

Candidemia: características en los adultos mayores

Candidemia: characteristics in elderly patients

Natalia A. Díaz¹, Javier Farina^{1,2}, Jorge Herrera³ y M. Cristina Ezcurra¹

¹Servicio de Infectología. Hospital Cesar Milstein. Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Infectología. Hospital Italiano de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Microbiología. Hospital Cesar Milstein. Buenos Aires, Argentina.

Javier Farina ha recibido honorarios como disertante de MSD y Pfizer. El resto de los autores no presenta conflictos de interés. No hubo fuente de financiamiento para este estudio.

Recibido: 15 de octubre de 2019 / Aceptado: 14 de abril de 2020

Resumen

Introducción: La candidemia es una micosis sistémica asociada a los cuidados de la salud de elevada morbimortalidad. Los adultos mayores presentan las tasas más altas y la información en esta población es escasa. **Objetivos:** Describir las características de las candidemias en los adultos mayores, identificar factores asociados a mortalidad y evaluar la utilidad de un *score* predictor. **Métodos:** Estudio retrospectivo de las candidemias en adultos mayores en un hospital de la ciudad de Buenos Aires. Se analizaron todos los episodios en pacientes mayores de 60 años en un período de ocho años. **Resultados:** Se incluyeron 59 episodios. La co-morbilidad más frecuente fue diabetes mellitus. El principal sitio de origen fue infección asociada a catéter (45%). Sólo 17% presentó un *Candida score* mayor a 2,5. La mortalidad global a las 48 h fue 20% y a 15 días 49%. Las variables asociadas a mortalidad fueron: *shock*, asistencia respiratoria mecánica (ARM), plaquetopenia, insuficiencia renal y leucocitosis (rango $p < 0,0001-0,006$). En el análisis multivariado el *shock* fue la única variable independiente asociada a mortalidad (HR 4,02 [IC 95% 1,18-13,72], $p = 0,026$). **Conclusiones:** La mitad de los adultos mayores con candidemia falleció en los primeros 15 días. *Shock*, ARM, plaquetopenia, insuficiencia renal y leucocitosis fueron factores asociados a mortalidad. El *score* predictor de uso habitual no fue útil en esta población.

Palabras clave: *Candida* spp; candidemia; adultos mayores; mortalidad; infección del torrente sanguíneo; infección asociada a catéter.

Abstract

Background: Candidemia is a nosocomial bloodstream infection and an important cause of comorbidity and mortality. Elderly patients present the highest rates of candidemia but data about this population is scarce. **Aims:** To describe characteristics of candidemia in elderly patients, to identify risk factors associated with mortality and to evaluate the usefulness of a predictive score. **Methods:** A retrospective observational study of candidemia in elderly patients from a tertiary care hospital was carried out. We analyzed all *Candida* bloodstream infections during an eight-year period in patients older than 60 years. **Results:** Fifty-nine episodes were included. Diabetes was the most frequent comorbidity. Most candidemia were catheter related infections (45%). Only 17% of patients had a *Candida score* > 2.5 . Overall mortality at 48 hours was 20%, and at 15 days was 49%. Mortality-related factors were shock, assisted mechanical ventilation, thrombocytopenia, renal failure and leukocytosis (p range $< 0.0001-0.006$). On multivariate analysis septic shock was independently associated with mortality (HR 4.02 [CI 95% 1.18-13.72] $p = 0.026$). **Conclusions:** Nearly half of patients with candidemia died during the first fifteen days. Shock, assisted mechanical ventilation, thrombocytopenia, renal failure, and leukocytosis were factors associated with mortality. The predictive score was not useful in this population.

Keywords: *Candida* spp; candidemia; elderly; mortality; bloodstream infection; catheter related infection.

Correspondencia a:

Natalia Anahí Díaz
diaznataliaanahi@gmail.com

Introducción

Las infecciones sistémicas por *Candida* spp. son una de las principales causas de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a los cuidados de la salud y su incidencia se ha incrementado en los últimos años. Se caracterizan por su elevada morbilidad, prolongan la estadia hospitalaria e incrementan los costos del sistema sanitario^{1,2}.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento antifúngico, el pronóstico no ha mejorado considerablemente y estudios recientes continúan reportando altas tasas de mortalidad global de alrededor de 30 a 48% en la población general³⁻⁵.

Los adultos mayores presentan las mayores tasas de candidemia. Esto se atribuye a diversos factores tales como la alta frecuencia de co-morbilidades, cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento y mayores tasas de colonización⁶⁻⁸.

Si bien la candidemia en la población general ha sido bien estudiada, no ha recibido demasiada atención en los adultos mayores y las publicaciones son poco numerosas.

Resulta fundamental comprender ciertos aspectos de la candidemia en esta población, como la presentación clínica, la utilidad de los *scores* predictores, los factores de riesgo y tener un elevado nivel de sospecha para iniciar un tratamiento oportuno y adecuado, a fin de disminuir la mortalidad.

Objetivos

Describir las características clínicas y microbiológicas de los pacientes con candidemia, identificar los factores asociados a mortalidad y evaluar la utilidad de un *score* predictor en los adultos mayores.

Métodos

Estudio observacional, retrospectivo, de las candidemias en pacientes mayores de 60 años del Hospital César Milstein, institución de tercer nivel, especializada en adultos mayores de la ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados que presentaron al menos un episodio de candidemia en el período de ocho años y medio, comprendido entre el 1 de enero de 2011 y 31 de junio de 2019.

Se describen las características demográficas, comorbilidades, características de la hospitalización, aislamientos microbiológicos, el *score* predictor de candidemia *Candida Score*⁹ y el *score* de co-morbilidades de Charlson (Charlson Comorbidity Index)¹⁰.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y registros informatizados de los pacientes.

Definiciones

Candidemia: aislamiento, en al menos un hemocultivo tomado por venopunción periférica, de cualquier especie de *Candida*.

Infección asociada a catéter: aislamiento microbiológico de cualquier especie de *Candida* en cultivo semicuantitativo de punta de catéter con recuento ≥ 15 unidades formadoras de colonias con la técnica de Maki¹¹ o $\geq 10^3$ con la técnica de Brun-Buisson¹² o en hemocultivos tomados a través del catéter, más aislamiento simultáneo de la misma especie de *Candida* en hemocultivos tomados por venopunción. En el caso de los cultivos tomados a través del catéter se tuvo en cuenta para el diagnóstico, el tiempo diferencial de positivización ≥ 120 min de los hemocultivos tomados a través del catéter con respecto a los hemocultivos tomados por venopunción¹³. En los casos en los que no hubo tiempo diferencial ≥ 120 min, si el paciente no presentaba otro foco de origen probable de la candidemia, se consideró también como infección asociada a catéter.

Candidemia primaria: aislamiento de cualquier especie de *Candida* en hemocultivos sin evidencia del foco de origen.

Se midió la mortalidad, definida como muerte por todas las causas a las 48 h, a los 15 y 30 días desde el momento del diagnóstico de candidemia y los factores de riesgo relacionados.

Estudios microbiológicos

Para el estudio de los hemocultivos se utilizó el BacT/ALERT[®] 3D (bioMérieux). Los hemocultivos fueron incubados por 7 días. Para la identificación microbiológica, entre 2011 y 2014 se utilizaron agar cromogénico (CHROM-agar *Candida*[®]) y API20C AUX[®] (bioMérieux). A partir de 2014, también se dispone de VITEK 2 System[®] (bioMérieux) para identificación de especie. La sensibilidad antimicrobiana *in vitro* se realizó por métodos manuales (discos de antimicrobianos, E-test[®]) y en algunas cepas por ATB FUNGUS 3 (bioMérieux) y VITEK 2 System[®] (bioMérieux) e interpretados según los estándares del CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute).

Análisis estadístico

Se utilizó el test de χ^2 para el análisis bivariado de las variables categóricas y Mann Whitney para el análisis de las variables continuas con distribución de datos no paramétrica. Se realizó un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox para comparar el tiempo a la muerte como variable dependiente, usando como predictores las variables que tuvieron una significancia estadística en el análisis bivariado. Se realizó una curva de Kaplan Meier para mostrar el efecto del tiempo en la mortalidad de los pacientes con candidemia. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Episodios totales y tasas de incidencia

Entre enero de 2011 y junio de 2019 se diagnosticaron 63 episodios de candidemia en 61 pacientes, representando una incidencia de 1,25‰ sobre el total de admisiones y 23,9‰ sobre las admisiones en terapia intensiva. De estos episodios, 59 fueron en mayores de 60 años, los que fueron incluidos en el análisis.

Características de los pacientes

La mediana de la edad fue de 74 años (rango intercuartil [RIC] 67-81 años) y 56% fueron mujeres. El *score* de Charlson promedio fue de 4,5 y el Karnofsky 44.

Las co-morbilidades más frecuentes fueron: diabetes mellitus (30,5%), insuficiencia renal crónica (27%) y tumores sólidos (27%). Siguiendo en orden de fre-

cuencia, insuficiencia cardíaca, EPOC, uso crónico de corticosteroides, neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunes, úlcera gástrica perforada y cirrosis. Sólo dos pacientes recibían nutrición parenteral al momento de la candidemia (Tabla 1).

En 44% de los episodios, los pacientes habían sido sometidos a una cirugía mayor durante la misma internación, (54% cirugías traumatológicas y 46% cirugías abdominales).

La mediana de días de internación previo al evento fue de 26 días (RIC 15-47).

Del total de episodios de candidemia, 37% se registraron en terapia intensiva. La mediana de días de internación en la unidad previo al evento fue 13 días (RIC 11-28).

Cincuenta y dos (88%) pacientes habían recibido terapia antibacteriana en el último mes, con un promedio de tres antimicrobianos distintos, de los cuales 71% fueron carbapenems.

Presentación clínica y scores predictores

El 44% de los episodios se presentó sólo con fiebre y 39% con *shock* séptico.

Al analizar *scores* predictores, sólo 17% presentó un *Candida Score* mayor a 2,5 el día del evento.

Características microbiológicas

Del total de cepas aisladas, 22 (37,2%) aislados fueron *C. albicans*; 12 (20,3%) *C. tropicalis*; 10 (16,9%) *Candida* spp.; 10 (16,9%) *C. parapsilosis*; 4 (6,7%) *C. glabrata*; 2 (3,3%) *C. guilliermondii*. Hubo un solo paciente que presentó candidemia por dos especies distintas simultáneamente (Tabla 2).

El tiempo promedio de desarrollo en los hemocultivos fue de 47 h. Sólo se obtuvo dos aislados resistentes a fluconazol (uno *C. guilliermondii* y otro *C. tropicalis*). Ninguno de los dos pacientes había estado expuesto previamente a azoles.

Sitio de origen de la candidemia

El sitio de origen más frecuente de la candidemia fue la infección asociada a catéter (45,7%), seguido por candidemia primaria (35,5%) y en tercer lugar pielonefritis.

Complicaciones de la candidemia

Se realizó ecocardiograma en búsqueda de vegetaciones en 42% de los pacientes, de quienes, dos presentaron endocarditis (8%) y uno de ellos falleció a los 9 días. Fondo de ojos se realizó en 32% de los pacientes, sin hallazgos de impactos sépticos.

Se obtuvo hemocultivos de control en 40 (68%) pacientes; hubo hemocultivos de control positivos en 10 (26%), de los cuales falleció el 30%. De los 19 pacientes a los que no se les realizó hemocultivos de control, 11 (58%) habían fallecido antes de las primeras 48 h de iniciado el tratamiento.

Tabla 1. Características de 59 pacientes mayores de 60 años con candidemia y sus factores predisponentes

	n (%)
	Mediana (RIC)
Características de los pacientes	
Mujeres	33 (56)
Edad (años)	74 (67-81)
Diabetes mellitus	18 (30,5)
IRC	16 (27)
Tumores sólidos	16 (27)
ICC	11 (18,6)
EPOC	7 (11,8)
Neoplasias hematológicas	4 (6,7)
Enfermedades autoinmunes	4 (6,7)
Cirrosis hepática	1 (1,7)
Factores predisponentes	
CVC	48 (81)
ARM	18 (30)
Catéter vesical	42 (71)
Total de cirugías	26 (44)
Cirugías traumatológicas	14 (54)
Cirugías abdominales	12 (46)
ATB previo	52 (88)
Uso de corticosteroides	7 (11,8)
Neutropenia	2 (3,4)
Nutrición parenteral	2 (3,4)

IRC: insuficiencia renal crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CVC: catéter venoso central; ARM: asistencia respiratoria mecánica; ATB: antibacteriano

Tabla 2. Especies de *Candida* aisladas en 59 pacientes mayores de 60 años, con candidemia, según focos de origen

Focos de origen	n (%)	Especies de <i>Candida</i>					
		<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. spp</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. guilliermondii</i>
IAC	27 (45,7)	5 (18)	8 (30)	7 (26)	6 (22)		2 (7)
Candidemia primaria	21 (35,5)	11 (31)	4 (11)	1 (3)	3 (8)	2 (5)	
Pielonefritis	4 (6,7)	2 (50)				2 (50)	
ISQ	4 (6,7)	2 (50)		1 (25)	1 (25)		
Peritonitis	2 (3,3)	1 (50)		1 (50)			
ITU	1 (1,6)	1 (100)					
n total (%)		22 (37)	12 (20)	10 (17)	10 (17)	4 (7)	2 (3)

IAC: infección asociada a catéter; ISQ: infección del sitio quirúrgico; ITU: infección del tracto urinario. NOTA: un paciente tuvo aislamiento de dos diferentes especies.

Tabla 3. Análisis bivariado de variables asociadas a mortalidad en 59 pacientes mayores de 60 años, con candidemia

	Pacientes vivos a 30 días n (%)	Pacientes fallecidos a 30 días n (%)	OR (IC 95%)	p
Shock	2 (8,7)	21 (91,3)	43,7 (3,79 - 504)	< 0,000
ARM	3 (16,7)	15 (83,3)	8,57 (1,78 - 41,3)	0,001
Infección en UTI	5 (22,7)	17 (77,3)	5,34 (1,45 - 19,73)	0,004
Insuficiencia renal aguda	4 (20)	16 (80)	6,13 (1,71 - 21,93)	0,005
Leucocitosis (> 12.000/mm ³)	6 (24)	19 (76)	5,60 (1,78 - 17,55)	0,003
Plaquetopenia (< 120 x 10 ³ /mm ³)	4 (20)	16 (80)	6 (1,65 - 21,74)	0,006

ARM: asistencia respiratoria mecánica; UTI: unidad de terapia intensiva.

Tratamiento antifúngico

Respecto al tratamiento antifúngico, 10 (17%) de los pacientes no llegaron a recibirlo, ocho de ellos fallecieron en las primeras 48 h. El retardo en el inicio del tratamiento tuvo un promedio de 45 h desde la toma de muestra.

De los pacientes cuya manifestación clínica fue el *shock*, en 52% el tratamiento antifúngico iniciado fue con equinocandinas y en 13% fluconazol. En 35% de los pacientes sin *shock* se inició tratamiento con equinocandinas y en 48% con fluconazol. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al antifúngico de inicio elegido y mortalidad en pacientes con *shock* (p 0,28), y sí hubo diferencia estadísticamente significativa a favor de las equinocandinas en pacientes sin *shock* (p 0,003).

El tiempo promedio de tratamiento, excluyendo los pacientes fallecidos en las primeras 48 h y los pacientes con endocarditis, fue de 12,5 días.

Mortalidad

La mortalidad total en las primeras 48 h fue de 20%, a 15 días 49% y a 30 días 54% (Figura 1). La mediana del tiempo hasta la muerte fue de 6 días (RIC 2-9).

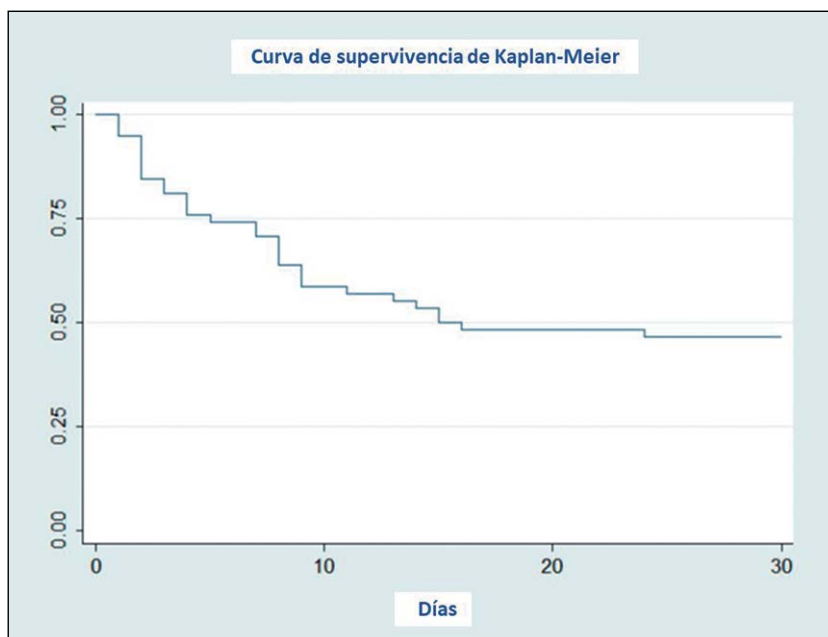


Figura 1.

En el análisis bivariado, las principales variables asociadas a mortalidad a 30 días fueron: infección en terapia intensiva, deterioro de la función renal, leucocitosis, plaquetopenia, necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y *shock* (Tabla 3).

En el análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para comparar el tiempo a la muerte como variable dependiente, se utilizaron como predictores las variables que tuvieron una significancia estadística en el análisis bivariado: recuento de leucocitos y plaquetas, creatinemia, infección en terapia intensiva y ARM. La presencia de *shock* fue la única variable asociada a mortalidad (HR 4,02 [IC 95% 1,18-13,72]; p 0,026).

Discusión

La bibliografía sobre candidemias en adultos mayores no es abundante, aunque en los últimos años se le ha dado mayor importancia, probablemente por el aumento de la población de adultos mayores y la relación de esta infección con los cuidados de la salud.

En el presente estudio observamos una elevada mortalidad de los adultos mayores con candidemia. Aproximadamente la mitad de los mayores de 60 años que padecieron una candidemia fallecieron en los primeros 15 días. Esta tasa de mortalidad es mayor que en la población general, pero se aproxima a lo reportado en otros estudios en este grupo etario^{7,8,14}.

Los pacientes que presentaron una candidemia tuvieron internaciones muy prolongadas, con una media de 26 días previos al evento y la mayoría de ellos (88%) experimentó una presión de selección por el uso previo de antibacterianos como un posible factor de riesgo.

A. Ramos Martínez y cols., analizaron de forma retrospectiva los datos de un estudio multicéntrico de candidemias, que incluyó 176 eventos en diferentes centros de España, y reportaron una mortalidad de 42% en la subpoblación de mayores de 75 años. A su vez, compararon las características de los eventos de candidemia en adultos mayores y adultos jóvenes. Encontraron que, en los adultos mayores, uno de los factores de riesgo de mortalidad fue la insuficiencia renal aguda, entre otros, lo que concuerda con nuestra serie. También observaron que el tratamiento antifúngico inadecuado, e incluso la falta de tratamiento, fueron más frecuentes en la población de adultos mayores. Fue notable la baja proporción de factores de riesgo “clásicos” de candidemia en este grupo etario, como la neutropenia y la nutrición parenteral, hecho que también observamos en nuestra serie, ya que hubo sólo dos pacientes neutropénicos y dos con nutrición parenteral que desarrollaron candidemia, lo que hace más difícil la sospecha diagnóstica y el inicio de tratamiento temprano⁸. Cabe destacar la falta de utilidad del *score* predictor de candidemia en nuestra población ya que sólo

17% de nuestros pacientes con candidemia presentó un *Candida score* > 2,5⁹.

F. Barchiesi y cols., también reportaron una tasa de mortalidad a 30 días de 45% en la población de adultos mayores *versus* 28% en los adultos jóvenes y el *shock* séptico fue un factor de riesgo independiente de mortalidad en el primer grupo, lo que concuerda con nuestra serie⁷.

Con respecto a las especies aisladas, *C. albicans* sigue siendo la especie que más frecuentemente causa candidemia; sin embargo, últimamente se ha visto un aumento de las tasas de candidemia causadas por *Candida non-albicans*. En los últimos años se han reportado en distintos países múltiples brotes de *C. auris*, principalmente en unidades de cuidados intensivos, aunque en la Argentina aún no se han identificado casos hasta el momento de la redacción de este estudio¹⁵⁻¹⁸.

En nuestra institución, *C. albicans* fue la especie que originó el mayor número de candidemias, lo que coincide con los reportes epidemiológicos mundiales^{1,2,19}. Le sigue en orden de frecuencia *C. tropicalis*, la segunda especie más frecuente en América Latina¹⁹, a diferencia de lo que ocurre en Europa donde la segunda especie más frecuente suele ser *C. parapsilosis*^{3,8,14}. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las distintas especies de *Candida* y mortalidad, al igual que en la cohorte de A. Ramos Martínez y cols.⁸, ni tampoco entre los distintos focos de origen de la candidemia y mortalidad, aunque no se pueden sacar conclusiones definitivas en este sentido debido al reducido número de pacientes de nuestro estudio.

Resulta destacable la alta tasa de sensibilidad a azoles (97%); sólo hubo dos aislados resistentes a fluconazol en más de ocho años.

Las equinocandinas siguen siendo de elección en el tratamiento antifúngico de inicio de la candidemia. Son fármacos fungicidas y efectivos frente a cepas con sensibilidad disminuida o resistentes a fluconazol como *C. glabrata* y *C. krusei*, aunque cuando el paciente se encuentra en condiciones de estabilidad hemodinámica y en centros con baja incidencia de resistencia a azoles, las guías actuales de tratamiento avalan el inicio con fluconazol^{19,20}.

Paradójicamente, en nuestra serie no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento de inicio y la mortalidad en pacientes con *shock* (p 0,28) y sí se observó menor mortalidad en pacientes sin *shock* e inicio de tratamiento antifúngico con equinocandinas (p 0,003). Probablemente, esto se deba a la elevada mortalidad que tuvieron los pacientes con *shock* séptico, quienes fallecieron, en su mayoría rápidamente, de manera independiente al tratamiento antifúngico recibido.

Hubo diez pacientes que no llegaron a recibir tratamiento antifúngico, de los cuales ocho fallecieron en las

primeras 48 h, antes de obtener el desarrollo de *Candida* en los hemocultivos. Esta situación es todavía frecuente en las series publicadas, tanto en adultos mayores como en pacientes jóvenes y es uno de los principales desafíos a resolver en la actualidad. Nuevas tecnologías asoman en estos últimos años con el objetivo de optimizar los tiempos de diagnóstico, como las basadas en reacción de polimerasa en cadena (RPC) multiplex²¹ o en resonancia magnética T2²².

Nuestro estudio presenta ciertas debilidades. Por un lado, al ser un estudio retrospectivo no pudimos obtener datos sobre las dosis de antifúngicos utilizadas ni sobre el retardo en el retiro de los catéteres en el caso de las infecciones asociadas a catéter. Hubo 10 aislados de *Candida* en que no se identificó la especie y fueron informadas como *Candida* spp. Por otro lado, es un estudio realizado en una única institución, por ende, contamos con un número reducido de pacientes que tal vez no nos permita evidenciar diferencias estadísticamente significativas en ciertos aspectos relevantes.

Conclusiones

La candidemia es una infección invasora de elevada mortalidad en los adultos mayores. En muchas ocasiones es el evento final de una internación prolongada.

El *score* predictor de candidemia de uso habitual no fue útil en esta población. La falta de factores de riesgo clásicos en muchas situaciones dificulta el diagnóstico y, por ende, el tratamiento temprano, contribuyendo a elevar aún más las tasas de mortalidad.

Se requieren mayores esfuerzos para determinar con precisión los factores de riesgo asociados a esta entidad en los adultos mayores e identificar medidas que puedan ayudar a prevenir la candidemia con el objetivo de reducir la morbimortalidad que ocasiona.

Agradecimientos. A Diego Caruso y Fernando Di Fermo por el análisis estadístico.

Referencias bibliográficas

- Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (6): 338-43. doi:10.1016/j.eimc.2012.02.011.
- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (3): 311-20. doi:10.1086/380637.
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado J M, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (4): O245-54. doi: 10.1111/1469-0691.12380.
- Morgan J, Meltzer M I, Plikaytis B D, Sofair A N. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26 (6): 540-47. doi: 10.1086/502581
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (9): 1172-7. doi: 10.1086/378745.
- Wang H, Liu N, Yin M, Han H, Yue J, Zhang F, et al. The epidemiology, antifungal use and risk factors of death in elderly patients with candidemia: A multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis* 2014; 14 (1): 1-9. doi: 10.1186/s12879-014-0609-x.
- Barchiesi F, Orsetti E, Mazzanti S, Trave F, Salvi A, Nitti C, et al. Candidemia in the elderly: What does it change? *PLoS One*. 2017; 12 (5): 1-14. doi:10.1371/journal.pone.0176576.
- Ramos-Martínez A, Vicente-López N, Sánchez-Romero I, Padilla B, Merino-Amador P, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and prognosis of candidaemia in elderly patients. *Mycoses* 2017; 60 (12): 808-17. doi: 10.1111/myc.12677.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34 (3): 730-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
- Charlson M E, Pompei P, Ales K L, MacKenzie C R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40 (5): 373-83. doi: https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)901718.
- Maki D G, Weise C E, Sarafin H W. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296 (23): 1305-9. doi: 10.1056/NEJM197706092962301.
- Brun Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis: critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987; 147 (5): 873-7. doi: 10.1001/archinte.1987.00370050069012.
- Park K H, Lee M S, Lee S O, Choi S, Sung H, Kim M, et al. Diagnostic usefulness of differential time to positivity for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol* 2014; 52 (7): 2566-72. doi: 10.1128/JCM.00605-14.
- Luzzati R, Cavinato S, Deiana M L, Rosin C, Maurel C, Borelli M. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27 (2): 131-7. doi: 10.1007/s40520-014-0251-x.
- Prakash A, Sharma C, Singh A, Kumar Singh P, Kumar A, Hagen F, et al. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22 (3): 277.e1-277.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.022.
- Morales-López S E, Parra-Giraldo C M, Ceballos-Garzón A, Martínez H P, Rodríguez G J, Álvarez-Moreno C A, et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2017; 23 (1): 162-4. doi: 10.3201/eid2301.161497.
- Araúz A B, Caceres D H, Santiago E, Armstrong P, Arosemena S, Ramos C, et al. Isolation of *Candida auris* from 9 patients in Central America: Importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. *Mycoses*. 2018; 61(1): 44-7. doi:10.1111/myc.12709.
- Calvo B, Melo A S A, Perozo-Mena A,

- Hernández M, Francisco E C, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016; 73 (4): 369-74. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.008.
- 19.- Nucci M, Thompson-Moya L, Guzman-Blanco M, Tiraboschi I N, Cortés J A, Echeverría J, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30 (3): 179-88. doi:10.1016/j.riam.2013.06.001.
- 20.- 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* 2015; 62 (4): e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933.
- 21.- Mylonakis E, Clancy C J, Ostrosky-Zeichner L, Garey K W, Alangaden G J, Vázquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: A clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (6): 892-9. doi: 10.1093/cid/ciu959.
- 22.- Salimnia H, Fairfax M R, Lephart P R, Schreckenberger P, DesJarlais S M, Johnson J K, et al. Evaluation of the FilmArray blood culture identification panel: results of a multicenter controlled trial. *J Clin Microbiol* 2016; 54 (3): 687-98. doi:10.1128/JCM.01679-15.