



Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años

Iris Nora Tiraboschi, Natalia Cintia Pozzi, Luciana Farías, Susana García y Norma Beatriz Fernández

Epidemiology, species, antifungal resistance and outcome of candidemia in a university hospital in Buenos Aires, Argentina for 16 years

Background: The epidemiology of candidemia vary by region. **Aim:** To determine the epidemiology of candidemia in a hospital for 16 years. **Material and Methods:** Episodes of candidemia occurred in the Hospital de Clínicas of Buenos Aires were reviewed, from 01/01/98 to 31/12/13. **Results:** 374 episodes of candidemia were identified. The incidence was 2.21/1,000 discharges and increased from 1.96 (1998-2005) to 2.25 (2006-2013) ($p = 0.023$). Candidemia was diagnosed: 5.4% in neonates, 1.7% in infants, 6.5% in children, 31.8% in adults and 52.7% in elderly adults over 64 years old. The episodes were caused by *C. albicans* (40.9%), *C. parapsilosis* (21.7%), *C. tropicalis* (15.5%), *C. glabrata* (13.9%), other species of *Candida* (5.1%) and more than one species of *Candida* (2.9%). The 5.3% of the isolates were resistant to fluconazole. 74% of patients were treated. Initial treatments were with fluconazole (70.3%), amphotericin B deoxycholate (25%), echinocandins or lipidic amphotericin (4.7%). The 81% of central venous catheters were taken off. Mortality rate was of 47.9%, but in the elderly adults was of 60.8%. **Conclusion:** The incidence of candidemia showed an increase over the years. It was higher in the elderly adults, being the group with worse outcomes.

Key words: Candidemia, epidemiology, *Candida* spp, sensitivity, fluconazole, evolution.

Palabras clave: Candidemia, *Candida* spp, epidemiología, sensibilidad, fluconazol, evolución.

Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Hospital de Clínicas "José de San Martín", División Infectología (INT, NCP, LF, NBF).

Sección Bacteriología (SG).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

El trabajo no tuvo financiamiento.

Recibido: 3 de noviembre de 2016

Aceptado: 25 de julio de 2017

Correspondencia a:

Iris Nora Tiraboschi
dratiraboschi@hotmail.com
intiraboschi@hospitaldeclinicas.uba.ar

Editorial relacionada en pág. 429

Introducción

La candidiasis es la micosis oportunista de mayor incidencia en todo el mundo. Las levaduras del género *Candida* se ubican en el cuarto lugar entre todos los microorganismos aislados en los hemocultivos de los pacientes internados¹. La incidencia de esta infección micótica y la participación de cada una de sus especies varían cuando se consideran distintos lugares geográficos¹⁻³. La información bibliográfica del tema se origina mayoritariamente en el hemisferio norte, particularmente en Estados Unidos de América (E.U.A) y Europa; es menor el número de los estudios epidemiológicos realizados en América Latina^{1,4-11}. El estudio que tiene la casuística más grande de la región fue realizado en 20 centros médicos en siete países de Latinoamérica y la incidencia fue de 1,18/1.000 ingresos (de 0,33 en Chile a 1,96 en Colombia)³. Estas incidencias son mayores a las comunicadas por algunas investigaciones norteamericanas (0,28-0,42 casos/1.000 ingresos)^{12,13} y europeas (0,20-0,38/1.000 ingresos)¹⁴.

Cualquier especie de *Candida* puede estar involucrada, pero más de 90% de los episodios son ocasionados por cuatro de ellas: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*^{10,11,15,16}. *Candida albicans* es la responsable de

40-60% de los episodios en todo el mundo^{17,18} y fue la especie predominante en un estudio argentino multicéntrico en el que participaron instituciones de todo el país²². Sin embargo, se han demostrado diferencias entre las distintas regiones del mundo en la incidencia y la distribución de las especies causantes del otro 50% de los casos. En América Latina, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* ocupan el segundo y tercer lugar, respectivamente^{17,19}, *Candida parapsilosis* también se ubica como segundo agente etiológico más frecuente en el sur de Europa y algunos países de Asia¹². *Candida glabrata* es la segunda especie en frecuencia aislada en numerosas unidades de cuidados intensivos de E.U.A.¹⁵. La incidencia de *C. glabrata* en Sudamérica es relativamente baja (4-7%)^{3,19}, con excepción de Chile¹⁰, aunque parecería estar incrementándose^{20,21}.

La distribución de las especies de *Candida* no sólo varía con la región geográfica, sino también con la edad de los pacientes y el ambiente donde ellos se encuentran internados^{8,21}. El conocimiento de cuáles son las especies prevalentes en un hospital es importante por la resistencia a los antifúngicos, particularmente a fluconazol, fármaco que puede ser ineficaz para el tratamiento de episodios ocasionados por *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* o *C. rugosa*²².



Los objetivos del presente trabajo fueron conocer la epidemiología de las candidemias en un hospital universitario durante un período de 16 años, establecer las especies involucradas e identificar si hubo variaciones a través del período en las especies, los grupos etarios de los pacientes afectados, la sensibilidad antifúngica a fluconazol y la evolución de los pacientes.

Materiales y Método

Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires.

Se identificaron desde los laboratorios de Micología y Bacteriología todos los hemocultivos con desarrollo de *Candida* spp. desde el 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2013. A partir de la identificación del hemocultivo con *Candida* se analizaron las historias clínicas.

Los hemocultivos fueron procesados por métodos automatizados BacT/ALERT® 3D (bioMérieux, Francia)²³ o por la técnica de lisis-centrifugación²⁴. La identificación de las levaduras se realizó por métodos morfológicos, siembra en agar cromogénico, pruebas bioquímicas²⁵ y/o utilización de equipos comerciales: API 20 C®, API ID32 C²⁶.

El estudio de la sensibilidad de los aislados de *Candida* se realizó por difusión. La lectura se realizó en forma manual en mm de halo de inhibición. De 2001 a 2007 se pudo obtener el valor en µg/ml correspondientes por la lectura con láser del equipo BIOMIC²². Durante el período en estudio se utilizaron los puntos de corte sugeridos por CLSI²⁷ para interpretar la sensibilidad realizada por difusión para fluconazol. Se consideró ≥ 19 mm (equivalente a ≤ 8 µg/ml) como sensible, entre 13 y 18 mm (equivalente a 16-32 µg/ml) como intermedio o dosis dependiente y ≤ 12 mm (correspondiente a ≥ 64 µg/ml) como resistente a fluconazol. Se realizaron también estudios de sensibilidad para voriconazol, anfotericina B y caspofungina para algunos aislados, pero por ser escaso el número de cepas estudiadas, no se analizaron en este estudio.

Un episodio de candidemia fue definido como el aislamiento de *Candida* sp en por lo menos un hemocultivo. Todos los hemocultivos con desarrollo de *Candida* sp con posterioridad a los 30 días del primero fueron considerados un nuevo episodio.

Fueron registradas las siguientes variables extraídas de las historias clínicas: la edad, el género, el área de internación en el momento de la toma del hemocultivo, la fecha del hemocultivo, el tiempo transcurrido entre la internación del paciente y la candidemia, las co-morbilidades del paciente, el uso previo de antimicrobianos (tipo, tiempo y número), el uso de catéter venoso central (CVC), los antecedentes quirúrgicos, la administración de alimentación parenteral, el uso de corticosteroides o qui-

mioterapia, presencia de neutropenia, diagnóstico de micosis anteriores y administración previa de antifúngicos. Se registraron los siguientes datos clínicos: temperatura > 38 °C cutánea, el fondo de ojo con lesión candidiásica, otro foco profundo atribuible a un impacto embólico por *Candida*, el uso de ventilación mecánica (VM), el uso de inotrópicos, la puntuación con el *score* de APACHE II y cualquier otro síntoma clínicamente relevante.

Se recabaron de los hemocultivos la especie, el número, la sensibilidad *in vitro* a fluconazol y las puntas de catéteres con desarrollo de *Candida* sp. En relación a los tratamientos, se tomaron en consideración el tiempo de inicio de los mismos, el fármaco indicado, los cambios de antifúngicos y el retiro del CVC.

Se consignó la evolución de los pacientes y en el caso del fallecimiento, el tiempo transcurrido entre éste y el primer hemocultivo positivo.

Se registró el número de egresos hospitalarios y de días-paciente. Se investigó el fluconazol entregado para el tratamiento de los pacientes en el hospital por año y por sala de internación.

Análisis estadístico: Todos los datos se vertieron en una ficha, para luego ser cargados en una base de datos y analizados en el programa SPSS (IBM SPSS Statistics 20). Las variables continuas se expresaron en promedio, mediana y modo; las variables categóricas se expresaron en porcentajes y fueron analizadas usando el test de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$ y una correlación $> 0,5$. Se introdujeron en el análisis multivariado las variables que en el análisis univariado tuvieron una $p \leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics 20, Epidat 3.1 y las funciones estadísticas de Microsoft Excel 2007.

Resultados

Durante los 16 años analizados se identificaron 374 episodios de candidemias en 365 pacientes. Hubo ocho pacientes con dos o más episodios: cinco pacientes presentaron dos episodios ocasionados por la misma especie, con un intervalo de tiempo entre los episodios de 91 a 288 días, dos pacientes tuvieron dos episodios ocasionados por diferente especie de *Candida* con intervalos de 55 y 58 días cada uno y hubo un paciente con tres episodios, el primero causado por *C. parapsilosis*, 38 días después un segundo episodio por *C. albicans* y *C. tropicalis* y el último episodio 92 días después del segundo debido a *C. tropicalis*.

Tasas de incidencia

Se diagnosticaron, en promedio, 23 episodios por año (de 16 a 37). La incidencia promedio de episodios de candidemia/1.000 egresos hospitalarios fue de 2,21/1.000



egresos (entre 1,50 y 3,82) (Gráfico 1) y de 0,28/1.000 días-paciente (entre 0,19 y 0,49). Se observó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia por 1.000 egresos con el curso de los años y pasó de 1,96 en el primer período (1998-2005) a 2,25 en el segundo período (2006-2013) ($p: 0,023$). El aumento también fue significativo en los episodios /1.000 días-paciente que pasó de 0,25 a 0,32 ($p: 0,013$). El 55,9% de los episodios se registró en varones.

Distribución según edad

Los episodios de candidemias se diagnosticaron desde el día 0 de nacimiento hasta los 98 años de vida. De los 353 episodios en los que se registró la edad de los pacientes, 19 (5,4%) fueron en neonatos (menores a 1 mes de vida), 6 (1,7%) en lactantes de 1 mes a 2 años, 23 (6,5%) en niños mayores (entre 2 y 18 años), 119 (31,8%) en adultos (19 a 64 años) y 186 (52,7%) en adultos mayores de 64 años. El promedio de edad entre los pacientes con edad medida en días (neonatos y lactantes) fue de 26 días (0 a 510 días), con una moda y una mediana de 20 días. De los pacientes con edad medida en años, la edad promedio fue de 62,5 años (de 2 a 98 años), mediana 69 y moda 80 años. El grupo de adultos mayores de 64 años fue predominante (52,7% de los episodios); en ellos, el promedio de edad fue de 78,6 años, mediana de 79 y la moda de 80 años. El Departamento de Estadística del hospital, registra la edad de internación de los pacientes desde 2004. Al analizar la incidencia de candidemias por edad desde 2004 a 2008 y 2009-2013, el grupo de los mayores de 64 años mostró aumento significativo de la incidencia/1.000 egresos ($p: 0,0007$) (Tabla 1).

Especies de *Candida* aisladas

Para no dispersar la información se hizo el análisis de las candidemias divididas en seis grupos: *C. albicans* (40,9%), *C. parapsilosis* (21,7%), *C. tropicalis* (15,5%), *C. glabrata* (13,9%), otras especies de *Candida* (5,1%) y candidemias multi-especies (más de una especie de *Candida* en el mismo episodio clínico dentro del mes) (2,9%). *Candida albicans* continúa siendo la especie predominante, pero pasó de representar 62,5% en 1998 a 45,2% en 2013; *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* oscilaron de 12,5 a 34,8% la primera, de 0 a 31,2% la segunda y de 0 a 26,9% la última (Tabla 2).

Frecuencia de especies según sector de internación

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de especies según sala de internación. La distribución porcentual de las especies se mantuvo en las salas de internación, con *C. albicans* en primer lugar y *C. parapsilosis* en el segundo. Pero en el Servicio de Cirugía, el tercer lugar lo ocupó *C. glabrata* y en Clínica Médica *C. tropicalis*.

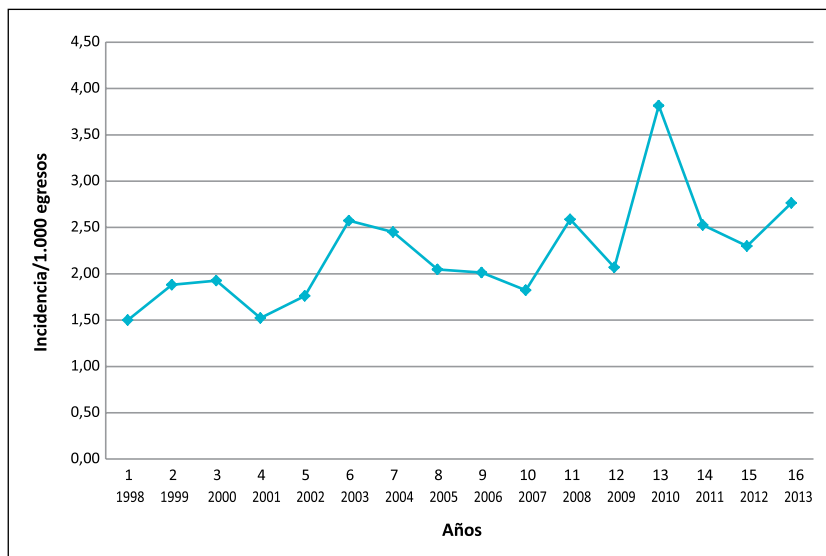


Gráfico 1. Curva de la incidencia de los episodios de candidemias por año/1000 egresos de 1998 a 2013.

Tabla 1. Incidencia de candidemias según grupo etario en dos periodos: 2004-2008 y 2009-2013

Grupos de edad	Incidencia/1.000 egresos		
	2004-2008	2009-2013	p
Neonatos, infantes y niños de 0 a 4 años de edad	1,92	0,63	0,143
Niños de 5 a 19 años de edad	2,9	1,45	0,286
Adultos de 20 a 64 años de edad	1,45	2,03	0,158
Adultos > 64 años de edad	2,88	4,64	0,007
General	2,15	2,73	0,066

Frecuencia de especies según edades

Con respecto a la relación entre la edad y las especies, en los neonatos, los adultos y los adultos mayores, el primer lugar fue ocupado por *C. albicans*, pero en los lactantes y niños mayores predominó *C. parapsilosis* (Tabla 3). Si se observa la distribución desde las especies, *C. glabrata* no fue aislada en lactantes, y tuvo un porcentual idéntico (44,9%) en adultos y adultos mayores.

Impacto de la prescripción de fluconazol

Desde 2004, el Departamento de Farmacia tiene el registro informático de fluconazol despachado (en cápsulas, suspensión oral o para administración endovenosa). La suma total de fluconazol entregado fue de 3.915.249 mg, con un promedio de 391.515 mg de fluconazol por año. La dosis diaria definida (DDD) de fluconazol es 0,2 g/100 egresos. La DDD varió entre 14,68 g y 22,07 g; la mayor DDD fue en 2010 con 23,56 g. La co-variación entre la



entrega de fluconazol con los episodios de candidemia por *C. glabrata* fue de 0,73: a medida que se incrementó la entrega de fluconazol aumentaron los episodios por *C. glabrata*. No se encontró co-variación entre la entrega de fluconazol y las candidemias debidas a *C. albicans* (0,09), *C. tropicalis* (0,28) y episodios multi-especies (-0,39). Hubo una ligera co-variación con otras especies de *Candida* (0,60) y la mayor co-variación, superando a *C. glabrata*, fue con *C. parapsilosis* (0,77).

Lugar de adquisición de la candidemia

De los 374 episodios de candidemias, en 36 no se pudo establecer el tiempo entre la internación del paciente y el

hemocultivo con desarrollo de *Candida* sp. Seis pacientes tuvieron hemocultivos positivos cuando eran pacientes externos: tres pacientes nunca se internaron, dos se internaron en las siguientes 24 h y un paciente al tercer día del hemocultivo positivo. En 24 pacientes el hemocultivo positivo se obtuvo el día de ingreso, en 19 en el primer día y en seis en el segundo día de la internación. Estos 55 episodios deben ser considerados extra-nosocomiales y representan 15% de los episodios. El resto corresponde a las candidemias nosocomiales. El espacio de tiempo transcurrido entre el día de ingreso al hospital y la candidemia (para los episodios nosocomiales) fue de 31 días en promedio (entre 2 y 365 días, con una mediana de 20 y una moda de 10 días).

El 44,2% de los episodios de candidemia se diagnosticó cuando el paciente se encontraba en Terapia Intensiva, 36,1% en Clínica Médica, 14,4% en el Servicio de Cirugía y 3,7% eran pacientes externos.

Co-morbilidades

Predominaron los tumores sólidos (23,8%), seguidos por diabetes mellitus (16,4%), insuficiencia renal crónica (14,5%), enfermedades gastrointestinales (13,3%) y enfermedades onco-hematológicas (10,6%). Veintiocho por ciento de los pacientes recibía inotrópicos y 29% se encontraba con asistencia respiratoria mecánica.

Factores de riesgo para candidemia

Dentro de los factores de riesgo, 71% tenía un CVC y 90% había recibido antimicrobianos (de éstos, 50,2% fueron tratados con uno a dos antimicrobianos, 40,7% de tres a cuatro, 8,6% de cinco a seis y 0,4% más de siete antimicrobianos). El 53,7% había tenido cirugías previas (44% de ellas fue cirugía abdominal).

Expresión clínica

En 72% de los episodios se constató fiebre. Ocho por ciento presentó compromiso de órganos sólidos, y de ellos, el más frecuente fue abdominal (46%). Acompañaron al episodio de candidemia otros síntomas como hipotensión arterial, escalofríos, deterioro del sensorio.

Tabla 2. Especies de *Candida* de los episodios de candidemia

Especie de <i>Candida</i>	n	%
<i>C. albicans</i>	153	40,9
<i>C. parapsilosis</i>	81	21,7
<i>C. tropicalis</i>	58	15,5
<i>C. glabrata</i>	52	13,9
<i>C. famata</i>	5	1,3
<i>C. pelliculosa</i>	4	1,1
<i>C. guilliermondii</i>	2	0,5
<i>C. lusitaniae</i>	2	0,5
<i>C. sake</i>	2	0,5
<i>C. pararrugosa</i>	1	0,3
<i>C. krusei</i>	1	0,3
<i>Candida</i> sp	2	0,5
Multiespecie: <i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	3	0,8
Multiespecie: <i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	2	0,5
Multiespecie: <i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>	1	0,3
Multiespecie: <i>C. parapsilosis</i> + <i>C. famata</i>	1	0,3
Multiespecie: <i>C. parapsilosis</i> + <i>C. tropicalis</i>	1	0,3
Multiespecie: <i>C. tropicalis</i> + <i>C. glabrata</i>	1	0,3
Multiespecie: <i>C. tropicalis</i> + <i>C. lusitaniae</i>	1	0,3
Multiespecie: <i>C. glabrata</i> + <i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	1	0,3
Total	374	100

Tabla 3. Especies de *Candida* de los episodios según el grupo de edad de los pacientes

Grupo de edad	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>Candida</i> spp	Multiespecies	Total
Neonatos (0 a 30 días)	6 (31,6%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	0 (0%)	19 (100%)
Infantes (1 a 24 meses)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	6 (100%)
Niños (2 a 18 años)	6 (26,1%)	7 (30,4%)	5 (21,7%)	3 (13%)	2 (8,7%)	0 (0%)	23 (100%)
Adultos (19 a 64 años)	45 (37,8%)	25 (21%)	18 (15,1%)	22 (18,5%)	6 (5%)	3 (2,5%)	119 (100%)
Adultos mayores (> 64 años)	83 (44,6%)	40 (21,5%)	29 (15,6%)	22 (11,8%)	7 (3,8%)	5 (2,7%)	186 (100%)
Total	141 (39,9%)	78 (22,1%)	58 (16,4%)	49 (13,9%)	18 (5,1%)	9 (2,5%)	353 (10%)



Evaluación de susceptibilidad *in vitro*

La sensibilidad a fluconazol, expresada en $\mu\text{g/ml}$, fue de 0 a 165 $\mu\text{g/ml}$, mediana de 1 $\mu\text{g/ml}$ y moda 0 $\mu\text{g/ml}$. La sensibilidad expresada por mm de halo de inhibición fue de 0 a 53 mm, con una mediana de 31 mm y una moda de 30 mm. Sobre 302 aislados estudiados, 16 (5,3%) fueron resistentes, 19 (6,3%) intermedio o SDD y 267 (88,4%) sensibles a fluconazol. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de sensibilidad a fluconazol a través de los años (p : 0,311) ni al analizarla en dos períodos de tiempo (p : 0,398) (primer período: 1998-2005, segundo período: 2006-2013). La resistencia global a fluconazol fue 5,3%, pero por especie fue: 0% para *C. albicans*, y 50% para *C. pelliculosa*, 16,7% para *C. famata*, 12,8% para *C. glabrata*, 7,5% para *C. parapsilosis* y 3,7% para *C. tropicalis*. Si se incluyen los aislados dosis-dependientes dentro de las resistentes, la resistencia general sube de 5,3 a 11,6%, la de *C. glabrata* de 12,8 a 29,8%, *C. parapsilosis* de 7,5 a 14,9%, *C. tropicalis* de 3,7 a 5,6% y *C. albicans* de 0 a 0,8% (Tabla 4).

No hubo correlación estadística entre los mg de fluconazol entregados por el Departamento de Farmacia del hospital y la aparición de aislados intermedios o resistentes a fluconazol (coeficiente de co-variación: 0,20). No se encontró asociación significativa entre el grupo etario y la sensibilidad antifúngica (p : 0,787) ni con la sala de internación (p = 0,379). Dentro de la distribución de los aislados resistentes, 45,7% se encontraba en Clínica Médica y 34,3% en UTI.

Terapia antifúngica empleada

El 74% de los pacientes recibió tratamiento. Ocho enfermos (3,3%) ya estaban en tratamiento cuando se les tomó el hemocultivo, 22 (9,3%) lo iniciaron el día de la toma del hemocultivo, 54 (22,9%) un día posterior a la toma del hemocultivo, 70 (29,7%) a los dos días, 41 (17,4%) al tercer día, 18 (7,6%) al cuarto, 13 (5,5%) al quinto y 10 (4,2%) más allá del quinto día.

El 70,3% inició el tratamiento con fluconazol, 25% con anfotericina B desoxicolato, 3,3% con equinocandinas y 1,4% con anfotericinas en asociaciones lipídicas. Veintidós por ciento de los pacientes cambiaron a un segundo esquema terapéutico por buena evolución clínica o efectos adversos (de anfotericina B desoxicolato a fluconazol) o por falta de respuesta clínica (de fluconazol o anfotericina B desoxicolato a equinocandinas o anfotericinas lipídicas). En los primeros 12 años (de 1998 a 2009) sólo se usó fluconazol o anfotericina B desoxicolato.

El tratamiento inicial instituido cambió significativamente (p : 0,000) entre el primer período (1998-2005) y el segundo período (2006-2013). Durante el segundo período se disminuyó en 52% el uso de anfotericina B desoxicolato, que pasó de representar 34,2 a 17,9% del total siendo reemplazado por un incremento en el uso de fluconazol (73,7%), la indicación de equinocandinas (5,8%) y de anfotericinas lipídicas (2,6%). El tiempo promedio de tratamiento fue 14 días (1 a 42 días).

En el momento del diagnóstico 235 (63%) de los pacientes tenían colocado un CVC. El CVC fue retirado

Tabla 4. Sensibilidad al fluconazol por especie de *Candida*

Especies de <i>Candida</i>	Intermedias o SDD	Resistentes	Total de intermedias o SDD y resistentes	Sensibles	Total
<i>C. albicans</i>	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,8%)	117 (99,2%)	118 (100%)
<i>C. parapsilosis</i>	5 (7,5%)	5 (7,5%)	10 (14,9%)	57 (85,1%)	67 (100%)
<i>C. tropicalis</i>	1 (1,9%)	2 (3,7%)	3 (5,6%)	51 (94,4%)	54 (100%)
<i>C. glabrata</i>	8 (17%)	6 (12,8%)	14 (29,8%)	33 (70,2%)	47 (100%)
<i>C. famata</i>	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)
<i>C. pelliculosa</i>	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
<i>C. sake</i>	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
<i>C. guilliermondii</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
<i>C. lusitanae</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
<i>C. krusei</i>	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
<i>Candida</i> sp	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Multiespecie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
Total	19 (6,3%)	16 (5,3%)	35 (11,6%)	267 (88,4%)	302 (100%)

Ref: intermedias o SDD (sensibilidad dosis dependiente): 13 a 18 mm o 16 a 32 $\mu\text{g/ml}$; resistente: ≤ 12 mm o ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$; sensible: ≥ 19 mm o ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$



en 191 (81%). En 62 de ellos el retiro del CVC fue el mismo día de la toma del hemocultivo.

Mortalidad asociada

Se registró el fallecimiento de 179 pacientes (47,9%). De los 333 pacientes en los que se conoce la edad, 45,9% falleció. La letalidad fue 26,3% en neonatos, 40% en lactantes, 18,2% en niños mayores, 31,5% en adultos y 60,8% en los adultos mayores. La diferencia de mortalidad fue estadísticamente significativa ($p: 0,008$) entre los pacientes mayores de 18 años y los menores de esa edad con un riesgo de fallecer para los primeros, superior a tres veces (OR: 3,1, IC 95%: 1,5-6,4). La diferencia también fue significativa al evaluar la mortalidad de los adultos mayores versus los otros grupos etarios: vs los adultos ($p: 0,000$, OR 4,7, IC 95%: 2,9-7,7), los niños mayores ($p: 0,001$, OR 4,99, IC 95%: 2,7-21,5) o los neonatos ($p: 0,004$, OR:4,3, IC 95%: 1,5-12,6).

El fallecimiento ocurrió en promedio a los 10,8 días del hemocultivo positivo (entre 0 y 30 días), la moda fue de un día. Uno de cada tres decesos (32,5%) ocurrió entre el hemocultivo y los cuatro días posteriores al mismo, pero el fallecimiento ocurrió a los 13,4 días en promedio en los pacientes tratados y a los 3,1 días en los no tratados.

Fue significativa la diferencia de mortalidad según la sala de internación en la que se encontraba el paciente: fue 27,6% en los que se encontraban en Clínica Médica, 37,3% de los que estaban en el Servicio de Cirugía y 63,8% de los que se encontraban en Terapia Intensiva ($p: 0,000$).

Cuando se analizó la evolución de los pacientes teniendo en cuenta el grupo etario y la sala donde se encontraban hospitalizados, se observó que dentro de los pacientes internados en UTI, los adultos mayores tuvieron una mortalidad mayor en comparación con los neonatos ($p: 0,000$, OR 11,6, IC 95% 3,6-37,6), los niños mayores ($p: 0,01$, OR 7,4, IC 95% 1,6-36,6) y los adultos ($p: 0,003$, OR 3,8, IC 95% 1,6-8,9). La mala evolución también se registró en los adultos mayores en comparación con los adultos < 64 años, tanto para los que estaban internados en Clínica Médica ($p: 0,02$, OR 2,7, IC 95% 1,1-6,4) como los que estaban en el Servicio de Cirugía ($p: 0,0061$, OR 7,3, IC 95% 1,66-32).

Se había indicado tratamiento a 71,4% de los pacientes que fallecieron. De los pacientes que recibieron fluconazol como fármaco inicial de tratamiento, falleció el 66,7% de los que fueron tratados ≤ 2 días y 29,2% de los que lo recibieron por un lapso de 8 a 15 días.

Mortalidad y catéter venoso central

Tuvieron mayor mortalidad los pacientes a los que no se les retiró el CVC (61,4%) en comparación de aquellos a los que sí se les retiró (41,9%) ($p: 0,019$).

Al analizar sólo los pacientes con CVC colocado en el momento del diagnóstico y que recibieron tratamiento

(201 episodios), falleció el 92,9% a los que no se les retiró el CVC y 41,2% a los que sí se les retiró el CVC ($p: 0,000$). Hubo tendencia (pero no diferencia significativa) a la sobrevida en los pacientes en los que el CVC fue retirado entre el primer y segundo día (62,1% de sobrevida), entre el tercer y cuarto día (58,1%) o luego del quinto día (56% de sobrevida) ($p: 0,811$).

Análisis multivariado y mortalidad

En el análisis multivariado de regresión logística binaria, los únicos factores de riesgo de mortalidad fueron la edad mayor de 64 años y estar internado en terapia intensiva. No fueron variables independientes para la mortalidad la especie de *Candida* responsable del episodio, la presencia de otros focos profundos, el antifúngico con la que se inició el tratamiento, la demora en la institución del mismo, el retiro del CVC, que el paciente se encontrara en VM, recibiera inotrópicos o estuviera neutropénico.

No hubo diferencia significativa de mortalidad global a través de los años ($p: 0,482$) ni al analizarlo en dos periodos de tiempo.

Discusión

La incidencia de candidemias varía según la región; en algunos países se ha estabilizado o disminuido²⁸⁻³¹ pero en otros continúa en aumento³²⁻³⁶. En nuestra institución, la incidencia ha aumentado, tanto medida con la tasa por 1.000/egresos como con la tasa por 1.000 días-paciente, y el incremento fue estadísticamente significativo entre los primeros ocho años y los posteriores. La incidencia global del hospital de 2,21/1.000 egresos supera en un punto a la de Latinoamérica (1,18/1.000)³ y a la del resto de los hospitales de la ciudad de Buenos Aires (1,15/1000)⁸. Ligeramente inferior a 2,63 reportada en un hospital de Perú¹¹, pero muy superior a 0,4 comunicada en Chile¹⁰. Una explicación podría hallarse a que su población añosa es alta, y con ello aumenta la incidencia, o porque al ser un hospital universitario hay un mayor esfuerzo en la realización de diagnósticos de certeza, pero esta explicación tiene una respuesta abierta.

La mayoría de las candidemias ocurren en pacientes internados, pero uno de los cambios observados en nuestra institución fue el aumento de las candidemias extra-nosocomiales^{37,38} al igual que lo notificado en otras partes del mundo. Estas pueden clasificarse en asociadas a los cuidados de la salud o de la comunidad. Las primeras se dan en los pacientes externos o hasta las primeras 48 h de hospitalización en personas que reciben asistencia médica por otra causa. Los factores de riesgo asociados en nuestros pacientes no difieren de los presentados en los episodios de candidemias intrahospitalarias, por lo que estos episodios estuvieron asociados a los cuidados de la salud.



Coincidiendo con lo comunicado por otros autores, salvo algunas excepciones³⁹ *C. albicans* representó la especie predominante de la casuística del hospital en los últimos 16 años, pero ha ido disminuyendo al igual que en muchas otras regiones por el aumento proporcional de las especies no *albicans*^{2,15,18}. La distribución de las especies diferentes a *C. albicans* varía ampliamente. *Candida parapsilosis* es la especie predominante luego de *C. albicans* en Argentina^{8,40,41} y en otros países de América Latina^{3,7,11,32}, en contraposición a lo notificado en países desarrollados, donde se mantiene sin cambios a través de los años en frecuencia de 12%¹⁵. En nuestro hospital, *C. parapsilosis* ha tenido variaciones a través de los años con un promedio de 21,4%. *Candida parapsilosis* se encuentra en la piel (en las manos del personal de salud), es productora de biopelículas y su incidencia se asocia a la instalación de CVC y al manejo inadecuado de los mismos.

En los países industrializados, el segundo lugar, luego de *C. albicans*, es ocupado por *C. glabrata*³⁶, generalmente explicado por la presión ejercida por el uso de fluconazol, tanto en profilaxis como en tratamiento. La casuística del hospital muestra una incidencia general de *C. glabrata* que duplica la notificada por los hospitales de la ciudad de Buenos Aires (6%)⁸ y otros hospitales de América Latina (6,3%)³, con un promedio general de estos 16 años de 13,9%. Esta incidencia podría explicarse porque esa especie aumenta a medida que incrementa la edad de los pacientes⁴²⁻⁴⁵. En nuestra casuística fue estadísticamente significativo el incremento de las candidemias totales en los adultos mayores, pero *C. glabrata* no tuvo mayor incidencia en ese grupo etario (11,8%) que en otros (neonatos: 10,5%, niños mayores 13%, adultos 18,5%) con la excepción de los lactantes en quienes no se aisló *C. glabrata*.

Se halló asociación entre los mg de fluconazol despachados por la farmacia y los episodios de candidemia por *C. glabrata*, con un coeficiente de co-variación positiva mayor a 0,5 (0,73). El incremento de *C. glabrata*, aunque no siempre, está asociado al uso de fluconazol; esta es una de las razones encontradas generalmente para explicar el aumento de su incidencia y así como de otras especies con menor sensibilidad a fluconazol⁴⁶. *Candida glabrata* desarrolla resistencia a fluconazol y su uso para profilaxis y tratamiento empírico favorece la eliminación de especies sensibles quedando sin tratamiento especies poco o nada sensibles, que finalmente aumentan su incidencia^{32,47}. En Brasil, la incidencia de las especies de *Candida* en las instituciones privadas es diferente a la casuística de las instituciones públicas, con mayor exposición a fluconazol y menor sensibilidad antifúngica de los aislados⁴⁷. En nuestra casuística fue mayor el coeficiente de co-variación entre *C. parapsilosis* y los mg dispensados de fluconazol (0,77). Existen algunas comunicaciones que la resistencia

al fluconazol se ha notificado especialmente relacionada a *C. parapsilosis*³⁹ con frecuencia de 26,8% de los aislados. La explicación encontrada por nosotros para esta asociación parecería ser sólo un incremento de *C. parapsilosis* relacionado a otros factores (no analizados en este trabajo) como el cumplimiento no siempre adecuado de las medidas universales para el control de infecciones (lavado de manos, manejo de catéteres, aislamientos de contacto, etc.).

Los antecedentes mórbidos y factores de riesgo reportados en otras series no varían sustancialmente de los de nuestra institución^{3,9,10,11,15,33} remarcándose la presencia de CVC y el uso de antimicrobianos. La presencia de CVC se describe en alrededor de 80% de los pacientes con candidemia⁴⁸, aunque no siempre se puede confirmar que el CVC sea el origen de la candidemia.

Con respecto al tratamiento, las guías sugerían anfotericina B desoxicolato para el paciente inestable o fluconazol para el paciente estable que no hubiera recibido fluconazol previamente⁴⁹. Con la aparición de nuevos antifúngicos fungicidas y con baja toxicidad, las guías actuales indican no utilizar anfotericina B desoxicolato sino instituir en su lugar equinocandinas⁵⁰, con lo que se mejoraría la evolución de los pacientes^{15,32} aunque hay casuísticas que, pese a la introducción de las equinocandinas, no se ha modificado la mortalidad de los pacientes³³. El uso de equinocandinas se sustenta en estudios prospectivos de asignación aleatoria⁵¹ y meta-análisis⁵². Se debería iniciar el tratamiento con una equinocandina en todos los pacientes y luego, con el paciente estable y la identificación de la especie, des-escalar a fluconazol⁵³⁻⁵⁶.

Una de las dudas existentes en el uso de equinocandinas como antifúngicos para el inicio del tratamiento de las candidemias, es la menor sensibilidad de *C. parapsilosis* frente a ellas⁵⁷. Esto es especialmente importante en nuestra región donde *C. parapsilosis* es la segunda especie recuperada, aunque la sensibilidad *in vitro* disminuida no parece tener impacto en la evolución clínica de los pacientes⁵⁸; este grupo de antifúngicos debe ser considerado de primera línea en el tratamiento⁵⁴.

Una publicación de Chile¹⁰ muestra que *C. glabrata* fue la especie predominante entre 2000-2006 representando 25,8% de los aislados y *C. parapsilosis* sólo 3,2% (casuística que se asemeja más a las comunicadas por E.U.A.¹⁵ que por países de Latinoamérica³), pero en el período 2007-2013 notifican un aumento de *C. parapsilosis* a 17,2% y una disminución de *C. glabrata* a 10,3%. Habría que preguntarse si la modificación del porcentaje de las especies tiene como explicación el notable incremento en el segundo período de equinocandinas en el tratamiento que pasó de 4,8 a 43,1%. Si ésta fuera la causa, este reporte se constituye en una alerta importante para Latinoamérica que deberá extremar la vigilancia de la sensibilidad antifúngica de las especies involucradas en



las candidemias. Las equinocandinas están disponibles en Argentina desde el año 2002, pero su elevado costo ha demorado su indicación en nuestros hospitales, lo que se corrobora en nuestra casuística, que recién en 2012 comenzó a emplearse.

El mantenimiento del CVC en estos pacientes se asocia a candidemias persistentes⁵⁹ y el retiro dentro de las 48 h aparece como un factor protector en la candidemia primaria, pero no en la secundaria a otro foco⁶⁰; el retiro del CVC es una fuerte recomendación de las guías de tratamiento⁶¹. Algunos investigadores no concuerdan con el retiro temprano⁶², ya que se podría, con un antifúngico que penetre en la biopelícula (como anfotericina B liposomal o equinocandinas), tener una conducta conservadora del CVC en los primeros días si el paciente se encuentra estable y no presenta candidemia persistente. En nuestra población, observamos que tuvieron mayor sobrevida los pacientes, que teniendo CVC en el momento del diagnóstico y que recibieron tratamiento, el CVC fue retirado. Se podía evaluar una conducta conservadora del CVC en los primeros días de la candidemia, siempre y cuando la conservación del CVC sea necesaria y se utilicen fármacos antifúngicos que atraviesen la biopelícula del CVC³.

Las diferencias en la sensibilidad *in vitro* se comprobaron, según se esperaba, en las diversas especies, *C. albicans* tuvo sólo un aislado resistente a fluconazol y *C. glabrata* casi uno de cada tres.

La mortalidad global de nuestra casuística fue comparable a otros estudios semejantes^{3,9,11,38,63-65}, es mayor a la que se debería tener^{6,10,15,28,34,60} y no ha disminuido. Lo más importante para mejorar la evolución de los pacientes es llegar a un diagnóstico temprano. Las variables que se asocian con la mala evolución de los episodios de candidemia son APACHE II alto, la edad avanzada y tratamiento con corticosteroides, entre otros^{10,11,32,33,60,65,66}. En coincidencia con esto, nuestra casuística muestra que la peor evolución estuvo relacionada con la edad avanzada y pacientes que se encontraban en UTI y no hallamos otro factor independiente alguno, relacionado a la mala evolución.

Conclusiones

El Hospital de Clínicas “José de San Martín” tiene una alta incidencia de candidemias, que supera a las reportadas

por los hospitales de la ciudad de Buenos Aires y de otras ciudades de América Latina. La incidencia muestra un incremento a través de los años, es mayor en los adultos mayores y esta población es la que tiene además peor evolución.

La incidencia de *C. glabrata* también duplica a la notificada en la región.

A pesar de que es una patología fundamentalmente intrahospitalaria, que se diagnostica entre los 10 y los 20 días de internación, debe ser tenida en cuenta en los diagnósticos diferenciales al ingreso del paciente, especialmente en los adultos mayores.

Los factores de riesgo más frecuentes son la antibioterapia previa y la presencia de CVC.

La mortalidad que aún presenta debe ser reducida, por un diagnóstico más precoz y la optimización del tratamiento. Este deberá incluir el retiro del CVC y uso de antifúngicos fungicidas.

Resumen

Introducción: La epidemiología de las candidemias varía en cada región. **Objetivos:** Conocer la epidemiología de las candidemias en un hospital durante 16 años. **Material y Métodos:** Se revisaron los episodios de candidemia ocurridos en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires desde 01/01/98 al 31/12/13. **Resultados:** Se identificaron 374 episodios de candidemia. La incidencia fue de 2,21/1.000 egresos y aumentó de 1,96 (1998-2005) a 2,25 (2006-2013) ($p = 0,023$). Se diagnosticaron: 5,4% en neonatos, 1,7% en lactantes, 6,5% en niños mayores, 31,8% en adultos y 52,7% en adultos mayores de 64 años. Los episodios fueron causados por *C. albicans* (40,9%), *C. parapsilosis* (21,7%), *C. tropicalis* (15,5%), *C. glabrata* (13,9%), otras especies de *Candida* (5,1%) y candidemias multiespecies (2,9%). El 5,3% de los aislados fue resistente a fluconazol. Setenta y cuatro por ciento de los pacientes recibió tratamiento; 70,3% lo inició con fluconazol, 25% con anfotericina B desoxicolato y 4,7% con equinocandinas o anfotericinas lipídicas. Se retiró 81% de los catéteres venosos centrales. La mortalidad fue de 47,9%, pero fue de 60,8% para los adultos mayores. **Conclusión:** La incidencia de candidemias se incrementó a través de los años, fue mayor en los adultos mayores y esta población tuvo peor evolución.



Referencias bibliográficas

- 1.- Chalmers C, Gaur S, Chew J, Wrigth T, Kumar A, Mathur S, et al. Epidemiology and management of candidaemia-a retrospective, multicentre study in five hospitals in the UK. *Mycoses* 2011; 54: e795-e800.
- 2.- Almirante B, Rodríguez D, Park B J, Cuenca-Estrella M, Planes A M, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829-35.
- 3.- Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi I N, Cortés J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One* 2013; 8 (3): e59373. doi 10.1371/journal.pone.0059373.
- 4.- Bustamante B, Martins M A, Bonfietti L X, Szeszs M W, Jacobs J, García C, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* isolates from bloodstream infections in Lima, Perú. *J Med Microbiol* 2014; 63: 855-60.
- 5.- Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros C E, et al. Grupo EMIFN. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2005; 37 (4): 189-95.
- 6.- Ajenjo H M C, Aquevedo S A, Guzmán D A M, Poggi M H, Calvo A M, León C E, et al. Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (2): 118-22.
- 7.- Godoy P, Tiraboschi I, Severo L, Bustamante B, Calvo B, Almeida L P, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American Hospitals. *Men Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2003; 98 (3): 401-5.
- 8.- López M L, Tiraboschi I N, Schijman M, Bianchi M, Gueffand L, Cataldi S. Fungemia in hospitals of the City of Buenos Aires, Argentina. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29: 144-9.
- 9.- Colombo A L, Nucci M, Park B J, Nouér S A, Athington-Skaggs B, da Matta D A, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2816-23.
- 10.- Siri L, Legarraga P, García P, González T, Rabagliati R. Cambios clínicos y epidemiológicos de candidemias en pacientes adultos desde 2000 a 2013. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (1): 19-26.
- 11.- Rodríguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramírez R, et al. A multi-centric study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *Plos One* 2017; 12 (4): e0175172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175172>.
- 12.- Falagas M E, Roussos N, Vardakas K Z. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (11): e954-66.
- 13.- Zilberberg M D, Shorr A F, Kollef M H. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (10): 978-80.
- 14.- Tortorano A M, Peman J, Bernhardt H, Klingsport L, Kibbler C C, Faure O, et al. ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23 (4): 317-22.
- 15.- Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 45-8.
- 16.- Pfaller M A, Diekema D J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
- 17.- Cuenca-Estrella M, Rodero L, García-Effron G, Rodríguez-Tudela J L. Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996-1999. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (6): 981-7.
- 18.- Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: The change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993-1998 versus 2002-2005). *Rev Iberoam Micol* 2009; 26 (3): 184-8.
- 19.- Colombo A L, Nucci M, Salomao R, Branchini M L, Richtman R, Derossi A, et al. High rate of non-*albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34 (4): 281-6.
- 20.- Pasqualotto A C, Zimmerman R A, Alves S H, Aquino V R, Branco D, Wiltgen D, et al. Take control over your fluconazole prescriptions: the growing importance of *Candida glabrata* as an agent of candidemia in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (9): 898-9.
- 21.- Tavec L, Talarmin J P, Gastinne T, Bretonniere C, Miegville M, Le Pape P, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of candidemia at a single French hospital a 7-year study. *Mycoses* 2016; 59 (5): 296-303.
- 22.- Pfaller M A, Diekema D J, Rinaldi M G, Barnes R, Hu B, Veselov A V, 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 standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (12): 5848-59.
- 23.- Horvath L L, George B J, Murray C K, Harrison L S, Hospenthal D R. Direct comparison of the BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for *Candida* growth detection. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 115-8.
- 24.- Bianchi M, Robles A M, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol* 2000; 38 (1): 77-80.
- 25.- Larone D. Medically important fungi, a guide to identification. 3rd Edition, Washington DC, ASM Press, 1994.
- 26.- Hernández-Molina J M, Coque M T, Campos E, Rando C, Leiva E F. Automated method for yeast identification: ATB32C. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1992; 10 (5): 293-5.
- 27.- Clinical and Laboratory Standards Institute. <http://clsi.org/standards/>
- 28.- Kumar S, Kalam K, Ali S, Siddigi S, Bagi S. Frequency, clinical presentation and microbiological spectrum of candidemia in a tertiary care center in Karachi, Pakistan. *J Park Med Assoc* 2014; 64 (3): 281-5.
- 29.- Chitnis A S, Magill S S, Edwards J R, Chiller T M, Fridkin S K, Lessa F C. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999-2009. *Pediatrics* 2012; 130 (1): e46-52.
- 30.- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311-20.
- 31.- Doezi I, Peto Z, Fodor E, Bereczki L, Nagy E, Hajdú E. Evaluation of fungaemia infections in a Hungarian university hospital between 1996-2009. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2012; 59 (1): 29-41.
- 32.- Colombo A L, Guimaraes T, Sukienik T, Pasqualotto A C, Andreotti C, Queiroz-Telles F, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med* 2014; 40 (10): 148.
- 33.- Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoed-Ndam L, Wolff M, et al. Worrysome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med* 2014; 40 (9): 1303-12.
- 34.- Ma C, Li F, Shi L, Hu Y, Wang Y, Huang M, et al. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 337.



- 35.- Milazzo L, Peri A M, Mazzali C, Grande R, Cazzani C, Ricaboni D, et al. Candidaemia observed at a university hospital in Milan (northern Italy) and review of published studies from 2010 to 2014. *Mycopathologia* 2014; 178 (3-4): 227-41.
- 36.- Moretti M L, Trabasso P, Lyra L, Fagnani R, Resende M R, de Oliveira Cardoso L G, et al. (2012) Is the incidence of candidemia caused by *Candida glabrata* increasing in Brazil? Five-year surveillance of *Candida* bloodstream infection in a university reference hospital in southeast Brazil. *Med Mycol* 2013; 51 (3): 225-30. <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.708107>.
- 37.- Kung H C, Wang J L, Chang S C, Wang J T, Sun H Y, Hsueh P R, et al. Community-onset candidemia at a university hospital, 1995-2005. *J Microbiol Immunol* 2007; 40: 355-63.
- 38.- Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Marriott D, Playford G, Ellis D, et al. Australian Candidemia Study. *Active Surveillance for Candidemia, Australia. Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1508-16.
- 39.- da Costa V G, Quesada R M, Abe A T, Furlaneto-Maia L, Furlaneto M G. Nosocomial bloodstream *Candida* infections in a tertiary-care hospital in South Brazil: a 4-year survey. *Mycopathologia* 2014; 178 (3-4): 243-50.
- 40.- Riera F, Medeot M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, et al. Candidemia epidemiology in Córdoba Argentina. Surveillance study of five institutions. *Rev Fac Cien Med Univ Cordoba* 2014; 71 (2): 89-93.
- 41.- Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat M E, Taverna C, Szusz W, Murisengo C, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2011; 43: 176-85.
- 42.- Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect* 2014; Suppl 6: 5-10.
- 43.- Cleveland A A, Farley M M, Harrison L H, Stein B, Hollick R, Lockhart S R, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1352-61.
- 44.- Malani A, Hmoud J, Chiu L, Carver P L, Bielaczyc A, Kauffman C A. *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 975-81.
- 45.- Malani A N, Psarros G, Malani P N, Kauffman C A. Is age a risk factor for *Candida glabrata* colonisation? *Mycoses* 2011; 54 (6): 531-7.
- 46.- Lortholary O, Desnos-Olliver M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (2): 532-8.
- 47.- Colombo A L, Garnica M, Aranha Camargo L F, Da Cunha C A, Bandeira A C, Borghi D, et al. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol* 2012; 51: 38-44.
- 48.- Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, Schwartz D, Itzhaki A, Lazarovitch T, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (7): 2222-6.
- 49.- Pappas P G, Rex J H, Sobel J D, Filler S G, Dismukes W E, Walsh T J, et al. Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
- 50.- Pappas P G, Kauffman C A, Andes D, Benjamin D K, Calandra T F, Edwards J E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidemia. 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
- 51.- Reboli A C, Rotstein C, Pappas P G, Chapman S W, Kett D H, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 156: 2472-82.
- 52.- Mills E, Perri D, Cooper C, Nachega J, Wu P, Tleyjeh I, et al. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8: 23 doi:10.1186/1476-0711-8-23.
- 53.- Vázquez J, Reboli A C, Pappas P G, Patterson T F, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 97. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/97>.
- 54.- Nucci M, Thompson-Moya L, Guzmán-Blanco M, Tiraboschi I N, Cortés J A, Echevarría J, et al. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30 (3): 179-88.
- 55.- Santolaya M E, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, Colombo A L, Zurita J, Tiraboschi I N, et al. Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30 (3): 158-70.
- 56.- Santolaya M E, de Queiroz Telles F, Alvarado Matute T, Colombo A L, Zurita J, Tiraboschi I N, et al. Recommendations for the management of candidemia in children in Latin America. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30 (3): 171-8.
- 57.- Koehler P, Tacke D, Cornely O A. Our 2014 approach to candidaemia. *Mycoses* 2014; 57 (10): 581-3.
- 58.- Fernández-Ruiz M, Aguado J M, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (910): 1413-21.
- 59.- Rex J H, Bennett J E, Sugar A M, Pappas P G, Serody J, Edwards J E, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 994-6.
- 60.- Garmacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez J A. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 206-13.
- 61.- Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, Clancy C J, Marr K A, 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* 2016; 62 (4): e1-50.
- 62.- Nucci M, Anaissie E, Betts R F, Dupont B F, Wu C, Buell D N, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: Analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (3): 295-303.
- 63.- Rodríguez-Hernández M J, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Márquez-Solero M, Martín-Rico P, Castón-Osorio J J, Guerrero-Sánchez F M, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2011; 29 (5): 328-33.
- 64.- Cortés J A, Reyes P, Gómez C H, Cuervo S I, Rivas P, Casas C A, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis* 2014; 18 (6): 631-7.
- 65.- Leroy O, Gangneux J P, Montravers P, Mira J P, Gouin F, Sollet J P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37 (5): 1612-8.
- 66.- Horn D L, Neofytos D, Anaissie E J, Fishman J A, Steinbach W J, Olyai A J, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-703.