ciento de aislamientos de candidemia fueron por especies no *albicans*, mayormente *Candida glabrata* en el 46.4%; coincidiendo con los hallazgos obtenidos en nuestro estudio, ejemplificando que en nuestra población también se tiene esta transición epidemiológica.

Las variables clínicas que presentaron mayor asociación para el desarrollo de candidemia por especies no *albicans* fue el género masculino y terapia de reemplazo renal con hemodiálisis, esto coincide con lo reportado por Shorr y colaboradores, donde mencionan que este cambio en la proporción de casos de candidemia por *Candida albicans* a no *albicans* se debe a factores como mayor exposición a catéter venoso central, exposición previa a fluconazol, edad avanzada e instrumentación abdominal; los cuales también fueron condiciones altamente prevalentes en nuestros sujetos de estudio(22).

Se identificaron cinco casos de resistencia a fluconazol, los cuales en su totalidad fueron casos de especies no albicans, lo que se mantiene ligeramente por encima de lo reportado en la literatura internacional donde según *Pfaller y col.* reportan resistencia del nueve por ciento(17), no pudiendo generalizar estos datos por el número tan pequeño de sujetos incluidos en el estudio, sin embargo los factores de riesgo identificados para el desarrollo de estas especies son la exposición previa a azoles (OR 5.09), neutropenia(OR 4.94) y enfermedad renal crónica(4.82) según lo reportado por *Garnacho-Montero y colaboradores*; en nuestra población la exposición previa a azoles se reportó en el quince por ciento de los casos, sin embargo no hubo relación con el desarrollo de especies resistentes a fluconazol. La susceptibilidad alternativa en los cinco casos fue del cien por ciento para anfotericina B y posaconazol(19).

De los esquemas antimicrobianos que estuvieron indicados para tratar su enfermedad de base, se logró identificar que el más prescrito fue el basado en imipenem, seguido de piperacilina-tazobactam/vancomicina. Al momento de identificar la proporción de mortalidad basado en esquema antimicrobiano, destaca que los esquemas con mayor mortalidad fueron los basados en cefalosporina de tercera generación y metronidazol, además de los basados en glicopeptidos y cefalosporina de cuarta generación, no pudiendo identificarse alguna causalidad para estos hallazgos.

La mortalidad en nuestro estudio fue del 54.5%, que comparada con la literatura internacional, fue mayor, ya que en un estudio multicéntrico, internacional de *Basetti y colaboradores* se reporta una mortalidad del 35.3% de los casos(1). De las características clínicas que se relacionaron a mayor mortalidad en la población en estudio, se identificó como única variable significativamente estadística el requerimiento de hemodiálisis($p=0.01$), lo cual se puede comparar con lo reportado por Kang y colaboradores, donde identificaron a la terapia de sustitución renal con hemodiálisis como un factor de riesgo para mayor número de episodios de candidemia($p<0.001$) y mortalidad con OR de 2.07 veces más mortalidad que en aquellos que no tuvieron requerimiento de hemodiálisis(2).

10. CONCLUSIONES.

Se concluye que los episodios de candidemia en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México fueron más frecuentes en pacientes hombres, con patología quirúrgica abdominal y que tuvieron como comorbilidad más frecuente diabetes mellitus, no evidenciándose que esta patología incremente la mortalidad en nuestra población en estudio; aquellos pacientes con requerimiento de hemodiálisis tuvieron mayor mortalidad, además de mayor número de episodios de candidemia por especies *no albicans*; los cuales tuvieron mayor frecuencia de resistencia a fluconazol que el reportado internacionalmente, no identificándose características clínicas que favorezcan el desarrollo de estas especies, siendo necesario en esos casos utilizar fármacos alternativos como anfotericina B el cual en nuestro medio presenta adecuada susceptibilidad antifúngica.

Respecto a la mortalidad por especie, cabe mencionar que el análisis por proporciones identifica a *candida krusei* como la especie con mayor mortalidad, sin embargo al tratarse de un solo caso, es imposible asumir que todos los episodios de candidemia por *candida krusei*, tendrán el cien por ciento de mortalidad en la población, por lo que será necesario incluir un mayor número de episodios de candidemia para poder realizar estadísticamente asociaciones entre variables clínicas, bioquímicas y microbiológicas en los pacientes con candidemia en la unidad de cuidados intensivos.

Se necesitan nuevos estudios para identificar las variables que se asocien con mayor riesgo de candidemia en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos con el objetivo de disminuir la mortalidad en estos pacientes al poder indicar precozmente esquemas terapéuticos basados en la sensibilidad local.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Bassetti Matteo et. al. Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and intra-abdominal candidiasis: a multicenter study. *Intensive Care Med* (2017) 43:509-518.
2. Kang SJ, et. al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in adult patients with persistent candidemia. *J Infect.* 2017 Jun 3. 30167-6.
3. McCarty TP, Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:10324.
4. Singh G, Pitoyo CW, Aditjaningsih D, Rumende CM. Risk factors for early invasive fungal disease in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med* 2016;20:633-9.
5. Gong X, Luan T, Wu X, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: risk factors and prog- noses of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* infections. *Am J Infect Control* 2016;44: e59–63.
6. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373:1445–56.
7. Resultanti. Risk factor for candidemia in non-neutropenia septic patients [master's thesis]. Jakarta, Indonesia: Universitas Indonesia; 2015.
8. Swierzewski JJ. Update 99: Fungal Infection Risk Factors. *Lyme Disease Prevention Tips*; 13 August, 2015.
9. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One* 2015; 10:e0120452.
10. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initi- ated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clin Microbiol Infect* 2015;21:87.e1-10.
11. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-*albicans* *Candida* infection: An emerging threat. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014;2014:615958 .
12. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, et al. Worri- some trends in incidence and mortality

of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med* 2014;40:1303–12.

13. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014;5:161–9.
14. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, et al. (2013) Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS ONE* 8(3): e59373. doi:10.1371/journal.pone.0059373
15. Bloos F, Bayer O, Sachse S, et al. Attributable costs of patients with candidemia and potential implications of polymerase chain reaction-based pathogen detection on antifungal therapy in patients with sepsis. *J Crit Care* 2013;28:2–8.
16. Paswan AK, Raju DC, Singh DK, Dubey RK, Mishra PK. An observational study of the risk factors and incidence of invasive fungal infections in ICU patients. *Anaesth Pain Intensive Care* 2013;17:136-40.
17. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16 Suppl 1:S27-36.
18. Pfaller M. et al. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *International journal of antimicrobial agents*, 2011, Vol 38, 65-69.
19. Garnacho-Montero J, et al. 2010. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:3149 –3154.
20. Zaoutis TE, et al. 2010. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin. Infect. Dis.* 51:e38 – e45.
21. Zhai B, et al. 2010. Polymyxin B, in combination with fluconazole, exerts a potent fungicidal effect. *J. Antimicrob. Chemother.* 65:931–938.
22. Garnacho-Montero, et al. 2010. Risk factors for fluconazole-resistant

candidemia. Antimicrobial agents and chemotherapy. P 3149-3154.

23. Horn DL, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin. Infect. Dis. 48:1695–1703.
24. Sipsas NV, et al. 2009. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. Cancer 115:4745– 4752.
25. Lee I, Fishman NO, Zaoutis TE, et al. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. Arch Intern Med 2009;169:379–83.
26. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia. Crit Care Med 2007;35: 1077–83.