

**COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON CANDIDEMIA CAUSADA POR
Candida albicans VERSUS *Candida no-albicans* EN UNA
POBLACIÓN DE ADULTOS
FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL, BOGOTÁ, COLOMBIA PERIODO 2012-2017**

COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON CANDIDEMIA CAUSADA POR *Candida albicans* VERSUS *Candida no-albicans* EN UNA POBLACIÓN DE ADULTOS FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL, BOGOTÁ, COLOMBIA PERIODO 2012-2017

INVESTIGADOR

**Ana Catalina Herrera Díaz
Trabajo de grado para post-grado en Infectología**

ASESOR TEMÁTICO

Dra. Ximena Castañeda Luquerna (Infectóloga Fundación CardiInfantil - IC)

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Víctor Marín (Fundación CardiInfantil – IC)

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Bogotá, 2018**

**Ana Catalina Herrera Díaz
Especialista en Epidemiología
Especialista en Medicina Interna
Universidad de la Sabana- Hospital Universitario de la Samaritana
Residente de Infectología
Fundación CardiInfantil- IC
Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
anac.herrera@urosario.edu.co**

**Instituciones participantes
Fundación CardiInfantil- IC
Fecha de terminación: Julio 2018**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Resumen

Introducción. La candidemia es la infección fúngica intrahospitalaria más frecuente alrededor del mundo. Dentro de las especies principales, la *C. albicans* ha sido la más común; sin embargo, han surgido especies no albicans (ENA) asociadas con factores específicos y peores desenlaces clínicos, así como mortalidad más elevada.

Materiales y métodos. Estudio analítico retrospectivo de corte transversal de pacientes adultos con candidemia entre 2012 a 2017. Se compararon los grupos de candidemia por *C. albicans* y no albicans

Resultados. Se confirmaron 79 episodios de candidemia. La mayoría fueron hombres (60,7%), con edad promedio de 58 años \pm 21. Predominaron las ENA (63,3% vs 36,7% $P \leq 0,001$ IC 95% 0,001-0,003), *C. glabrata* (20,3%), *C. tropicalis* (15,2%), *C. parapsilosis* (10,1%) y *C. krusei* (8,9%). La mortalidad fue más alta en ENA (48 vs 61%). El 54,4% de los pacientes tuvieron bacteriemia concomitante. *C. albicans* fue sensible a fluconazol en un 96,5%. La sensibilidad de las ENA fue de 80% a fluconazol, 12% resistentes. La nutrición parenteral total (NPT) se asoció con candidemia por *C. albicans* (OR 2,19 IC 95% 1,1-4,3, $P \leq 0,023$) y la presencia de comorbilidad pulmonar (CP) con candidemia por ENA (OR 5,6 IC 95% 1,6-20 $P \leq 0,007$).

Conclusiones. Durante el periodo evaluado de 6 años, las especies que predominan en los episodios de candidemia son especies *no-albicans* con una mortalidad más elevada. La NPT favorece la *C. albicans* mientras que la CP se asocia con ENA.

Abstract

Introduction. Candidemia is the most common hospital acquired fungal infection around the world. While *C. albicans* has been the most common species; non-albicans (NAS) species have emerged and have been associated with specific factors and poorer clinical outcomes, as well as higher mortality.

Materials and methods. Retrospective analytical cross-sectional study of adult patients with candidemia between 2012 to 2017 at Fundación CardiolInfantil in Bogotá, Colombia. Candidemia groups were compared by *C. albicans* and nonalbicans

Results. 79 episodes of candidemia were confirmed and identified. The majority were men (60.7%), with an average age of 58 years + / -21. NAS predominated (63.3% vs 36.7% $P \leq 0.001$ IC 95% 0.001-0.003), *C. glabrata* (20.3%), *C. tropicalis* (15.2%), *C. parapsilosis* (10.1%) and *C. krusei* (8.9%). Mortality was higher in NAS (48 vs 61%). 54.4% of the patients had concomitant bacteremia. *C. albicans* was sensitive to fluconazole in 96.5%. The sensitivity of the ENA was 80% to fluconazole, 12% resistant. Total parenteral nutrition (TPN) was associated with candidemia due to *C. albicans* (OR 2.19 IC 95% 1.1-4.3, $P \leq 0.023$) and the presence of pulmonary comorbidity (COP) with candidemia due to NAS (OR 5.6 IC 95% 1.6-20 $P \leq 0.007$).

Conclusions. At Fundación CardiolInfantil and during an observation period of six years, candidemia by NAS predominates with a higher mortality on non albicans species. The NPT favors *C. albicans* while the CP is associated with ENA.

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Las fungemias por *Candida* spp. son a menudo infecciones intrahospitalarias con alta mortalidad, que ocurren en grupos poblacionales con factores de riesgo determinados. Hasta el momento, la especie más frecuente en candidemia alrededor del mundo ha sido *Candida albicans* que en términos generales mantiene una buena sensibilidad frente antifúngicos como el fluconazol. No obstante, esta tendencia a empezado a cambiar y cada vez es más frecuente encontrarse *Candida* no- *albicans* con la manifestación resistencia primaria o sensibilidad disminuida a los diferentes azoles (ejemplo: *Candida glabrata*, *Candida krusei*), impactando negativamente en los desenlaces de los pacientes. Es necesario, tener un conocimiento real de la distribución de las especies de *Candida*, en instituciones hospitalarias de cuarto nivel, como la FCI-IC, en países en vía de desarrollo como Colombia, para generar impacto en programas de uso racional de antimicrobianos (PROA, *antimicrobial stewardship*) y disminuyendo la resistencia antimicrobiana.

2. JUSTIFICACIÓN

La candidemia es una infección severa que pone en peligro la vida del paciente que está críticamente enfermo o inmunosuprimido. Su elevada mortalidad y rápida progresión de síntomas con desarrollo de falla multiorgánica hacen de esta enfermedad infecciosa, una condición en la que se debe actuar con de manera oportuna.

Si bien se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de una candidemia y ya se han establecido las poblaciones de alto riesgo para desarrollarla; el cambio constante en la epidemiología y la emergencia del aislamiento de especies resistentes, hace necesario adquirir el conocimiento a nivel local, de las características y los factores de riesgo relacionados asociados a los pacientes con candidemia tanto por *C. albicans* como *C. no-albicans*. *C. no-albicans*, para impactar sobre los desenlaces desfavorables relacionados con la mortalidad y morbilidad. De esta forma se lograría un mayor impacto y alcance. Finalmente, hasta la fecha, en el país no se han comparado poblaciones con candidemia por *C. no-albicans*.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Introducción

La candidiasis invasora (CI), constituye la infección fúngica intrahospitalaria más frecuente alrededor del mundo (1). La CI incluye tanto la candidemia (presencia de por lo menos un hemocultivo positivo con *Candida* spp., (2) como aquellas infecciones profundas que pueden ser secundarias a diseminación hematógena directa o a inoculación directa en una cavidad estéril como la peritoneal (1). La candidemia siendo parte de las infecciones del torrente sanguíneo (ITS), actualmente es la cuarta causa de ITS en Estados Unidos y se asocia con alta tasa de mortalidad (40%) incluso en pacientes que reciben terapia antifúngica (1), y lleva a estancias hospitalarias prolongadas y costos elevados en el sistema en salud (3).

Dentro de las especies más frecuentes en candidemia, *C. albicans* había sido tradicionalmente la más común; sin embargo, en los últimos años se ha visto un cambio en la epidemiología con el surgimiento de especies *C. no-albicans* principalmente *C. glabrata*, *C. krusei*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, lo que es verdaderamente preocupante ya que pueden estar asociadas con resistencia natural al azoles como el fluconazol, y asociarse con otros factores de riesgo, la manifestación de una mayor virulencia especie-específica y producción de biopelículas (*biofilm*) asociados a catéteres venosos centrales, que se relaciona con la falla del tratamientos y aumento en la mortalidad de los pacientes. Adicionalmente, el uso inapropiado de antimicrobianos ya sea antibióticos o antifúngicos sumado a otras condiciones propias del paciente, como el estar inmunosuprimido o críticamente enfermo,s hace que se torne difícil el tratamiento adecuado de los pacientes, y y aumenta el riesgo de infección por especies emergentes especialmente problemáticas como *Candida auris*; que se ha asociado a brotes intrahospitalarios tanto en Europa como en Colombia y que presentan una sensibilidad variable y siendo a menudo resistente a azoles, polienos y equinocandinas (4).

La epidemiología de la candidemia es bien conocida alrededor del mundo, y en Colombia se han realizado estudios previos que han demostrado este desplazamiento en las especies. Es fundamental, el conocimiento de la distribución de las especies de *Candida* en hospitales de cuatro nivel como Fundación Cardio-Infantil, y determinar si existen factores de riesgo relacionados de una candidemia por *Candida no albicans*. En un estudio

realizado por Maldonado y colaboradores entre los años 2010-2011 en 15 instituciones de tercer nivel en Medellín, se establecieron factores de riesgo para aislamientos clínicos de especies resistentes a azoles, (5). El conocimiento real, de los factores de riesgo asociados a la manifestación de la candidemia por *C. no-albicans*, sin duda impactaría en el en el tratamiento empírico y dirigido, que se vería reflejado en la tasas de mortalidad y morbilidad y poder generar programas de optimización de uso de antimicrobianos contribuyendo también a la disminución de la resistencia y generando guías de práctica clínica locales.

3.2 Epidemiología

Las infecciones fúngicas se han convertido en un problema en los hospitales donde la sepsis secundaria por hongos se ha incrementado desde los años 90 (6). *Candida* spp. es la infección fúngica más frecuente, con una incidencia global de 72.8 casos por millón de habitantes por año(6) y excede la incidencia de aspergilosis invasora y mucormicosis. En términos generales, la candidemia es la cuarta causa de ITS en unidades de cuidado intensivo (UCI), (1) y fácilmente puede estar entre la séptima y décima causa de ITS en otros pacientes hospitalizados. La incidencia máxima o pico de la candidemia depende en parte de las edades extremas siendo más frecuente en neonatos y pacientes adultos mayores.

Habitualmente un diagnóstico de candidemia se hace a través de hemocultivos positivos;; sin embargo, hasta un 50% de todas las infecciones invasoras por *Candida* spp. son indetectables en hemocultivos (6). Teniendo en cuenta estas limitaciones, la epidemiología e incidencia puede llegar a ser imprecisa; y en muchos de los pacientes sépticos con clínica infecciosa en y hospitalización no se les logra documentar muchas veces un foco claro y el tratamiento antifúngico debe de ser empírico. En pacientes de alto riesgo, la incidencia es de 1 a 8 casos por cada 100,000 habitantes (7). En un estudio llevado a cabo en Brazil (8), la incidencia reportada por cada 100,00 habitantes fue más alta llegando hasta 249 casos por cada 100,00 admisiones. En un estudio poblacional realizado en España (29 hospitales y 773 casos), la incidencia de candidemia fue de 8.1 casos por cada 100,000 habitantes lo que es muy similar a a otros estudios europeos (9).

La mortalidad atribuida a candidemia se estima entre un 15 a 35% (6). En países como Brasil, la mortalidad cruda puede ser incluso hasta de 72% ; (53% para pacientes no-UCI

y 85% para pacientes UCI) (10). La mortalidad temprana (durante los primeros 7 días) se asocia con el no retiro de los accesos vasculares centrales y la terapia antifúngica inapropiada.(9). El tratamiento inadecuado incluye: (1) la ausencia de tratamiento antifúngico, (2) el retraso en su iniciación o, (3) el uso de antifúngico inadecuado (6). Todos los esfuerzos para minimizar este tipo de situaciones ayudarían a reducir la mortalidad atribuida a candidemia, conociendo la epidemiología local y los factores de riesgo asociados.

3.2.1 Epidemiología en Colombia

La información tanto en Latino América como en Colombia es aún limitada. En un estudio realizado en el 2013 y en colaboración con varios países, se determinó una incidencia de 1.18 casos por cada 1000 admisiones en Latino América, donde Colombia con 1.96 casos por cada 1000 admisiones es una de las más altas (11). Un estudio realizado en siete instituciones bogotanas se reportó una prevalencia global de 1,4%, donde la prevalencia al inicio y al final del período (enero 2004 a diciembre de 2008) estudiado, fue del 1,8% y 1,7%, con un valor máximo de 3,5%; (12) adicionalmente, de 382 aislamientos de *Candida* spp., 214 eran *C. albicans* (56%) y 168 *C. no-albicans* (44%). En este estudio se determinó también una incidencia estimada en Bogotá de 2,3 casos por 1.000 días en UCI. La incidencia global de *C. albicans* fue de 1,3 casos por 1.000 días de UCI, y la de *C. no-albicans* fue de 1,0 casos por 1.000 días de hospitalización; con una tendencia al aumento de incidencia de la candidemia de *C. no-albicans* (12).

Un estudio similar, evaluó las características clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo para el desarrollo de una candidemia durante 2008-2009; se incluyeron un total de 131 pacientes con candidemia con edad promedio de 41.2 años y donde el 45% de los pacientes se encontraban en UCI y el 39.6% en hospitalización general (. Se aislaron un total de 137 aislamientos de *Candida* spp. (n=131 pacientes). La especie más frecuente fue *C. albicans* (66.4%) seguida de *C. parapsilosis*, (14.5%) y *C. tropicalis* en (10.6%). La mortalidad global fue del 35.9% (n= 47 pacientes). Cabe resaltar que la mortalidad fue más alta en los casos de infecciones por *C. lusitaniae* y *C. glabrata*, donde uno de los factores de riesgo asociados a mortalidad, fue la presencia de shock séptico (OR 5.05 IC 95% 1.96-13.01), presencia de tumor sólido (OR 2.94 IC 95% 0.93-9.2) y uso de fluconazol OR 3.18 (0.76-

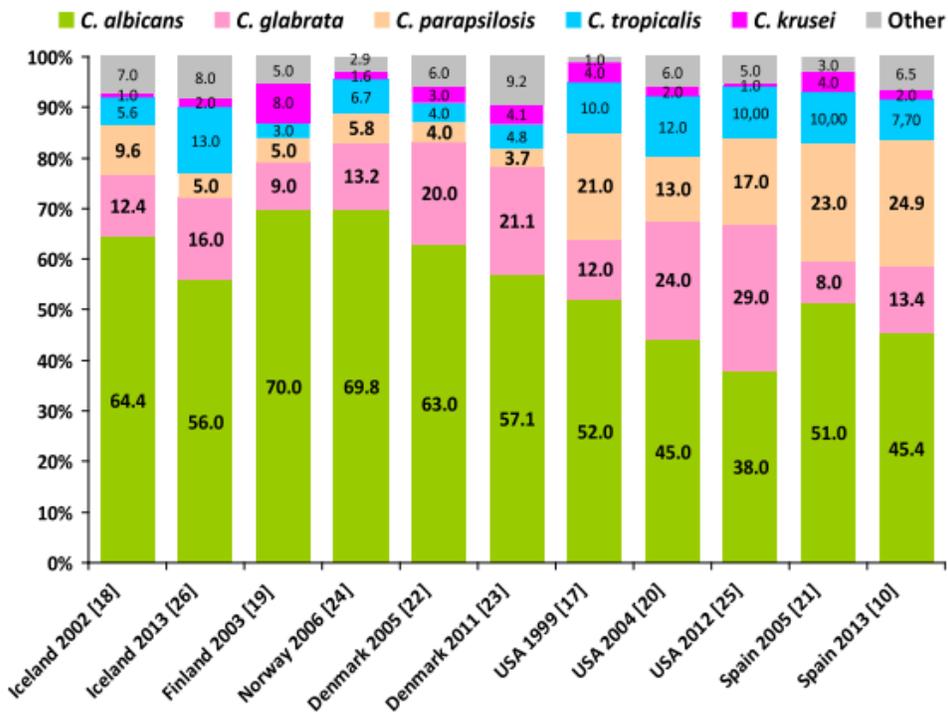
13.2) (12).

En Medellín, se realizó en 15 instituciones de la región metropolitana un estudio entre los años 2010-2011, este estudio tuvo en cuenta no solo las candidemias, sino el aislamiento de *Candida* spp. en otras muestras clínicas como líquidos o fluidos corporales estériles y tejidos. Se encontró un total de 300 aislamientos de *Candida* spp. en 260 pacientes, donde la frecuencia de la candidemia fue del 48% (5). Los factores de riesgo que se asociaron a la presencia de especies resistentes fueron: neutropenia con un *Odds ratio ajustado (ORA)* de 6.599 (IC 95% 1.009–43.135), y exposición previa a azoles con un ORA de 5.174 (IC 95% 2.381–11.24).

3.2.2 Distribución de las especies de *Candida* spp.

Uno de los estudios de vigilancia más grande a nivel mundial es The *ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study*, realizado en 39 países. La información obtenida de este registro mostró que solo cinco especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, y *C. krusei* constituían el 92% de los casos de candidemia, y que la especie más frecuente con un 62% de los casos es *C. albicans* (14). La figura 1 muestra la proporción de las diferentes *Candida* spp. en estudios poblacionales alrededor del mundo (6).

Figura 1. Proporción de las diferentes especies de *Candida* spp. en estudios poblacionales alrededor del mundo.



Tomado de (6).

En nuestro país y específicamente en Bogotá, si bien sigue siendo frecuente encontrar *C. albicans* como responsable de la mayoría de las candidemias, su proporción es menor en comparación con otros países, ya que sus porcentajes varían entre 44 y 68%, (ver tabla 2).

Tabla 1. Distribución de especies de *Candida* spp. en candidemias en Colombia entre 2004 y 2008.

Aislados de <i>Candida</i> especies por	Hospital A N(%)	Hospital B N(%)	Hospital C N(%)	Hospital D N(%)	Hospital E N(%)	Hospital F N(%)	Hospital G N(%)	Aislados (%)
<i>Candida albicans</i>	33 (44,6)	6 (42,8)	50(63,3)	21 (43,8)	42 (62,7)	52 (68)	11 (44)	214 (56,0)
<i>C. tropicalis</i>	15 (20,3)	2 (14,2)	7 (8,9)	18 (37,5)	12 (17,9)	8 (10,6)	4 (16)	66 (17,3)
<i>C. parapsilosis</i>	18 (24,3)	2 (14,2)	7 (8,9)	18 (37,5)	12 (17,9)	8 (10,6)	5(20)	61 (16,0)
<i>C. lusitaniae</i>	2 (2,7)	0	0	0	0	1 (1,3)	1 (4)	4 (1,1)
<i>C. glabrata</i>	2 (2,7)	0	0	2 (4,1)	3 (4,4)	0	3 (12)	10 (2,6)
<i>C. krusei</i>	3 (4,0)	0	0	0	0	6 (8)	0	17 (4,1)

Tomado y adaptado de (12).

Las diferentes especies de *Candida* difieren en virulencia. Donde *C. parapsilosis* y *C. krusei* son menos virulentas que *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Esta variación se refleja en la baja mortalidad en pacientes con *C. parapsilosis*; sin embargo, a pesar de su baja virulencia, tiene la capacidad de formar biopelículas alrededor de dispositivos médicos y tiene la capacidad de colonizar la piel; facilitando los brotes intrahospitalarios (1).

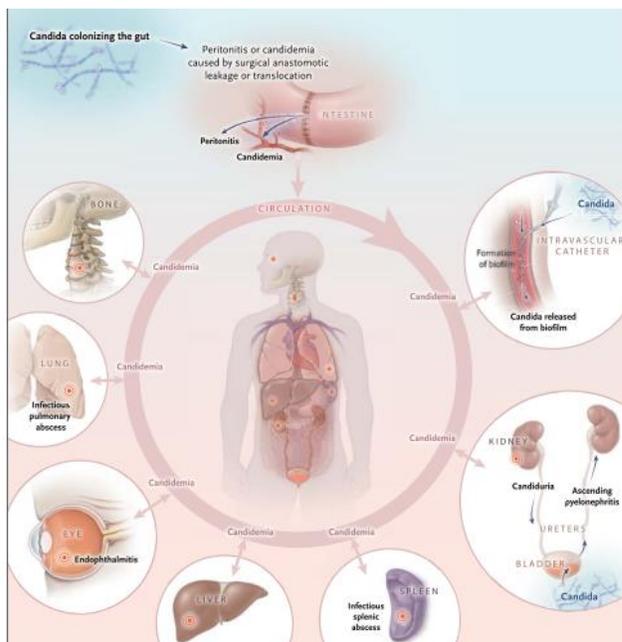
3.2.3 Patogénesis

Las especies de *Candida* spp. hacen parte de la microbiota normal en seres humanos y se encuentra típicamente en el tracto gastrointestinal (TGI), genitourinario y piel. Este hongo, se caracteriza por ser dimórfico lo que implica que tienen la capacidad de ser levaduras y crecer en forma de hifas. Estas últimas permiten una mejor adherencia a dispositivos

médicos e intravasculares del paciente hospitalizado (15). Adicionalmente, la patogenicidad de las especies de *Candida* se atribuye a ciertos factores de virulencia como la habilidad de evadir la respuesta inmune del hospedero por formas filamentosas, adherencia, formación de biopelícula (tanto en el tejido como en dispositivos médicos) y el daño tisular a través de enzimas hidrolíticas como fosfolipasas, lipasas y hemolisinas (16).

De otro lado, la colonización en el tracto gastrointestinal puede generar invasión e infección por traslocación o a través de fugas de las anastomosis intestinales de laparotomías para posteriormente generar infección localizada o profunda como peritonitis o candidemia (1) (figura 2). En pacientes con dispositivos médicos (catéteres venosos centrales principalmente), la candidemia se origina a partir del TGI o la piel que lleva a una colonización del catéter y formación de biopelícula. Las levaduras posteriormente se liberan en sangre generando una candidemia. El siguiente paso puede ser diseminación con infecciones metastásicas secundarias e infecciones profundas en pulmones, hígado, bazo, y ojos. Durante una candidemia, las levaduras responsables pueden generar candiduria.

Figura 2. Patogénesis de la candidiasis invasora



La candidiasis invasora (candidemia o infección profunda localizada) es consecuencia de sobrecolonización a partir de una fuga en el TGI en pacientes con factores de riesgo determinados y posterior a procedimientos quirúrgicos, o secundaria a colonización de dispositivos médicos y generación de biopelícula. Tomado de (1).

3.2.4 Factores de riesgo

Se han identificado diferentes factores de riesgo para tener candidiasis invasiva tanto en pacientes críticamente enfermos en UCI, como pacientes con estancias hospitalarias prolongadas o en pacientes inmunosuprimidos (tabla 2).

Tabla 2.

Factores de riesgo para candidiasis invasiva
Enfermedad crítica. Estancia prolongada en unidades de cuidado intensivo
Cirugía abdominal. Riesgo aumentado en pacientes con fugas anastomóticas y laparotomías a repetición
Pancreatitis necrotizante aguda
Enfermedad hematológica maligna
Trasplante de órgano sólido
Tumores de órgano sólido
Neonatos con bajo peso al nacer, pretérmino.
Uso de antibióticos de amplio espectro
Presencia de catéteres vasculares centrales, nutrición parenteral
Hemodiálisis
Antecedente de quimioterapia, uso de corticoides
Colonización multifocal por <i>Candida</i> spp. Índice de colonización ≥ 0.5 , corregido ≥ 0.4

Tomado y adaptado (1)

Para poder iniciar adecuadamente tratamiento antifúngico temprano y mejorar los desenlaces, se han desarrollado varias reglas o escalas de predicción que identifican poblaciones en alto riesgo de CI, y que incluyen parámetros, scores o índices de colonización por *Candida* spp.(17) (tabla 3). A pesar de ser efectivos en excluir el riesgo de

CI, su valor predictivo positivo (VPP) es bajo (18). En la tabla 3 se ilustran las reglas de predicción desarrolladas en el escenario de paciente críticamente enfermo en UCI.

Tabla 3. Escalas de predicción más utilizadas para CI

Escalas	Parámetros
Índice de colonización ¹ (Pittet)	Índice de colonización = número de sitios positivos/número de cultivos positivos para la misma especie. Punto de corte: 0.5.
Predicción clínica	Antibióticos sistémicos (días 1-3), presencia de catéter venoso central (días 1-3) más otros dos de los siguientes factores de riesgo: nutrición parenteral total (días 1-3), diálisis (días 1-3), cirugía mayor (7 días antes), pancreatitis (7 días antes), esteroides (7 días antes, 3 días después), otros inmunosupresores (7 días antes)
Candida score	Sepsis (2 puntos), cirugía (1 punto), nutrición parenteral total (1 punto), colonización multifocal por <i>Candida</i> spp. (1 punto). Punto de corte 2-5 puntos.

Tomado y adaptado de: (17). 1 En el estudio de Pittet et al. (1994), se definió como colonización al aislamiento de *Candida* (en cultivos) en tres o más muestras del mismo sitio o diferentes sitios por dos o

3.2.5 Factores de riesgo para candidemia por *C. C. no-albicans*

A la fecha, hay algunos estudios publicados en otros países que han estudiado los factores de riesgo para desarrollar una candidemia por especies *C. noalbicans* (19–22). Sin embargo, no hay ningún estudio específico publicado en nuestro país (al por lo menos 2). Dentro de los factores de riesgo presentes se encuentran: el antecedente de exposición previa a fluconazol (OR 11.6, IC 95% 2.29-58.8), uso de catéter venoso central (OR 1.95, IC 95% 1.10-3.47) (19). En un estudio español, la neutropenia, la enfermedad renal crónica, y la exposición previa al fluconazol fueron relacionados con el desarrollo de una candidemia por especies *C. no albicans* en un estudio I realizado en un centro hospitalario en Sevilla entre los años 2004- 2009, con un OR de 4.94 IC 95% 1.5-16.2, OR 4.82 IC 95% 1.47-15.88 y OR 5.09 IC 95% 1.66-15-6, respectivamente. En ese mismo estudio, fue más

alta la frecuencia de candidemia por especies *C. no-albicans* (53.1%) que por *C. albicans* (46.9%) (20).

3.2.6 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la CI incluyen fungemia (84-90%) o candidiasis intra-abdominal (17). En la candidemia, la corioretinitis puede ocurrir en los días 10-14 (en 5-16% de los casos), y la candidiasis renal secundaria a diseminación hematógena y la endocarditis puede ocurrir en menos del 5% de los casos.

Las manifestaciones de la candidiasis intraabdominal son poco específicas, pero a menudo comprometen la estabilidad hemodinámica del paciente en aquellos pacientes con factores de riesgo y persistencia de los signos de una respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), la peritonitis secundaria y los abscesos abdominales constituyen más del 70% de los casos. Ante la sospecha de una candidiasis intra-abdominal, se deben tomar hemocultivos, cultivos de trayectos de líneas centrales, abdomen y buscar activamente la infección metastásica. Para mejorar la sensibilidad de los hemocultivos se recomienda tomar entre 40-60 ml de sangre (17).

El diagnóstico basado en cultivos es difícil por su lentitud (1-7 días) y tiene baja sensibilidad, Solamente el 50% de los casos de las CI son candidémicas y la bacteriemia coexiste aproximadamente en el 20% de los casos (23).

Actualmente, y ante hemocultivos positivos, existen métodos tanto fenotípicos como genotípicos que permiten identificación de especies con buena precisión. Uno de los métodos fenotípicos que más se utiliza es el método automatizado *Vitek 2 (Biomerieux®)* que utiliza tarjetas automatizadas de poliestireno con pruebas bioquímicas y contienen los antibióticos o antifúngicos que se utilizan comúnmente en la clínica. Así mismo, las tarjetas permiten el cálculo de concentraciones mínimas inhibitorias. El rendimiento de este sistema automatizado está validado para levaduras *Candida* spp, con una concordancia de hasta 98,3% y un tiempo promedio de identificación de 18,5 horas, con un bajo reporte de identificaciones erróneas de especies *C. no-albicans* s (como *C. parapsilosis* y *C. krusei*) (24).

Desde el punto de vista genotípico, existen pruebas moleculares basadas en la tecnología PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real a partir de botellas de hemocultivos positivas ampliamente utilizadas, que permiten en un tiempo promedio de dos horas, detectar con gran precisión especies de bacterias, y hongos como *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*; Sistemas como el el FilmArray® panel de sepsis (*biomerieux*®). cuenta con literatura amplia que valida su uso y ya se encuentra e está aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) (25).

Existe otro método diagnóstico que ha sido evaluado ampliamente y tiene mejor precisión y rendimiento diagnóstico en comparación con métodos automatizados como *Vitek2* (26). Esta tecnología, utiliza el principio de proteómica y se basa en la ionización por láser de las partículas (proteínas ribosomales) a través de un sistema de vacío que posteriormente son identificadas y graficadas en picos (27), MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*). En la actualidad, existen tres sistemas comerciales *Bruker Daltonics MALDI Biotyper*, *Andromas TM*, *bioMerieux VITEK MS*. Los dos primeros fueron evaluados en 1383 aislamientos de *Candida spp.* (26). Estos aislamientos fueron comparados convencionales fenotípicos. Los dos métodos comerciales de MALDI-TOF lograron identificar 98.3% de los aislamientos a nivel de especie vs. 96.5% de las técnicas convencionales. Adicionalmente, esta tecnología de proteómica es capaz de identificar especies poco comunes como *Candida auris*; especie emergente considerada actualmente como multiresistente y que ha menudo se identifica erróneamente con otras especies crípticas como *C. haemulonii* o *C. famata*. Incluso in estudio reciente (28), evaluó en 102 aislamientos previamente identificados como *C. haemulonii* o *C. famata* y el 88.2% eran *C. auris*.

3.2.7 Perfil de sensibilidad de *Candida spp.*

La detección de resistencia puede ser la función más importante de las pruebas de sensibilidad antifúngica *in vitro*, ya que se traducen en falla terapéutica clínica y un aumento en la mortalidad asociada. En términos generales, las tasas de resistencia son bajas en comparación con lo que se observan en resistencia antibiótica (29). Sin embargo, con el uso masivo de fármacos azólicos, se presiona selectivamente la manifestación de resistencia al fluconazol. La exposición previa a azoles se ha identificado previamente

como factor de riesgo para especies potencialmente resistentes como *C. glabrata* y con *C. krusei*, es intrínsecamente resistente al fluconazol, (20,30). *C. lusitaniae* puede presentar resistencia primaria a la anfotericina B (tabla 5). Estudios recientes han demostrado en Estados Unidos un aumento de la resistencia en especies de *C. glabrata*, con aumento de la resistencia a equinocandinas (de 4,9% a 12,3% en un periodo de 10 años) (31). Actualmente existen diferentes puntos de corte de interpretación de las CMI (concentración mínima inhibitoria) que ha sido avalados tanto por organizaciones en Estados Unidos (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*) como en Europa (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), ver tabla 6 (32).

Tabla 4. Perfiles de sensibilidad de las especies más frecuentes de *Candida* spp. Mas frecuentes encontrados en la clínica

Espece de <i>Candida</i>	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Equinocandinas	Anfotericina B
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	SDD a R	SDD a R	SDD a R	S	S	S a I
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S a I	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. krusei</i>	R	SDD a R	S	S	S	S a I
<i>C. guilliermondi</i>	S	S	S	S	S	S a R
<i>C. dubliniensis</i>	SDD	S	S	S	S	S

S: sensible, R: resistente, SDD: sensible dosis dependiente. tomado y adaptado de (30)

3.2.8 Tratamiento

Las equinocandinas (caspofungina, micafungina o anidulofungina) son actualmente la primera línea de tratamiento para pacientes con CI. Incluso desde un punto de vista empírico, se puede escoger alguna de estas tres opciones, teniendo en cuenta, que a menudo se trata de un paciente en condiciones críticas y más aún cuando se tiene la sospecha de encontrarse frente a especies diferentes a *C. albicans*, con un riesgo de manifestación de a resistencia a los azoles. Las formulaciones con anfotericina B son alternativas en pacientes con compromiso del sistema nervioso central, intolerancia a las equinocandinas o infecciones resistentes (ver tabla 5). Anteriormente, la primera línea de tratamiento empírica era los azoles como fluconazol. Sin embargo, con el aumento de especies potencialmente resistentes, sumado a que el fluconazol es principalmente fungiestático, las recomendaciones actuales prefieren iniciar con equinocandinas y posteriormente hacer desescalamiento guiado según la sensibilidad(32).

Tabla 5. Dosis actualmente recomendadas para Candidiasis Invasiva. Tomado de: (3)

Síndrome Clínico	IDSA 2016
Candidemia, paciente no neutropénico	Equinocandina (caspofungina 50/70 mg, Micafungina 100 mg, Anidulofungina 200/100 mg): recomendación fuerte, alto nivel de evidencia. Fluconazol: 800 mg (12 mg/kg) luego 400 mg/día: recomendación fuerte, alto nivel de evidencia. Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg): recomendación fuerte, alto nivel de evidencia
Candidemia, paciente neutropénico	Equinocandina (caspofungina 50/70 mg, Micafungina 100 mg, Anidulofungina 200/100 mg): recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia. Fluconazol: 800 mg (12 mg/kg) luego 400 mg/día: recomendación baja, nivel de evidencia débil

Candidiasis crónica diseminada	Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg) o equinocandina por varias semanas seguida de fluconazol 400 mg/día: recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia
Endocarditis, válvula nativa	Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg) y flucitosina 25 mg/kg/día 4 veces al día o equinocandina a altas dosis: recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia
Endocarditis, válvula protésica	Igual régimen y dosis supresivas con fluconazol 400-800 mg/día: recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.
osteomielitis	Fluconazol 400 mg/día por 6-12 meses o equinocandina por 12 meses mínimo seguido de fluconazol 400 mg/día por 6-12 meses. Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia.
Sistema nervioso central	Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg) y flucitosina 25 mg/kg/día 4 veces al día seguido de fluconazol 400-800 mg/día:

La duración del tratamiento para una candidemia probada deberá ser de 14 días a partir del hemocultivo de control negativo, el cual debe tomarse entre 48 a 72 horas después de documentada la fungemia. Si está frente a una fungemia persistente (hemocultivos positivos después de las 72 horas) hay que evaluar otros posibles focos como presencia de endocarditis y abscesos abdominales mediante tomografías y ecocardiograma.

De tratarse de una candidemia asociada a catéter venoso central, es imprescindible retirar el catéter (32).

3.3 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, entre pacientes adultos con candidemia por *C. albicans* y *C. no-albicans*, en un hospital de IV nivel de complejidad, - Fundación CardiInfantil. entre los años 2012 a 2017, en la ciudad de Bogotá?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Comparar las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes adultos a quienes se les documente una candidemia por *C. albicans* y *C. no- albicans* de la Fundación Cardio-Infantil, entre los años 2012 a 2017.

4.2 Objetivos específicos

C. no-albicans

- Determinar los factores asociados con candidemia por *C. no-albicans* en adultos hospitalizados

- Conocer la distribución de las especies de *Candida* spp. que con mayor frecuencia afectan a los pacientes.
- Describir la sensibilidad a diferentes antifúngicos utilizando puntos de corte de (concentración mínima inhibitoria (MIC) establecidos por EUCAST, en los pacientes con hemocultivos positivos para *Candida* spp.,
- Determinar la mortalidad asociada de pacientes a quienes se les documente candidemia.
- Generar recomendaciones locales a partir de los resultados obtenidos para implementarse en guías de manejo locales y a nivel regional.

5. Formulación de hipótesis

- **Hipótesis nula:** No existen diferencias sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, entre pacientes adultos con candidemia por *C. albicans* y *C. non-albicans* entre los años 2012-2017
- **Hipótesis alterna:** Existen diferencias sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, entre pacientes adultos con candidemia por *C. albicans* y *C. non-albicans* entre los años 2012-2017

6. Métodos

6.1 Enfoque del estudio

Este es un estudio que tiene un enfoque cuantitativo, que pretende comparar las características sociodemográficas, la condición clínica, los resultados de laboratorio y factores de riesgo entre los grupos que estén ubicados en el servicio de urgencias, piso de

hospitalización, o en la unidad de cuidado intensivo de la Fundación Cardio-Infantil en la ciudad de Bogotá.

6.2 Tipo de estudio

- Estudio: Analítico de corte transversal
- Retrospectivo
- Se realizará la revisión de las historias clínicas y se seleccionarán únicamente aquellas en las que se documenta candidemia para *C. albicans* y Candidemia por *C. no-albicans*. Se estudiarán las historias clínicas durante un periodo de tiempo comprendido entre 01/Enero/2012 hasta el 31/Diciembre/2017.

6.3 Población de referencia

Pacientes adultos con diagnóstico de candidemia de la Fundación Cardio-Infantil en la ciudad de Bogotá durante 01/Enero/2012 a 31/Diciembre/2017.

6.4 Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 18 años
- Pacientes con candidemia confirmada por hemocultivos e inicio de los síntomas 48 horas después del ingreso a la institución
- Confirmación microbiológica de hemocultivos positivos para *C. albicans*. Y no albicans
- Para los pacientes con múltiples episodios de candidemia, se tomará en cuenta el primer episodio.
- Pacientes de la Fundación Cardio-Infantil en la ciudad de Bogotá.

6.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes con fungemia con dos géneros diferentes
- Pacientes con historia clínica incompleta
- Pacientes sin reporte de fungigrama

6.6 Cálculo del tamaño de la muestra

Este es un estudio analítico, el cual involucrará pacientes con candidemia, durante un periodo de tiempo que comprende entre 01/Enero/2012 hasta el 31/Diciembre/2017.

Teniendo en cuenta lo anterior y utilizando un estimado del número de egresos entre los años 2012 a 2017 de 6000 pacientes (universo), este sería el cálculo de tamaño de muestra utilizando *Epiinfo*TM:

Grupo de estudio: C. albicans	Grupo de estudio C. no-albicans
Frecuencia esperada 1.4% (2)	Frecuencia esperada 2.5 % (33)
Margen de error: 5%	Margen de error: 5%
Nivel de confianza: 95%	Nivel de confianza: 95%
Potencia del estudio :80%	Potencia del estudio: 80%
<i>Tamaño de muestra: 21 pacientes</i>	<i>Tamaño de muestra: 37 pacientes</i>
Tamaño de muestra con nivel de confianza del 99%: 36 pacientes	Tamaño de muestra con nivel de confianza del 99%: 64 pacientes

6.7 Método de muestreo

Las pacientes que ingresarán al estudio serán incluidas por métodos NO probabilísticos, de manera secuencial y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Se realizará la revisión de las historias clínicas de los pacientes a quienes se les documente candidemia en periodo de tiempo mencionado.

6.8 Estrategia de recolección de datos

- Se seleccionarán todos los pacientes con hemocultivos positivos (Bact

Alert/ Vitek 2) para *Candida* spp. y con sensibilidad reportada (Vitek 2) desde la plataforma Whonet.

- Se realizará una base de datos con variables clínicas de los pacientes incluida la sensibilidad.

6.9 Análisis Estadístico de los datos

El análisis estadístico de los datos se llevará a cabo por medio del programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences SPSS, v.24, en dos etapas: primero el análisis univariado, y segundo, se realizará un análisis comparativo de variables independientes entre los pacientes con *C. albicans* y *Candida* no *albicans*.

Para el análisis univariado, las variables del estudio serán categorizadas en dos grandes grupos: las variables cualitativas y las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se presentarán por medio de la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa. A las variables cuantitativas, se les realizará una prueba estadística para evaluar la distribución normal o no de las mismas. Para tal fin, se utilizará el estadístico de prueba: Kolmogorov – Smirnov para muestras que tengan 50 datos o más; o, se utilizará el estadístico de prueba Shapiro – Wilks para muestras que tengan 49 datos o menos. Las variables cuantitativas que demuestren tener una distribución normal, se presentarán utilizando las medidas de tendencia central y dispersión: media y desviación estándar respectivamente; mientras que las variables cuantitativas que no demuestren tener una distribución normal, se presentarán utilizando las medidas de tendencia central y dispersión: mediana y rango intercuartilico (P 25 – P 75) respectivamente.

Posterior a ello, se realizará la comparación de las diferentes variables incluidas en el estudio, entre el grupo de pacientes con *Candida albicans* y el grupo de pacientes con *C. no-albicans* de la siguiente manera: para comparar las variables de tipo cualitativas, se utilizará el test Ji cuadrado (χ^2) de Pearson para dos proporciones, si se demuestra que el número de valores esperados es igual o mayor que 5; en dado caso de que el valor de esperados sea inferior 5, se utilizará el Test exacto de Fisher. Para comparar variables cuantitativas que tengan una distribución normal se utilizará la prueba estadística T de student para dos muestras independientes; mientras que para las variables cuantitativas que no tengan una distribución normal, se utilizara la prueba estadística Wilcoxon – Mann Withney, en su calidad exacta o asintótica, dependiendo de la muestra a estudiar .

6.10 Posibles sesgos realizados durante el estudio

Sesgo de admisión (Berkson): Se puede presentar cuando los médicos a cargo de los pacientes de la fundación Cardio-Infantil, al realizar la nota media diaria, de los pacientes con candidemia NO diligencien adecuadamente el código CIE 10 de este diagnóstico; por lo que al tratar de realizar la búsqueda de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, no se ingresen pacientes que tengan códigos CIE 10 que no sean compatibles con candidemia. Para controlar este sesgo se revisará la historia clínica completa de la hospitalización de todos los pacientes a quienes se les documentará candidemia.

Sesgo de Afiliación: Se puede presentar al momento en el que el investigador o los colaboradores, que se encuentren en la fase del estudio de recolección de datos, crean erróneamente que los pacientes con candidemia estén en condiciones más críticas y que únicamente revisen las historias clínicas de los pacientes que están ubicados en la unidad de cuidado intensivo, omitiendo de esta manera buscar pacientes ubicados en el servicio de urgencias o en el piso de hospitalización. Por lo que la forma de controlar este sesgo es revisar la historia clínica de los pacientes, sin importar la ubicación, que tienen hemocultivos positivos para los microorganismos en estudio.

7. Consideraciones éticas

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, se velará por resguardar la intimidad de las personas que participan en esta investigación y la confidencialidad de su información personal. El protocolo estará a disposición del Comité de Ética de Investigación institucional para las respectivas verificaciones. Así mismo se pondrán a disposición del público de manera íntegra y exacta los resultados obtenidos al finalizar la investigación.

Según lo establecido por el Ministerio de salud en la resolución 8430 de 1993, se cataloga como una investigación sin riesgo (Art 11): “Son estudios que emplean técnicas y métodos

de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. Al tratarse de una investigación sin riesgo, el Ministerio de salud establece en el artículo 16 parágrafo 1 de la resolución mencionada anteriormente, que no es indispensable la obtención del consentimiento informado, siempre y cuando se proteja la información del sujeto de investigación. Así mismo, la investigación será realizada por profesionales con experiencia que se encuentran en la capacidad de cuidar la integridad de los seres humanos participantes (Art 6).

Sin embargo, este estudio será sometido y se esperará por la aprobado de los comités de ética de investigación con seres humanos de la Fundación Cardio-Infantil y la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

8. Definición de variables

Variable	Definición operativa	Codificación	Tipo	Indicador
Año	Año de diagnóstico	Número	Cuantitativa razón	Año
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	F: femenino M: masculino	Nominal	Sexo
Edad	Edad cumplida en años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de	Cuantitativa, razón	Edad

		un individuo		
Hongo	Género y especie identificado	Describe cuál es el hongo identificado	Cualitativa nominal	Hongo
Días de estancia hospitalaria	Número de Días de estancia hospitalaria	Describe el número de días de estancia hospitalaria	Cuantitativa, razón	Dias_est_hosp
Sensibilidad fluconazol	Sensibilidad al fluconazol, MIC <=1	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Sens_Fluci
Sensibilidad al voriconazol	Sensibilidad al voriconazol MIC<=.12	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Sens_vorico
Mortalidad	Mortalidad a lo 30 días	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Morta
Hospitalización	Lugar de estancia	1: UCI 2: Urgencias 3:hospitalización general	Cualitativa dicotómica	Lu_Hospi
Catéter central	Uso de catéter venoso central	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Cateter
cirugía abdominal	Antecedente de cirugía abdominal en los últimos 30 días	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Cx_Abd
Antecedente de Diabetes	Pacientes con antecedente de Diabetes diagnosticada.	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Diabetes
Inmunosupresión general	Pacientes con inmunosupresión adquirida: VIH, quimioterapia, y	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Inmunosup

	biológicos			
Neutropenia	Pacientes con menos de 500 neutrófilos/mm ³	1: sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Neutropenia
Nutrición parenteral	Paciente con requerimiento de nutrición parenteral durante la estancia hospitalaria en la que se documentó la candidemia	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Nutr_Pt
Pancreatitis necrotizante	Paciente con diagnóstico de pancreatitis necrotizante diagnosticada durante la misma hospitalización	1: Sí 2: no	Cualitativa Dicotómica	Pancr_Necrot
Antibióticos	Uso de antibiótico en los últimos 3 meses (cualquier antibiótico)	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Antibiótico
Antifúngico	Uso de antifúngico en los últimos 3 meses	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Antifúngico
Antecedente de corticoides	Prednisolona más de 5 mg/día por más de 7 días	1: sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Corticoide
Comorbilidad tracto gastrointestinal	Eje: enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa,	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	TGI

	enfermedad celíaca			
Comorbilidad Pulmonar	Alteración pulmonar estructural: EPOC, EPID, Fibrosis quística	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Pulmonar
Comorbilidad renal	Enfermedad renal crónica y terminal	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Renal
Comorbilidad SNC	Compromiso en SNC: cerebral u otro. Ejemplo: neoplasia, infección previa	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	SNC
Comorbilidad cardiovascular	Compromiso cardiovascular: infarto previo, enfermedad coronaria	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	CVD
Comorbilidad hepática	Cirrosis	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Hepática
Tipo de inmunosupresión: Hematológico-Quimioterapia	Pacientes con neoplasias hematológicas que hayan estado expuestos recientemente (en el último mes a quimioterapia).	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Hemato
Tipo de inmunosupresión: autoinmune: biológico	Pacientes con enfermedades autoinmunes	1: Sí 2: no	Cualitativa dicotómica	Autoinmune

9. Cronograma de actividades 2017-2018

Actividad	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Elaboración de protocolo y planteamiento de proyecto	X						
Recolección de datos		X	X				
Análisis de datos				X			
Presentación de resultados					X		
Discusión					X		
Realización de artículo						X	X
Sometimiento del artículo para revista indexada							X

10. Resultados/productos esperados y potenciales beneficiarios

10.1 Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos Tecnológicos

- Publicación como artículo en revista indexada.
- Beneficiarios: Sociedad científica nacional e internacional, profesionales en formación en medicina, residentes y médicos especialistas que traten

población de alto riesgo para candidemia. Internistas, infectólogos, intensivistas, hemato-oncológicos.

10.2 Dirigidos a la apropiación social del conocimiento

- Resultado/producto esperado: Difusión de los resultados tanto nacional como internacionalmente.
- Indicador: seminarios, congresos.
- Beneficiarios: Investigadores y las instituciones asociadas: Fundación CardiInfantil, Universidad del Rosario.

8.3 impactos esperados a partir de los resultados

Impacto esperado	Plazo
Generación de guías de manejo en el paciente con candidemia	Corto
Disminución en la mortalidad general atribuida a candidemia	Mediano
Disminución de la resistencia de candida spp.	Mediano-largo
Ahorro de costos para la institución a través del diagnóstico oportuno y adecuada selección de terapia antifúngica empírica	Mediano
Optimización de los programas de PROA (antimicrobial stewardship) y tener nivel avanzado	Mediano - Largo
Generar una línea de investigación	Mediano
Generar y fomentar colaboración entre instituciones	Corto

11. Presupuesto

Tipo de requerimiento.	Unidades	Valor (Aprox. En pesos Col)	Aporte investigador
Resma de papel	5	40,000	100%
Epidemiólogo	1	2,000,000	100%
Presentación en congreso	2	4,000,000	100%
Publicación en revista indexada	1	3,000,000	100%
Tinta para la impresora	2	200,000	100%
Encuadernación	2	30,000	100%
CD's	4	20,000	100%
Esferos	2	2,000	100%
Fotocopias	100	5,000	100%
Investigadores	1	2,000,000	100%
Total: COP 11,297,000			

10. Resultados

Entre los años 2012 a 2017, se diagnosticaron 79 episodios de candidemia en pacientes adultos en la Fundación Cardiointantil – IC (FCI). La mayoría fueron hombres (60,7%), (tabla 1) y la mortalidad global fue 57% siendo más alta en *C. no-albicans* (48 vs 61%). La edad promedio estuvo entre 58 años \pm 21 sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos y el tiempo promedio de aclaramiento de la candidemia estuvo entre 4,5 y 5 días (tabla 2). Así mismo tampoco hubo diferencias entre la duración del tratamiento, ni los días de estancia hospitalaria. En cuanto a las características clínicas generales de los pacientes, es de anotar que la mayoría y sobretodo para candidemia por *C. no-albicans* tuvieron bacteriemia concomitante o precedente hasta en un 59,9%. Se lograron identificar 9 episodios de endocarditis por *Candida* spp. Como parte las complicaciones descritas graves que obligan a un tratamiento más largo y en ocasiones manejo quirúrgico.

Al realizar en análisis bivariado y multivariado, se pudo establecer la nutrición parenteral total como factor relacionado con candidemia por *C. albicans* (OR 2,19 IC 95% 1,1-4,3, $P=0,023$) y comorbilidad pulmonar (antecedente en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla ventilatoria o neumonía bacteriana asociada) con candidemia por *C. no-albicans* (OR 5,6 IC 95% 1,6-20 $P=0,07$) (tabla 5). En el presente estudio, no se encontraron asociaciones significativas previamente identificadas con tener candidemia no albicans como neutropenia, uso de corticoides (16 % vs 27,8), ni uso previo de antibióticos o antifúngicos aunque es de anotar que la mayoría de los pacientes con candidemia (93,7%) tuvieron uso de antibióticos en los últimos 90 días.

Distribución de las especies y perfiles de sensibilidad

En cuanto a la distribución de las especies, la mayoría de los pacientes en este estudio, tuvieron candidemia por *C. no-albicans* (63,3% vs 36,7% $P < 0,001$ IC 95% 0,001-0,003). La más frecuente de las *C. no-albicans* fue *C. glabrata* (20,3%), seguida de *C. tropicalis* (15,2%), *C. parapsilosis* (10,1%) y *C. krusei* (8,9%) ver tabla 9, figura 2.

En cuanto al perfil de sensibilidad y teniendo en cuenta puntos de corte CLSI, el 96,5% de las *C. albicans* fueron sensibles a fluconazol; únicamente una fue resistente. El 100% fueron sensibles a voriconazol. La sensibilidad global de las *C. no-albicans* fue 80% a fluconazol, 8% con sensibilidad intermedia y 12% resistentes a fluconazol. El 90% fueron sensibles a voriconazol. Para *C. krusei*, como era de esperarse el 100% fueron resistentes a fluconazol y el 28.5% a voriconazol. De otro lado, *C. glabrata* en su mayoría fueron sensibles a fluconazol (87,5%), 2 tuvieron sensibilidad intermedia y ninguna fue resistente. El 75% fueron sensibles a voriconazol. Vale la pena resaltar que en ninguno de los aislamientos se observó resistencia a equinocandinas (tabla 10).

Tabla 7. Candidemia en pacientes adultos en la Fundación CardioInfantil- IC entre los años 2012-2017

	N(%)
Pacientes con Candidemia	79 (100)
Número de hemocultivos positivos	125
Pacientes con más de un hemocultivo positivo	44 (59,4)
Pacientes con candidemia de brecha/mixta	4 (5,06)
Sexo	
Mujer	31 (39,2)
Hombre	48 (60,7)

Tabla 8. Características generales de pacientes adultos con diagnóstico de *Candidemia* en la Fundación CardioInfantil- IC entre los años 2012-2017

Característica	Candidemia global n(%)	Candidemia (C. albicans) n(%)	Candidemia (C. no albicans) n (%)	Valor P C.albicans vs C no albicans (IC 95%)
Pacientes con Candidemia	79 (100)	29 (36,7)	50 (63,3)	≤ 0,001 (0.001-0.003)
Mortalidad	45 (57)	12 (48)	33 (61,1)	NS
Edad años (promedio)	58 ± 21	58 ± 21	59,1 ±16	NS
Tiempo aclaramiento candidemia (días-media)	4,92 ±2,3	4,5 ±1,5	5,13 ± 2,6	NS
Tiempo de tratamiento (días-media)	22 ±51 ^a	15± 11	27±62	NS
Días de estancia hospitalaria (días-media)	46,6	35 ±25	52,7 ±51	NS
Diagnóstico infeccioso principal				
Neumonía multilobar	18 (22,8)	5 (21,7)	15 (27,7)	NS
Neumonía-empiema	2 (2,5)	0	0	NS
Mediastinitis post quirúrgica	2 (2,5)	0	2 (3,7)	NS
colecistitis	2 (3,8)	2 (8,7)	1 (1,9)	NS
Sepsis abdominal	17 (21,5)	3 (13)	14 (25,9)	NS
Diarrea/colitis	2 (2,5)	1 (4,3)	1 (1,9)	NS
Choque séptico	12 (15,2)	2 (8,7)	10 (5,12)	NS
Endocarditis por Candida spp.	9 (11,4)	3(13,0)	6 (11,1)	NS
Sepsis urinaria	3 (3,8)	2 (8,7)	1 (1,9)	NS
Sepsis de tejidos blandos	3 (3,8)	2 (8,7)	1 (1,9)	NS
Discitis	3 (3,8)	0	1 (1,9)	NS
Enfermedad fúngica invasora (Candidemia/ aspergilosis pulmonar invasiva)	1 (1,3)	0	0	NS
Otro	4 (5,1)	1 (4,3)	1 (1,9)	NS
Exposición farmacológica previa				
Uso de antibióticos previos	74 (93,7)	23 (92)	51 (94,9)	NS
Uso de antifúngicos previos	2 (2,5)	1 (4)	1 (1,9)	NS
Bacteriemia precedente/concomitante	43(54,4)	11 (44)	32 (59,9)	NS
Tratamiento empírico				
Sí	51 (64,6)	13 (56)	37 (68,5)	NS
No	9 (11,4)	3 (12)	6 (11,1)	NS
No hay información	19 (24,1)	8 (32)	11 (20,4)	NS
Tratamiento dirigido				
Sí	57 (72,2)	19 (76)	38 (70,4)	NS

No	11 (13,9)	4 (16)	7 (13)	NS
No hay información	11 (13,9)	2 (8,0)	9 (16,7)	NS
Aclaramiento de la candidemia				
Sí	48 (60,8)	13 (52)	35 (64,8)	NS
Lugar de diagnóstico				
Unidad de Cuidado intensivo	46 (58,2)	11 (44)	35 (64,8)	NS
Urgencias	3 (3,8)	1 (4,0)	2 (3,7)	NS
Piso	30 (38)	13 (52)	17 (31,5)	NS
Rastreo de hongos				
Positivo	8 (10,1)	1 (4)	7 (13)	NS
Presencia de catéter venoso central				
Sí	60 (75,9)	16 (64)	44 (81,5)	NS
Nutrición parenteral				
Sí	27 (34,2)	11 (44)	16 (29,6)	0.012 (0,013-0,017)
Intervención quirúrgica				
Cirugía abdominal	28 (35,4)	8 (32)	20 (37)	NS
Otras	13 (16,5)	1 (4,0)	34 (63)	NS
Inmunosupresión				
Diabetes	18 (22,8)	8 (32)	10 (18,5)	NS
Inmunosupresión general	32 (40,5)	9 (36)	23 (42,6)	NS
Inmunosupresión Hematológica	13 (16,5)	3 (12)	10 (18,5)	NS
Inmunosupresión por VIH	4 (5,1)	2 (8,7)	2 (8,7)	NS
Inmunosupresión Enfermedades autoinmunes/uso de biológicos	16 (20,3)	2 (8,0)	14 (25,9)	NS
Neutropenia profunda	6 (7,6)	2 (8,0)	4 (7,4)	NS
Uso de corticoides	19 (24,1)	4 (16)	15 (27,8)	NS
Comorbilidades				
Pancreatitis necrotizante	3 (3,8)	0	3 (5,6)	NS
Compromiso en tracto gastrointestinal	34 (43,0)	10 (41,7)	24 (44,4)	NS
Compromiso pulmonar	24 (30,4)	4 (16)	20 (37)	0.015 (0,012-0,010)
Compromiso renal	38 (48,1)	10 (40)	28 (51)	NS
Compromiso en sistema nervioso central	10 (12,7)	3 (12)	7 (13)	NS
Compromiso cardiovascular	21 (26,6)	5 (20,8)	16 (29,6)	NS
Compromiso hepático	11 (13,9)	4 (16)	7 (13)	NS

P <0,05 : significativa

NS: no significativo

b: en este caso, la desviación estándar fue de 51 días por que se trató de un paciente con endocarditis por *C. lusitanae* que requirió terapia supresora por un año

Tabla 9. Distribución de las especies de *Candida* spp. aisladas en hemocultivos en 79 pacientes adultos en la Fundación CardiInfantil- IC entre los años 2012-2017

<i>Candida</i> spp.	N(%)
<i>C. albicans</i>	29 (36,7)
<i>C. glabrata</i>	16 (20,3)
<i>C. tropicalis</i>	12 (15,2)
<i>C. parapsilosis</i>	8 (10,1)
<i>C. guilliermondi</i>	2 (2,5)

<i>C. krusei</i>	7 (8,9)
<i>C. lusitaniae</i>	4 (5,1)
<i>C. famata</i>	1 (1,3)

Tabla 10. Perfil de sensibilidad de *Candida* spp. aisladas en sangre entre 2012-2017 en 125 hemocultivos de adultos atendidos en la Fundación Cardioinfantil - IC

	<i>C. albicans</i> ^a	<i>C. no albicans</i> ^{a,b}	<i>C. krusei</i> ^c	<i>C. glabrata</i> ^c
Fluconazol				
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sensible (≤ 2 $\mu\text{g/ml}$)	28 (96,5)	40 (80)	0	14 (87,5)
Intermedio (4 $\mu\text{g/ml}$)	0	4(8)	0	2(12,5)
Resistente (≥ 8 $\mu\text{g/ml}$)	1(3,44)	6(12)	7(100)	0
Voriconazol				
Sensible (≤ 0.12 $\mu\text{g/ml}$)	29 (100)	45(90)	5(71,4)	12(75)
Intermedio (≤ 0.25 -0.5 $\mu\text{g/ml}$)	0	1(2)	0	1 (6,25)
Resistente (≥ 1 $\mu\text{g/ml}$)	0	4(8)	2(28,5)	2 (12,5)

a. Puntos de corte de corte para antifúngicos establecidos según CLSI. Tomado de: (32)

b Las especies *C.krusei* tienen mecanismos intrínsecos de resistencia a fluconazol. *C. glabrata* tienen sensibilidad disminuida a fluconazol o puede ser sensible dosis dependiente, alterando los resultados finales de sensibilidad.

c. Los porcentajes de sensibilidad o resistencia fueron basados en el número total de aislamientos para *C. krusei* (7) y *C. glabrata* (16) respectivamente d ninguno de los aislamientos tuvo resistencia a equinocandinas

e. No hubo aislamientos resistentes a fluconazol entre *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guillemontii*, *C. lusitaniae* y *C. famata*

Tabla 11. Análisis multivariado. Factores asociados con candidemia (especies *albicans* vs *no albicans*) en pacientes adultos evaluados en la Fundación CardioInfantil entre los años 2012 a 2015

Variable	β	OR	IC 95%	Valor P
Nutrición parenteral ^a	0.788	2,199	1,1-4,3	0,023
Comorbilidad pulmonar	1,734	5,66	1,6-20	0,007

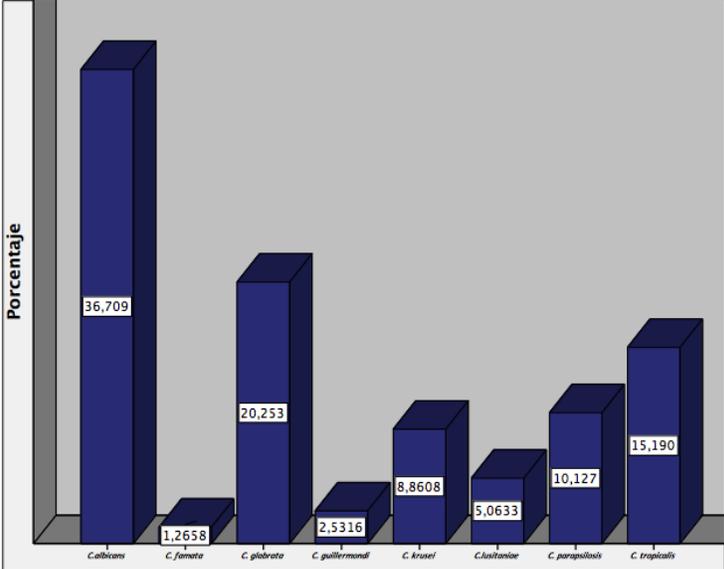
a. la nutrición parenteral fue asociada de manera significativa con candidemia *C. albicans*

P <0,05 : significativa

No fue necesario realizar ajustes estadísticos para la regresión logística por que no hubo diferencias en edad entre los grupos.

Figura 2.

Distribución de las especies de Candida spp. de 2012 a 2017



12. Discusión

En el presente estudio retrospectivo analítico realizado en pacientes adultos con candidemia evaluados en FCI entre 2012 y 2017, se analizaron los episodios de la fungemia y se obtuvieron datos acerca de la distribución de las especies y su sensibilidad (mediante método automatizado *Vitek2®*) y se compararon las candidemias por *C. no-albicans* y *albicans* para buscar factores asociados para tener *C. no-albicans* que en ocasiones son más difíciles de tratar pues algunas (*C. krusei*, *C. glabrata*) tienen sensibilidad disminuida o resistencia intrínseca a los azoles utilizados tradicionalmente (32).

En total se recolectaron datos de 79 pacientes con 125 hemocultivos positivos, el 60,7 % fueron hombres. El 59,4 % de los pacientes tuvieron más de un hemocultivo positivo; (tabla 7) un hallazgo relevante más si tiene en cuenta de que a pesar de que el cultivo es el único abordaje que permite la evaluación de sensibilidad, tiene un limitado rendimiento diagnóstico con sensibilidad entre 21 a 71% (1). Adicionalmente, es frecuente que los hemocultivos sean negativos en pacientes incluso con candidemia o con infecciones profundas pues en el momento de la toma de la muestra puede haber aclaramiento del hongo. Finalmente, tardan en positivarse lo que hace difícil el inicio de tratamiento dirigido obligando a menudo a iniciar terapia empírica según los factores de riesgo de los pacientes (1). Adicionalmente, el tener más del 50% de los hemocultivos positivos, habla posiblemente de infecciones alto inóculo y puede estar relacionado a que el 58% de los pacientes estaban críticamente enfermos y en unidad de cuidado intensivo.

De otro lado, vale la pena resaltar candidemia de brecha (CB) o mixta en cuatro de los pacientes. Esta candidemia es infrecuente y es aquella que aparece cuando el paciente tiene terapia antifúngica ya sea profiláctica o empírica por lo menos por tres días y está relacionada con mayor inmunosupresión, uso previo de antifúngicos y está relacionada con especies *no-albicans* (34). De los cuatro pacientes reportados en este estudio, los cuatro fallecieron y tenían especies *no-albicans*.

De todos los pacientes evaluados, 54,4% de los pacientes tuvieron bacteriemia concomitante o precedente. Al revisar la literatura, esto es infrecuente y existen pocas publicaciones al respecto con un frecuencia máxima de 24-29% (35–37). Una de ellas, realizada en España (35) y en un análisis de todos los episodios de infección del torrente sanguíneo en un periodo de 10 años, determinó infección polimicrobiana con bacteriemia y candidemia en un 6.9% (139/2001). El número de especies bacterianas que acompañaron a especies de *Candida spp.* Fueron una especie bacteriana en 89.2%, dos especies en 9.4% de los casos y tres o más especies en 2 (1.4%). En otro estudio retrospectivo tipo casos y controles durante un periodo de 5 años (36). 29% (37/126) tuvieron episodios de bacteremia/candidemia. Los staphylococcus coagulase negative fueron los más frecuentes. Dentro de los factores de riesgo encontrados, la duración de una estancia hospitalaria previa por más de 7 semanas (OR 2.86 IC 95% 1.09-7.53), uso previo de antibiótico por más de 7 días (0.33; IC 95% 0.14-0.82) y choque séptico en el momento de la candidemia (OR 2.60; IC 95% 1.14-5.93) se asoció significativamente con tener candidemia y bacteriemia. El hecho de tener en un 54% (43/79) en la presente serie bacteriemia concomitante, sería hasta el momento uno de los datos más altos reportados en la literatura. Valdría la pena en un futuro evaluar mortalidad y factores de riesgo asociados nuestros.

La mortalidad global de los pacientes con candidemia fue de 45/79 (57%), con una mortalidad más alta para pacientes con candidemia por *C. no-albicans* (61% vs 48%) (tabla 8). Cuando se comparan los datos reportados en la literatura, la mortalidad general varía según la población, los factores de riesgo y las edades extremas y puede estar entre 5-71%. Sin embargo, la mayoría de los expertos concuerdan con una mortalidad atribuida asociada a candidemia entre 15 y 20% (15). Al revisar datos locales, existe un estudio de Cortés y cols (13) que determinó la mortalidad y los factores de riesgo relacionados en 131 pacientes con candidemia en hospitales en Bogotá. La mortalidad establecida fue de 35.9% (47 pacientes) siendo levemente más alta para el grupo de pacientes con *C. albicans*, 37.9% (33 pacientes) comparado con especies no-albicans, 31.5% (12 pacientes). Si bien nuestra mortalidad está dentro del rango global, es alta, y más para *C. no-albicans*. Lo anterior, es probable al hecho de que los pacientes estaban más críticamente enfermos en unidad de cuidado intensivo, con diagnóstico de choque séptico y soporte vasopresor. Esta elevada mortalidad nos obliga a actuar rápido cuando se tiene una sospecha de candidemia

o fungemia. Deben tenerse en cuenta los factores de riesgo relacionados y establecer puntajes de riesgo e iniciar terapia empírica apropiada.

Al hacer la comparación entre los grupos con las dos candidemias (*albicans* vs *no albicans*) y a pesar de que se alcanzaron tamaños adecuados de la muestra, no se lograron demostrar factores asociados con tener *C. no-albicans* como en otras publicaciones. En un estudio publicado en el 2008, (19) realizado en dos centros en Estados Unidos entre los años 1995-2005, se lograron identificar 67 pacientes con candidemia *no albicans* 79 con *C. albicans*. Los factores de riesgo para *C. no-albicans* fueron: exposición previa a fluconazol (OR11.6), presencia de cateter venoso central (CVC) (OR 1.95) , exposición previa a antibióticos (OR 2.31). De manera interesante y contrastándolo con nuestros resultados la nutrición parenteral (NPT) disminuyó el riesgo de candidemia *no albicans* , y la asoció con *C. albicans* (OR 0.16). Hasta el momento, con el estudio actual éste sería el segundo que logró identificar la NPT como factor protector de *C. no albicans*. Otros factores de riesgo que se han encontrado en otros estudios y que no se encontró en este fueron : uso previo de corticoides, nuevamente presencia de CVC y candiduria (21), neutropenia (OR 4.94), enfermedad renal crónica (4.82) y exposición a azoles (OR 5.09) para tener especies con resistencia intrínseca a fluconazol , (20). En nuestro país existe un estudio realizado en Medellín por Maldonado y cols. (5) publicado en el 2014, que evaluó el comportamiento de diferentes especies de *Candida* a partir de 300 aislamientos (sangre y sitios estériles) en 15 hospitales del área metropolitana de Medellín entre 2010 y 2011. La neutropenia (OR ajustado 6.5), exposición previa a antifúngicos (OR ajustado 5.1) y terapia anti tuberculosa OR ajustado 7.7) se relacionó con resistencia a fluconazol. Este estudio tiene un hallazgo relevante que no se ha identificado en otras publicaciones. Tener comorbilidad pulmonar (neumonía bacteriana concomitante, ventilación mecánica o antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica), se asocia con candidemia *no albicans* con un OR de 5,66 IC 95% 1,6-20 P, 0,007. Esta asociación sin duda es importante pues en pacientes con estas características se puede iniciar como terapia empírica equinocandinas y estar más atento a la evolución clínica pues pueden complicarse aún más.

Los datos obtenidos de resistencia en nuestro estudio, son interesantes. A pesar de que las *C. no-albicans* predominaron en pacientes adultos con candidemia en un periodo de 5 años, las *C. albicans* tienen excelente sensibilidad a azoles. *C. krusei* si muestra un comportamiento esperado, y *C. glabrata* a pesar de que tiene sensibilidad disminuida a

azoles (16), más del 80% fueron sensibles. Ninguna de las especies fue resistente a equinocandinas. Al contrastar estos resultados con los encontrados en la literatura, en el estudio colombiano de Maldonado y cols. (5) fue similar la resistencia a azoles pero un poco más elevada en equinocandinas (3.2%-5%). De todas maneras, nuestros datos en Latino América sí muestran porcentajes más elevados de resistencia cuando se comparan con otras publicaciones (14,38).

Limitaciones

Si bien se hizo un cálculo del tamaño de la muestra para los dos grupos, el estudio no pudo identificar o corroborar factores relacionados con candidemia no albicans reportados previamente, aunque sí logró establecer como hallazgo nuevo la asociación de comorbilidad pulmonar con candidemia no albicans. Lo anterior posiblemente se deba a que sigue siendo un número limitado de pacientes. Adicionalmente, al ser predominantemente un estudio observacional y no ser prospectivo, no es posible establecer causalidad directa.

De otro lado, y por el enfoque del estudio, no se evaluaron factores de riesgo tradicionales para tener candidemia; son asociaciones que se han identificado plenamente en diferentes poblaciones y que tienen suficiente validez externa; de ahí que existen numerosos puntajes o escalas de riesgo validadas y que son utilizadas ampliamente (39). El objetivo del presente estudio era otro; comparar las características clínicas y comportamiento entre dos grupos específicos. Otra de las limitaciones tiene que ver con el estudio se realizó únicamente en la FCI, no es de carácter multicéntrico, lo que implica posiblemente un sesgo de selección, pues es una institución de cuarto nivel de complejidad, centro de referencia no solo a nivel nacional sino internacional; los pacientes son más complejos y generalmente están más críticos y con más comorbilidades lo que puede llegar a aumentar la probabilidad de tener especies de *Candida* más difíciles de tratar.

Finalmente, existe una limitación en las técnicas diagnósticas moleculares. Como mencionado anteriormente, las técnicas de PCR para el diagnóstico de candidemia (*filmArray*) tienen limitaciones a la hora de identificar especies crípticas, emergentes e inusuales. Teniendo en cuenta lo anterior, es posible incluso que las especies identificadas

como *C. krusei* (7) y *C. famata* (1) pudieran incluso ser otras especies. En un futuro y en la medida en que las técnicas de proteómica ofrezca mejores datos, es una herramienta diagnóstica útil y precisa para candidemia y candidiasis invasiva.

13. Conclusiones

En la FCI, institución de cuarto nivel y alta complejidad en Bogotá, Colombia, las especies que predominan en candidemia en adultos son *no albicans* en su mayoría pacientes críticamente enfermos y con una mortalidad más elevada (hasta 61%) que lo reportado en la literatura. Sin embargo y contrario a lo reportado en otros estudios no existe una resistencia importante a los antifúngicos comúnmente utilizados como fluconazol y voriconazol, incluso aún no hay resistencia a equinocandinas.

El aumento de estas especies en la FCI se atribuye de manera significativa a tener comorbilidad pulmonar (neumonía bacteriana, falla ventilatoria o enfermedad pulmonar obstructiva crónica). La nutrición parenteral favorece a la candidemia por *C. albicans*. El hecho de que hasta un 20% de las especies sea *C. glabrata* preocupa pues se asocia con mayor resistencia y formación de biopelículas en superficies abióticas que las hace más difícil de tratar. Adicionalmente, no son mínimos los porcentajes de *C. krusei* especie que se considera naturalmente resistente a los azoles. Por lo anterior, y pese a que la mayoría de las *C. albicans* son sensibles a fluconazol, es importante que la primera elección empírica sean las equinocandinas, con un desescalamiento terapéutico en el marco *antimicrobial stewardship* según el estado clínico de los pacientes, control del foco infeccioso y aclaramiento de la candidemia. Cada vez, serán más frecuentes otros tipos de especies potencialmente resistentes y difíciles de tratar. Si no se hace un control adecuado de antimicrobianos, no solo la resistencia sino la mortalidad, morbilidad y los costos en atención en salud aumentarán considerablemente.

REFERENCIAS

1. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(15):1445–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1315399>
2. Cortés Jorge A, Jaimes Jesús A LAL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev Chil Infectología*. 2013;30(6):599–604.
3. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults : A narrative review. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2016;34:21–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.029>
4. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2017;Volume 10:155–65. Available from: <https://www.dovepress.com/current-perspective-on-emergence-diagnosis-and-drug-resistance-in-cand-peer-reviewed-article-IDR>
5. Maldonado NA, Cano LE, De Bedout C, Arbeláez CA, Roncancio G, Tabares ÁM, et al. Association of clinical and demographic factors in invasive candidiasis caused by fluconazole-resistant *Candida* species: A study in 15 hospitals, Medellín, Colombia 2010-2011. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(2):280–6.
6. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):5–10.
7. Neofytos D, Lu K H-SA et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(2):145–9.
8. Colombo AL, Nucci M PB et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiology*. 2006;44:2816–23.
9. Puig-Asensio M, Padilla B G-MJ et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2013;1–10.
10. Doi AM, Carlos A, Pignatari C, Edmond MB, Marra R, Fernando L, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*. 2016;11(1):1–9.
11. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobon AM, Restrepo A CA. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2013;51(5):561–70.
12. Cortés Jorge A LAL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev Chil Infectología*. 2013;30(6):599–604.
13. Alberto J, Reyes P, Hernando C, Isabel S, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá , Colombia. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2014;18(6):631–7.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.06.009>

14. Pfaller MA, Diekema DJ R et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5848–5859.
15. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016;30(1):103–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.013>
16. Rodrigues CF, Silva S, Henriques M. *Candida glabrata*: A review of its features and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(5):673–88.
17. Colombo AL, Júnior JNDA, Slavin MA, Chen SC, Sorrell TC. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis*. 2017;1–13.
18. Playford EG, Lipman J, Jones M et al. Problematic dichotomization of risk for intensive care unit (ICU)-acquired invasive candidiasis: results using a risk-predictive model to categorize 3 levels of risk from a multicenter prospective cohort of Australian ICU patients. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1463–1469).
19. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors Associated with Candidemia Caused by Non- *albicans Candida* Species Versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(8):1206–13. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/529435>
20. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Pérez De Pipaón MR, Hernández-Caballero C, Aznar-Martín J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3149–54.
21. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: Differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008;106(2):523–9.
22. Gong X, Luan T, Wu X, Li G, Qiu H, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: Risk factors and prognoses of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* infections. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016;44(5):e59–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.11.028>
23. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*. 2014;42:1423–32.
24. Cataldi S, Guelfand L, Maldonado I, Arechavala A. Evaluación del sistema Vitek 2 para la identificación de las principales especies de levaduras del género *Candida*. *Rev Argent Microbiol*. 2014;46(2):107–10.
25. McCoy MH, Relich RF, Davis TE, Schmitt BH. Performance of the filmarray® blood culture identification panel utilized by non-expert staff compared with conventional microbial identification and antimicrobial resistance gene detection from positive blood cultures. *J Med*

- Microbiol. 2016;65(7):619–25.
26. Lacroix C, Gicquel A, Sendid B, Meyer J, Accoceberry I, François N, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):153–8.
 27. Bourassa L, Butler-Wu SM. MALDI-TOF mass spectrometry for microorganism identification. *Methods Microbiol*. 2015;42:37–85.
 28. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by vitek 2, CLSI broth microdilution, and etest method. *J Clin Microbiol*. 2015;53(6):1823–30.
 29. Albataineh MT, Sutton DA, Fothergill AW, Wiederhold NP. Update from the Laboratory: Clinical Identification and Susceptibility Testing of Fungi and Trends in Antifungal Resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):13–35.
 30. Tapia P. C V. Actualización en pruebas de susceptibilidad antifúngica. *Rev Chil Infect*. 2009;26(2):144–50.
 31. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1724–32.
 32. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):e1–50.
 33. Jimenez, Luisa Fernanda Varón ML. Prevalencia de candidemia por *Candida albicans* y *Candida no albicans* en el hospital universitario de la samaritana 2008-20. Universidad de la Sabana; 2012.
 34. Breda GL, Tuon FF, Meis JF, Herkert PF, Hagen F, de Oliveira LZ, et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Med Mycol* [Internet]. 2017;(January):1–10. Available from: <https://academic.oup.com/mmy/advance-article/doi/10.1093/mmy/myx077/4372444>
 35. Bouza E, Burillo A, Muñoz P, Guinea J, Marín M, Rodríguez-Crèixems M. Mixed bloodstream infections involving bacteria and *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1881–8.
 36. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Risk factors for and clinical implications of mixed *Candida*/bacterial bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(1):62–8.
 37. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol*

Infect Dis. 2007;59(4):401–6.

38. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: Comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):561–6.
39. Ahmed A, Azim A, Baronia AK, Marak KRSK, Gurjar M. Risk prediction for invasive candidiasis. *Indian J Critical Care Med.* 2014;18(10):682–8.
40. Ahmed A, Azim A, Baronia AK, Marak KRSK, Gurjar M. Risk prediction for invasive candidiasis. *Indian J Crit Med.* 2014;18(10).