



INFECCIONES INVASIVAS POR *Cándida* EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Análisis retrospectivo de casos de candidemia y candidiasis de
tejidos profundos

Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica.

Universidad Nacional de Rosario. Facultad de Ciencias Médicas.

Servicio de Clínica Médica.

Hospital Provincial del Centenario.

Alumna: Roberta Madoery.

Tutores: Dra. Mariana Lagrutta y Dr. Roberto Parodi.

Colaboradores: Hernán Dalmaso y María Virginia Podestá, Servicio de Micología del
Hospital Provincial del Centenario.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	Pág. 3
2. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 4
3. OBJETIVOS.....	Pág. 7
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	Pág. 8
5. VARIABLES Y DEFINICIONES.....	Pág. 10
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	Pág. 11
7. RESULTADOS.....	Pág. 12
8. DISCUSIÓN.....	Pág. 24
9. CONCLUSIONES.....	Pág. 29
10. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 30
11. ANEXOS.....	Pág. 34

ABREVIATURAS

ARM: asistencia respiratoria mecánica

ATB: antibióticos

CI: candidiasis invasiva

CVC: catéter venoso central

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

HC: historias clínicas

IC: insuficiencia cardíaca

IDSA: Infectious Disease Society of América. Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América

IRA: insuficiencia renal aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

UCIM: unidad de cuidados intermedios

UTI: unidad de terapia intensiva

INTRODUCCIÓN

Las infecciones invasivas debidas a especies de *Cándida* son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el entorno sanitario ¹. La candidiasis invasiva (CI) es la enfermedad fúngica invasora más frecuente en todas las latitudes ².

La mayoría de las especies de *Cándida* colonizan las superficies corporales, sobre todo mucosas, desde los primeros días de vida ². Existen al menos 15 especies distintas que causan enfermedades humanas, pero más del 90% de las enfermedades invasivas son causadas por las 5 especies más comunes: *Cándida albicans*, *Cándida glabrata*, *Cándida tropicalis*, *Cándida parapsilosis* y *Cándida krusei* ¹; la mayoría de ellas (40-75%) son producidas por *C. albicans* ². Otras especies como *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. rugosa* y, en los últimos años, *C. auris*, causan infecciones menos frecuentes y plantean problemas diagnósticos y terapéuticos ².

La CI comprende tanto la CANDIDEMIA como la CANDIDIASIS TISULAR PROFUNDA. La candidemia se considera el tipo más común de enfermedad y representa la mayoría de los casos incluidos en ensayos clínicos ³. Se define por el aislamiento de especies de *Cándida* a partir de al menos un hemocultivo, y es inequívoca ⁴.

La candidiasis de tejidos profundos surge de la diseminación hematógena hacia otros órganos como pulmón, hígado, huesos, músculos, articulaciones, ojos o sistema nervioso central (SNC)³. El episodio de candidemia que lleva a dicha diseminación a menudo no se diagnostica ⁴. La candidiasis de tejidos profundos también puede surgir de la inoculación directa de especies de *Cándida* en un sitio normalmente estéril, dando como resultado, por ejemplo, candidiasis renal ascendente y abscesos o peritonitis por *Cándida* después de una cirugía abdominal ³. Datos publicados sugieren que la candidiasis abdominal puede ser más común de lo que se reconoce ³. En pacientes con catéteres intravasculares, la piel conduce a colonización del catéter y formación de biopelículas, de las cuales los hongos se liberan provocando candidemia ³.

Las infecciones profundas, a su vez, pueden permanecer localizadas o dar lugar a candidemia secundaria ³. Por lo tanto, se pueden considerar tres entidades posibles en el análisis de las infecciones invasivas por *Cándida*: candidemia en ausencia de candidiasis profunda, candidemia asociada a candidiasis profunda y candidiasis profunda no asociada a candidemia ⁴.

Además, *Cándida* genera frecuentemente infecciones cutáneo-mucosas superficiales, orofaríngeas, esofágicas y vaginales, las cuales, si bien pueden constituir en algunos casos el origen de una infección sistémica, quedan excluidas del concepto de CI. Por tal motivo, estas infecciones por *Cándida* no se incluyen en este estudio.

La incidencia de CI se incrementó a partir de la década de 1980, coincidiendo con importantes avances en el tratamiento de neoplasias y trasplante de órganos ², que si bien mejoran la supervivencia de estos pacientes, aumentan la susceptibilidad a presentar infecciones fúngicas invasivas, por exposición a un mayor número de procedimientos invasivos, inmunosupresión, uso de antibióticos de amplio espectro, colocación de catéteres/sondas, etc. Las mejoras en las técnicas diagnósticas y terapéuticas desarrolladas en los últimos años, no han logrado descender de manera significativa la elevada mortalidad de esta entidad ².

Según estimaciones, la CI afecta a más de 250.000 personas en el mundo cada año y causa más de 50.000 muertes ³. La incidencia de candidemia oscila entre 2-14 casos/100.000 personas ³. En muchos hospitales, *Cándida* es el cuarto patógeno aislado en hemocultivos en cuidados

críticos y la séptima a décima infección del torrente sanguíneo más común ²⁻³. La mortalidad puede llegar a superar el 40% en pacientes con CI, incluso con tratamiento ³.

Respecto a los factores de riesgo clásicamente asociados a CI, se describen: presencia de enfermedad crítica/internación prolongada en cuidados críticos; inmunosupresión; cirugía mayor, con más riesgo en pacientes con cirugías abdominales reiteradas; pancreatitis aguda necrotizante; enfermedades oncohematológicas; tumores o trasplante de órgano sólido; antibioticoterapia de amplio espectro; nutrición parenteral; catéteres vasculares centrales; hemodiálisis; corticoterapia prolongada; quimioterapia; colonización por *Cándida*, particularmente si es multifocal ³.

La epidemiología de la CI ha sido descrita en EE UU, Europa, Asia y Latinoamérica ⁵. El primer gran estudio epidemiológico de América Latina, que abarcó 20 centros de 7 países, describió la incidencia de candidemia en 1,18/1.000 ingresos ⁹, mayor a la comunicada por investigaciones norteamericanas y europeas ⁸. Además, determinó que *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* representan más del 80% de los episodios de candidemia con baja tasa de resistencia antifúngica, y que el aislamiento de *C. glabrata* es menor que en el hemisferio norte ⁹.

En Argentina, como las enfermedades fúngicas no son notificables, no se dispone de datos exactos acerca de la cantidad de casos que ocurren al año. El grupo de Riera y col.¹⁰ han reunido datos epidemiológicos sobre la incidencia de enfermedades fúngicas en Argentina y revelaron, en el año 2018, que el pronóstico de candidemia es grave y la mortalidad asociada a CI es aproximadamente de 50% ^{5,10}. Respecto a las especies aisladas en candidemia, *C. albicans* fue la más común (52,2%), seguida de *C. parapsilosis* (30,4%) y *C. tropicalis* (10,9%).

El diagnóstico de CI es una tarea compleja, ya que ningún signo o síntoma es específico de candidemia o candidiasis profunda. Se suele sospechar en pacientes con factores de riesgo y que tienen fiebre inexplicable que no responde al tratamiento antibacteriano ¹².

Actualmente, el cultivo es el método diagnóstico más utilizado en nuestro medio, permite realizar pruebas de susceptibilidad a antimicóticos y sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de CI ¹². Sin embargo, *Cándida* se recupera en menos del 70% de los hemocultivos de pacientes con CI ²⁻³, y el tiempo de recuperación oscila entre 2 y 3 días ¹³. A su vez, el cultivo de tejidos puede tener falsos negativos hasta en un 50%, por lo que la sospecha con base en factores de riesgo es crucial ¹³. Los hemocultivos positivos deben impulsar inicio inmediato de tratamiento y búsqueda de focos metastásicos, incluyendo la exploración ocular, ya que se estima que un 15% de pacientes tiene alguna manifestación ocular ¹².

Debido a las dificultades diagnósticas y las implicancias clínicas del retraso del tratamiento, se han desarrollado reglas de predicción clínica para ayudar a determinar en qué pacientes de alto riesgo puede ser beneficioso el tratamiento antimicótico ¹¹. En 2006, un grupo español identificó cuatro predictores de infección invasiva por *Cándida*. Sobre esa base se construyó la "Puntuación de *Cándida*" o "*Cándida* Score" ¹⁵⁻¹⁶, que resulta útil para estratificar el riesgo de infección y diferenciar pacientes que se beneficiarían con tratamiento antimicótico temprano, de aquellos en quienes la CI es improbable, con una sensibilidad estimada del 81% ¹³⁻¹⁵⁻¹⁸.

En el algoritmo de decisiones en pacientes con CI, específicamente con candidemia, se debe tener en cuenta no solo el antifúngico a usar sino también otras medidas que influyen en el pronóstico, como la precocidad de inicio del tratamiento, que puede descender la mortalidad a 10-15%. Otro factor relevante es la retirada del catéter venoso central, que puede representar un reservorio que prolongue la candidemia y los focos metastásicos de infección ²¹.

A la hora de iniciar un tratamiento empírico, resulta frecuente encontrarnos con la duda respecto al fármaco a utilizar, lo cual constituye una de las motivaciones de este trabajo. Las guías clínicas de sociedades internacionales (IDSA, ESCMID y SEIMC) ²¹ recomiendan fluconazol en pacientes estables con candidemia y sin consumo previo de azoles; y en pacientes graves/inestables, neutropénicos o con consumo previo de azoles, equinocandinas o anfotericina B, por al menos 2 semanas desde el primer hemocultivo negativo, en pacientes sin complicaciones metastásicas ²¹. Para candidiasis de tejidos profundos se recomienda anfotericina B, más 5-flucitosina en formas graves, y posibilidad de cambiar a fluconazol tras negatividad de cultivos y estabilidad clínica ²¹. La duración es prolongada, puede llegar a meses en casos de osteomielitis y candidiasis crónica diseminada ²¹.

Teniendo en cuenta lo expuesto respecto a la elevada frecuencia de infecciones invasivas por *Cándida* y las severas consecuencias en la morbimortalidad de pacientes internados, nos propusimos conocer la epidemiología de las mismas en el Hospital Provincial del Centenario de Rosario en un periodo de 6 años, establecer las especies involucradas, sensibilidad antifúngica, factores clásicamente descritos como de riesgo presentes en los pacientes, evolución de los mismos y tratamientos realizados. Consideramos que esta información resulta relevante para establecer las medidas adecuadas en el manejo de estas infecciones en nuestro medio, en especial a la hora de considerar profilaxis y la terapia antifúngica empírica.

OBJETIVOS

PRIMARIO

- ✘ Describir los casos de candidiasis invasiva en un hospital de tercer nivel durante un periodo de 6 años, evaluando las características clínicas de los pacientes afectados, la presencia de factores de riesgo clásicos asociados al desarrollo de la infección, la evolución y los tratamientos instaurados, según la distribución de especies de *Cándida* aisladas y su perfil de sensibilidad a antimicóticos.

SECUNDARIOS

- ✘ Establecer las características demográficas y las principales comorbilidades de los pacientes que presentaron infecciones invasivas por *Cándida*.
- ✘ Describir la proporción de factores clásicamente descriptos como de riesgo para presentar CI, que están presentes en los pacientes que desarrollaron esta infección.
- ✘ Describir las diferentes especies de *Cándida* aisladas en nuestro medio y su perfil de sensibilidad a antimicóticos.
- ✘ Establecer el puntaje de “Cándida Score” de los pacientes con episodios de CI, previo al inicio del tratamiento antimicótico.
- ✘ Describir los tratamientos (empíricos o dirigidos) realizados en cada caso.
- ✘ Evaluar la evolución de los pacientes y analizar los factores asociados al pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO:

Se trata de un trabajo de tipo descriptivo y analítico, observacional y retrospectivo, realizado en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.

POBLACIÓN:

Se revisaron historias clínicas de pacientes mayores a 18 años, con diagnóstico de candidemia y/o candidiasis de tejidos profundos, internados en sala general y/o sala de cuidados críticos del Hospital Provincial del Centenario, durante un periodo de 6 años desde el 01/11/2016 al 01/11/2022.

Criterios de inclusión: - Historias clínicas de pacientes con infección invasiva por *Cándida* documentada por aislamiento en cultivo de sangre o tejidos de sitios normalmente estériles.

Criterios de exclusión: - Historias clínicas de pacientes que presentan cultivos de líquidos o tejidos positivos para *Cándida* (no hemocultivos) sin signos clínicos de infección o cuando se haya interpretado el aislamiento como colonización por presencia del hongo en sitios considerados no estériles según datos de la historia clínica.

- Aislamientos de *Cándida* en cultivos de secreciones respiratorias (lavado bronquioalveolar) y orina, por no poder descartar que se traten de colonizaciones/contaminaciones con microbiota habitual.

- Historias clínicas con datos insuficientes.

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Los datos se obtuvieron de la base de datos y registros del Servicio de Micología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR, de la base de datos del Servicio de Terapia Intensiva y de las epicrisis del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Posteriormente se realizó la revisión y análisis de las historias clínicas con la colaboración de las áreas de Estadística y Archivo del Hospital Provincial del Centenario. Los datos de laboratorio se obtuvieron del sistema informatizado Infinity™ de análisis clínicos del Hospital Provincial del Centenario.

Tras la aplicación de los criterios de selección de muestra, se incluyeron 67 casos de CI.

Consideraciones éticas: La confidencialidad de los datos de los pacientes fue salvaguardada en todo momento. En ningún caso tuvo acceso a los datos personal no autorizado para tal fin, y no se reveló información que sea susceptible de permitir la identificación de los pacientes. Previo a su realización, se obtuvo la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación del Hospital Provincial del Centenario.

DEFINICIONES Y VARIABLES

ANTIBIOTICOTERAPIA DE AMPLIO ESPECTRO: tratamiento antibiótico que actúa sobre un amplio grupo de bacterias de especies diferentes, abarcando bacterias Gram positivas y Gram negativas, que habitualmente presentan algún mecanismo de resistencia a antibióticos.

CANDIDEMIA: aislamiento de especies de *Cándida* a partir de al menos un hemocultivo. En nuestro medio, la identificación de género y especies de *Cándida* de muestras clínicas de pacientes se realiza a través de técnicas fenotípicas como el CHROMagar, Agar leche, API 20 C Aux, ID 32 C y, más recientemente, utilización del sistema VITEK. Cuando una especie de *Cándida* escapa a la identificación fenotípica a través de estos métodos, se utilizan técnicas como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o MALDI-TOF (biología molecular) disponibles en laboratorio del CEMAR (Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario) y del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas "Dr. C. Malbrán".

CANDIDIASIS PROFUNDA: infección primaria o secundaria a diseminación hematógena de uno o más órganos, demostrable por cultivo de las muestras de líquidos o tejidos considerados estériles. Para la identificación de género y especies de *Cándida* en las muestras clínicas, se utilizan los mismos métodos que los descriptos para hemocultivos.

CÁNDIDA SCORE: sistema de puntuación que permite identificar pacientes con sospecha de candidemia, que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico temprano. El Cándida score se basa en el valor predictivo de diferentes factores de riesgo previamente demostrados. La puntuación asignada para cada factor de riesgo es: nutrición parenteral (1), cirugía mayor previa (1), colonización multifocal por *Cándida* (1) y sepsis grave (2). Un puntaje superior a 2,5 puede seleccionar pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico temprano ^{15 16 18 38}. Anexo 1

CIRUGÍA MAYOR: procedimiento quirúrgico complejo, realizado en el quirófano, que conlleva la incisión, manipulación o sutura de un tejido, y que generalmente requiere anestesia general o anestesia raquídea.

COLONIZACIÓN MULTIFOCAL POR *Cándida*: definida como 2 o más sitios de colonización por *Cándida*, por cepas iguales o diferentes.

SCORE DE CHARLSON: Incluye las comorbilidades según lo registrado en la historia clínica por el médico tratante ⁴². Anexo 2.

DIABETES MELLITUS: según los datos de la historia clínica del paciente.

DIÁLISIS: según los datos de la historia clínica del paciente.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR: según los datos de la historia clínica del paciente.

ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO: según los datos de la historia clínica del paciente.

ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS: según los datos de la historia clínica del paciente.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC): según los datos de la historia clínica del paciente.

HEPATOPATÍA LEVE: cirrosis sin hipertensión portal o hepatopatía crónica.

HEPATOPATÍA MODERADA: cirrosis con hipertensión portal sin hemorragia digestiva.

HEPATOPATÍA SEVERA: cirrosis con hemorragia digestiva de etiología variceal.

INFECCIÓN EXTRAHOSPITALARIA: aislamiento de *Cándida* en cultivos tomados dentro de las primeras 48hs de internación, en pacientes que no habían permanecido internados ni vinculados al sistema de salud de forma frecuente en el último mes (excluye pacientes que concurren a diálisis u hospital de día periódicamente).

INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA/ASOCIADA AL CUIDADO DE LA SALUD: aislamiento de *Cándida* en cultivos tomados luego de 48hs de internación, o en pacientes que cursaron internación durante el mes previo al diagnóstico o bien en pacientes que concurren a diálisis u hospital de día en forma periódica.

INFECCION CONCOMITANTE POR BACTERIAS: infecciones confirmadas a través de aislamientos microbiológicos, en el mismo o diferente sitio de infección al del aislamiento de *Cándida*, durante las 24hs previas o posteriores al diagnóstico de CI.

INSUFICIENCIA CARDÍACA: según los datos de la historia clínica del paciente.

INSUFICIENCIA/LESIÓN RENAL AGUDA (IRA): definido (según KDIGO 2012) como aumento de la concentración de creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5$ μ mol/l) durante 48 h o aumento de $\geq 1,5$ veces en los últimos 7 días, o diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 hs.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC): según los datos de la historia clínica del paciente.

METÁSTASIS: según los datos de la historia clínica del paciente.

NEOPLASIA DE ÓRGANO SÓLIDO: según los datos de la historia clínica del paciente.

NEUTROPENIA: reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos por debajo de 1.500/mcL. La gravedad de la neutropenia se relaciona con el riesgo relativo de infección y se clasifica de la siguiente manera: Leve: 1000 a 1500/mcL (1 a $1,5 \times 10^9/L$); Moderado: 500 a 1000/mcL ($0,5$ a $1 \times 10^9/L$); Grave: $< 500/mcL$ ($< 0,5 \times 10^9/L$).

NUTRICIÓN PARENTERAL: infusión de una forma especializada de alimentos mediante una vena (vía intravenosa), con el objetivo de cubrir los requerimientos metabólicos del paciente y corregir o prevenir la desnutrición, debido a la imposibilidad de absorber o tolerar los alimentos ingeridos por vía oral o enteral.

SHOCK SÉPTICO: según la nueva definición que se encuentra en el consenso SEPSIS III, se define como sepsis más vasopresores para mantener una presión arterial media mayor de 65 mmHg y lactato mayor a 2 mg/dl a pesar de adecuado reemplazo de volumen.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida secundaria a infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV).

TERAPIA DIRIGIDA: tratamiento que se inicia o se mantiene luego de recibir los resultados de identificación de género, especie y de susceptibilidad a antimicóticos.

TERAPIA EMPÍRICA: tratamiento administrado dentro de las primeras 24hs después de la recolección de cultivos y antes de conocer el aislamiento.

TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO: según los datos de la historia clínica del paciente.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: según datos de la historia clínica.

TRATAMIENTO COMPLETO: en candidemia, tratamiento con una duración de 2 semanas después de la eliminación documentada de las especies de *Cándida* del torrente sanguíneo y la resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia. En candidiasis de tejidos profundos, el tratamiento completo y la duración de la terapia se determina por la adecuación del control de la fuente y la respuesta clínica ¹.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se ordenaron y analizaron utilizando el programa SPSS.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio.

Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartilo (RIC), informando percentilo 25% y percentilo 75%, así como mínimo y máximo.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y porcentajes.

Las variables categóricas se comparan a través del Test de Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resulta aplicable.

Las variables continuas se comparan por medio del Test-t Student's o a través de Test No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis según corresponda) según la distribución normal o anormal respectivamente.

El valor de significación estadística se establece para un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características demográficas:

Se incluyeron 67 pacientes que presentaron durante la internación infecciones invasivas por *Cándida*: 66 pacientes presentaron 1 episodio de CI y 1 paciente presentó 2 episodios de candidemia en la misma internación, con intervalo de 68 días entre ellos y diferente especie de *Cándida* aislada en cada evento.

El 52,2% (N: 35) fueron de sexo masculino y el 47,8% (N: 32) de sexo femenino. La mediana de edad fue de 54 años (RIC 41-60) con un mínimo de 19 años y un máximo de 80 años.

Del total de episodios de CI, el 70,1% (N: 47) fueron candidemias y el 23,9% (N: 16) fueron candidiasis de tejidos profundos. En el 6% (N: 4) de los casos se constataron ambos sitios de infección (sangre y tejidos profundos). **(Gráfico 1)**

En total, detectamos 51 casos de candidemias y 20 casos de candidiasis de tejidos profundos. De los 20 casos, 11 fueron aislamientos en líquido o tejido abdominal, 3 en líquido pleural, 2 en hueso, 1 en secreción mediastinal, 1 en líquido cefalorraquídeo (LCR) y 1 en absceso de partes blandas. **(Gráfico 2)**

Gráfico 1:

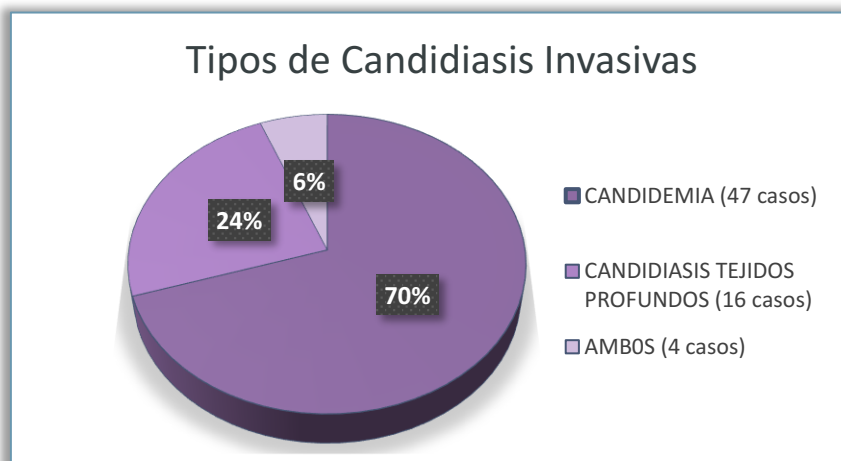
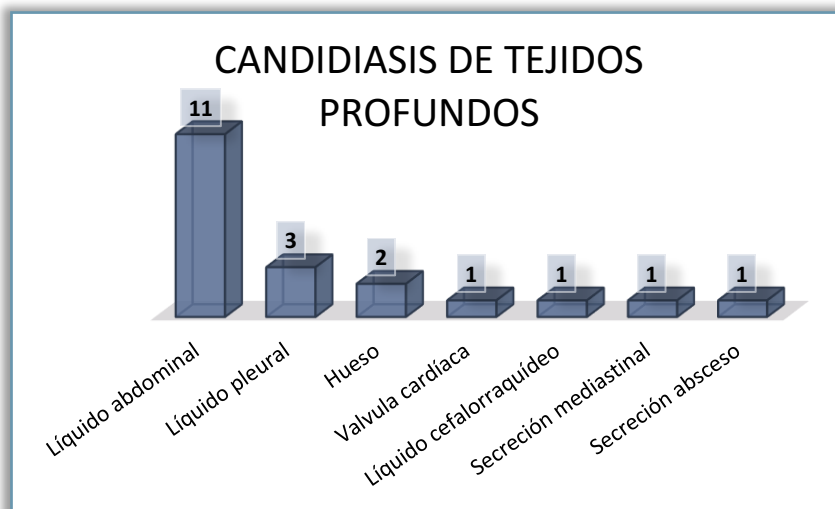


Gráfico 2:



Características de la internación:

Los pacientes que presentaron episodios de CI tuvieron una mediana de internación de 42 días (RIC 23-60), con un mínimo de 9 días y un máximo de 276 días.

Detectamos que en 59 casos (88,1%) el desarrollo de la infección fue intrahospitalaria/asociada a cuidados de la salud y en 8 casos (11,9%) extrahospitalaria.

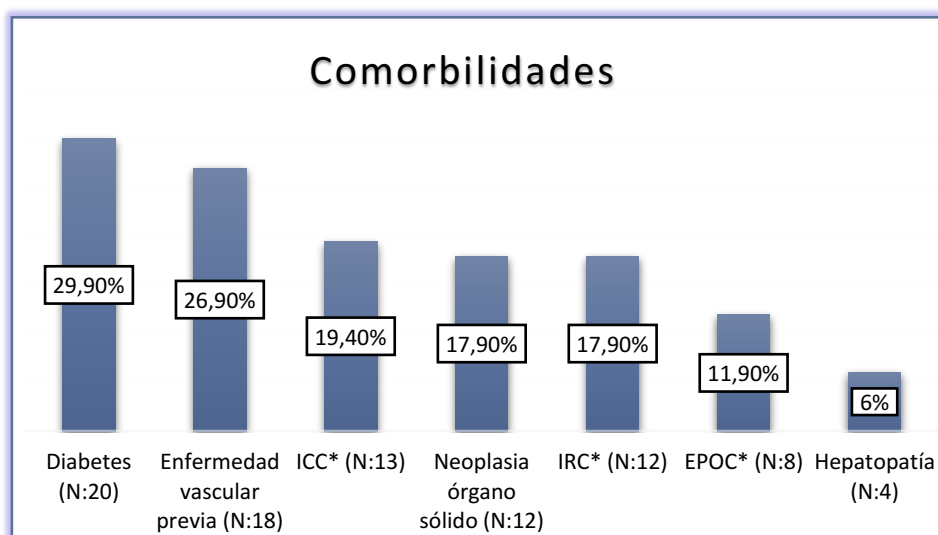
- Análisis de los casos de CI extrahospitalaria: de los 8 casos, 6 habían cursado internación el año previo al diagnóstico de CI (con alta hospitalaria al menos 2 meses antes de la internación actual). Los 2 casos restantes presentaron candidiasis de tejidos profundos, uno de ellos con aislamiento de *Cándida* en absceso renal y el otro en absceso perineal. En ambos casos se detectaron como factores de riesgo diabetes mal controlada y colonización por *Cándida* en orina.
- Análisis de los casos de CI intrahospitalaria/asociados al cuidado de la salud: en los 59 casos, la mediana de internación al momento del diagnóstico fue de 15 días (RIC 10-39), con un mínimo de 4 y un máximo de 190 días. El 59,3% (N: 35/59) fueron CI desarrolladas en cuidados críticos (UTI/UCIM), con una mediana de días de internación al momento del diagnóstico de 12 días (RIC 7-32), con un mínimo de 3 y un máximo de 117 días.

Comorbilidades y factores clásicamente descriptos como de riesgo de CI:

Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes en un 29,9% de los casos (N: 20), enfermedad vascular previa (ACV-IAM- arteriopatía periférica) en un 26,9% (N: 18), insuficiencia cardíaca en un 19,4% (N: 13) y neoplasia de órgano sólido e insuficiencia renal crónica, ambas en un 17,9% de los casos (N: 12). En 2 casos se constató enfermedad oncohematológica y en ningún caso se detectó infección por HIV. **(Gráfico 3)**

El Score de CHARLSON fue mayor o igual a 2 en 43 casos (64,2%).

Gráfico 3:



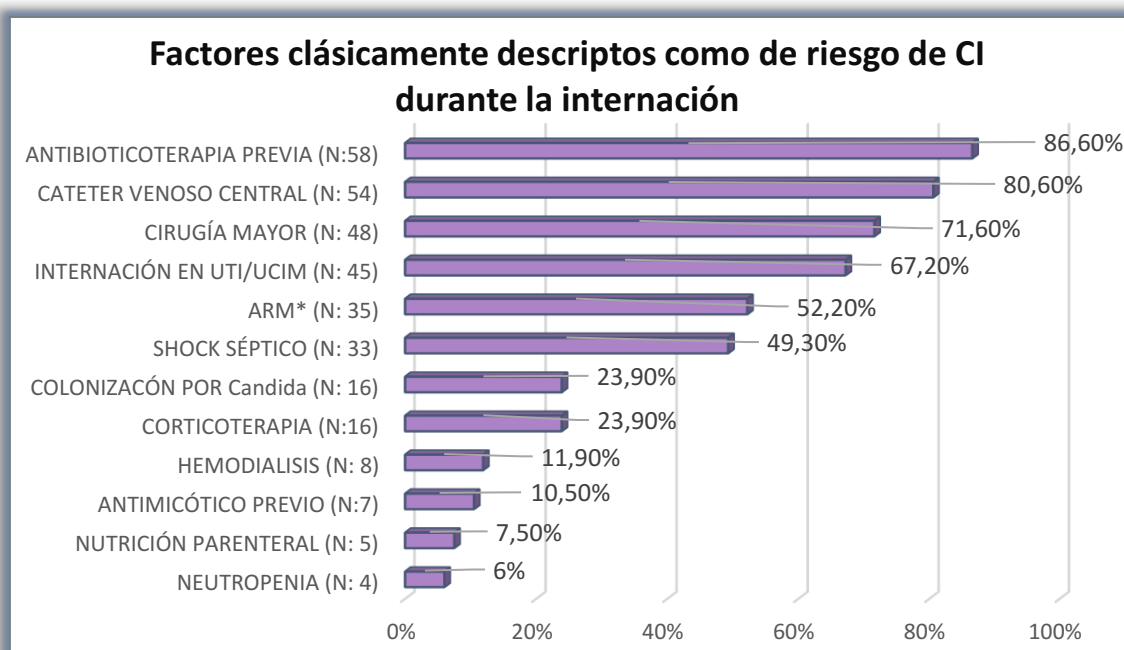
* ICC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Como otros antecedentes, el 67,2% de los casos (N: 45) cursó internación en esta misma institución durante el año previo al episodio de CI; y el 73,1% (N: 49) de los casos presentaron internación en cuidados críticos (UTI/UCIM) previo al episodio de CI.

Respecto a los factores clásicamente descritos como de riesgo para CI durante la internación, detectamos que el más frecuente fue la utilización de antibioticoterapia dentro del mes previo en un 86,60% de los casos (N:58), seguido por la utilización de catéter venoso central en un 80,60% (N: 54), realización de cirugía mayor en el 71,60% (N: 48), internación mayor a 4 días en UTI/UCIM en un 67,20% (N: 45), requerimiento de ARM en el 52,20% (N: 35) y shock séptico previo o durante 48hs posteriores al diagnóstico, en el 49,30% (N: 33). En menor frecuencia detectamos otros factores clásicamente asociados a desarrollo de CI, detallados en el gráfico. (Gráfico 4).

De los casos en que se constató la utilización previa de antimicóticos, en 5 casos se había utilizado fluconazol, en 1 caso voriconazol y en 1 caso anfotericina.

Gráfico 4:



* ARM: asistencia respiratoria mecánica.

- ✓ Todos los pacientes presentaron al menos 1 factor clásicamente descrito como de riesgo de candidiasis invasiva. 35 de 67 pacientes (52,2%) presentaron entre 1 y 5 factores, y 32 pacientes (47,8%) presentaron más de 6 factores.
- ✓ La mediana fue de 5 (RIC 3-6), con un mínimo de 1 de estas condiciones presentes, y un máximo de 9 en un mismo paciente.

Cándida Score:

El "Puntaje de Cándida" no figura en la mayoría de las historias clínicas de los pacientes incluidos, por lo que se realizó el cálculo retrospectivo con los datos presentes en las HC en los casos en los que contábamos con todos los datos necesarios.

La colonización por *Cándida* no fue estudiada de forma dirigida en ningún caso. Sin embargo, la misma se pudo comprobar en 16 pacientes, debido a aislamiento de *Cándida* en cultivos de muestras no estériles, previo al episodio de CI: se encontraron 9 casos con desarrollo de *Cándida* en cultivos de orina, 2 casos en muestras de aparato digestivo, 2 casos en cultivos de catéteres venosos (sin hemocultivos acompañantes) y 3 casos en secreciones de aparato respiratorio.

En estos 16 casos se realizó el cálculo del Cándida Score para el momento del diagnóstico de CI, que resultó mayor o igual a 3 en 12 de los 16 casos (75%). La mediana fue de 4 puntos (RIC 2,25-4), con un mínimo de 1 punto y máximo de 5 puntos.

Valores de laboratorio en CI (Tabla 1):

Tabla 1:

Valor de laboratorio al momento del diagnóstico	MEDIANA
❖ LEUCOCITOS se recabó el dato en 66/67 pacientes	11770 céls/mm (RIC 6590-18745 céls/mm)
❖ PCR (proteína C reactiva) en 50/67 pacientes	105,5 mg/L (RIC 65,5-200,5 mg/L)
❖ VES (velocidad de eritrosedimentación) en 48/67 pacientes	63,5 mm/1° hora (RIC 35-89,25 mm/1° hora)
❖ PROCALCITONINA en 11/67 pacientes → Pacientes con infección concomitante por bacterias (N: 6/11 pacientes) → Pacientes sin infección por bacterias (N: 5/11 pacientes)	0,66 ng/ml (RIC 0,38-1,34 ng/ml) → 1,11 ng/ml (RIC 0,37-5,45) → 0,46 ng/ml (RIC 0,37-2,08)

Evaluación de complicaciones en episodios de candidemia:

Se evaluó la presencia de endocarditis con ecocardiograma en 30 de los 51 casos (58,9%) y detectamos 1 caso de endocarditis asociada.

Se evaluó la afectación ocular en 23 casos (45,1%), sin evidencia de pacientes con compromiso ocular en candidemia.

Se realizaron hemocultivos de control en 43 casos (84,3%), de los cuales 9 resultaron positivos, constatándose candidemia persistente.

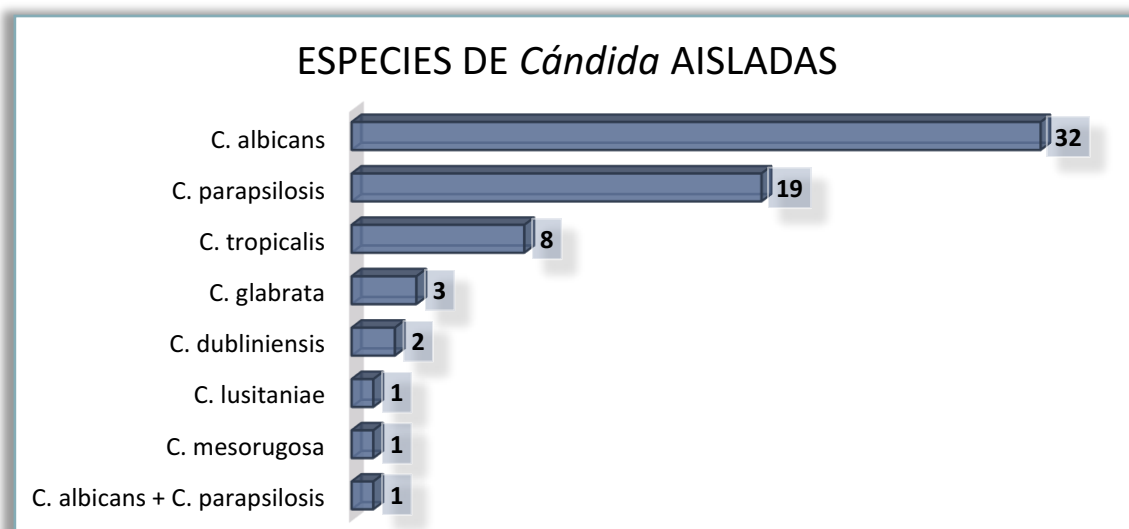
De los 51 pacientes con candidemia, 40 tenían colocado catéter venoso central al momento del diagnóstico, el cual se retiró en 38 casos. En 9 pacientes (17,6%) se constató candidemia asociada a catéter, por aislamiento de la misma especie de *Cándida* en cultivo de punta de catéter.

En candidiasis de tejidos profundos, se realizaron hemocultivos para estudio de candidemia en 15 de los 20 casos, y no se realizaron en 5 casos.

Características de los aislamientos:

Se encontraron 7 especies diferentes de *Cándida* en los cultivos. *Cándida albicans* se aisló en el 47,8% de los casos (N: 32); *Cándida parapsilosis* en el 28,4% (N: 19); *Cándida tropicalis* en el 11,9% (N: 8); *Cándida glabrata* en el 4,5% (N: 3); y *Cándida dubliniensis* en el 3% (N: 2). Se encontró además 1 caso de *Cándida lusitaniae*, 1 caso de *Cándida mesorugosa* y 1 caso con aislamiento de 2 especies en un mismo cultivo (*C. albicans* + *C. parapsilosis*). **(Gráfico 5)**

Gráfico 5:



En los episodios de candidemia, la principal especie aislada fue *C. albicans* en 20 casos, seguido de *C. parapsilosis* en 19 casos, *C. tropicalis* en 5 casos, *C. glabrata* en 3 casos, *C. dubliniensis* en 2 casos y *C. lusitaniae* en 1 caso.

De los 9 casos de candidemia asociada a catéter venoso central, detectamos 5 casos con aislamiento de *C. parapsilosis* y 4 casos con *C. albicans*.

Por su parte, en candidiasis de tejidos profundos, la principal especie aislada también fue *C. albicans* en 13 casos, seguido de *C. tropicalis* en 3 casos, 1 caso de *C. parapsilosis*, 1 caso de *C. dubliniensis* y 1 caso de *C. mesorugosa*.

El aislamiento de 2 especies diferentes (*C. albicans* + *C. parapsilosis*) se encontró en hemocultivos + cultivo de secreción mediastinal de un paciente con cuadro de mediastinitis.

Respecto a la infección concomitante por bacterias, la misma se encontró en el 35,8% de los casos (N: 24/67). El 23,9% (N: 16) del total de casos de CI presentaron aislamiento de bacterias en el mismo sitio de infección por *Cándida* y el 11,9% (N: 8) en una localización diferente.

Sensibilidad a antimicóticos:

El estudio de sensibilidades a antimicóticos se realizó en 47 de los 67 casos (70,1% del total). En estos 47 casos, se testearon los diferentes antimicóticos en distinta proporción. En el resto de los aislamientos no se realizaron pruebas de sensibilidad a antimicóticos. **(Ver TABLA 2)**

TABLA 2: Testeo de sensibilidad a los diferentes antimicóticos:

Antimicóticos	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
FLUCONAZOL (N:47)	45	-	2 (<i>C. glabrata</i> y <i>C. dubliniensis</i>)
VORICONAZOL (N: 27)	27	-	-
ITRACONAZOL (N: 7)	6	1 (<i>C. glabrata</i>)	-
ANFOTERICINA (N: 47)	47	-	-
MICAFUNGINA (N: 25)	25	-	-
CASPOFUNGINA (N: 37)	36	1 (<i>C. glabrata</i>)	-

Dichas características de sensibilidad a antimicóticos pueden ser descriptas desde cada especie de *Cándida* aislada, de la siguiente manera:

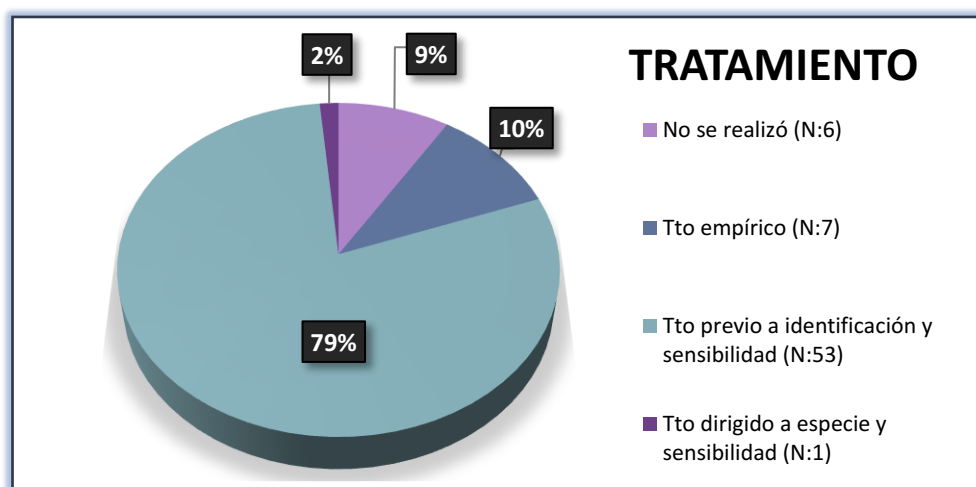
- ❖ *C. albicans*: 23/32 casos testeados, todos sensibles a fluconazol y anfotericina.
- ❖ *C. parapsilosis*: 16/19 casos testeados, todos sensibles a fluconazol y anfotericina.
- ❖ *C. tropicalis*: 4/8 casos testeados, todos sensibles a fluconazol y anfotericina.
- ❖ *C. glabrata*: 2/3 casos testeados, 1 sensible a fluconazol, a anfotericina y caspofungina, e intermedio a itraconazol. 1 resistente a fluconazol e intermedio a caspofungina, sensible a anfotericina.
- ❖ *C. dubliniensis*: 2 casos, 1 sensible y 1 resistente a fluconazol. Los 2 sensibles a anfotericina.

Detectamos resistencia a fluconazol en 2 de los aislamientos a los cuales se le realizaron pruebas de sensibilidad a antimicóticos, correspondientes a *C. glabrata* y *C. dubliniensis*. No se detectó resistencia a anfotericina ni a equinocandinas en los aislamientos testeados.

Características de los tratamientos:

De los 67 casos, en 7 de ellos (10,4%) se instauró tratamiento empírico habiéndose confirmado posteriormente el cuadro de CI. En 53 de los 67 casos (79,1%) el tratamiento se inició al momento de detección de levaduras en cultivos (previo a identificación y sensibilidad antimicótica); y en 1 caso se inició el tratamiento en forma dirigida luego de la identificación de la especie y sensibilidad del aislamiento. En 6 casos (8,95%) no se realizó tratamiento antimicótico debido a haberse detectado el aislamiento posterior al alta del paciente en 4 casos, y posterior al fallecimiento en 2 casos. **(Gráfico 6)**

Gráfico 6:



La mediana del tiempo entre la toma de muestra del cultivo y el inicio del tratamiento antimicótico fue de 3 días (RIC 2-4,25), con un mínimo de 1 día y un máximo de 10 días.

El antimicótico utilizado inicialmente para el tratamiento fue fluconazol en 50 casos y anfotericina en 11 casos. En 9 casos se realizó posteriormente un cambio de antimicótico: en 4 casos se cambió de anfotericina a fluconazol ajustado a la sensibilidad de la especie aislada, y en 5 casos se cambió de fluconazol a anfotericina debido a falta de respuesta clínica (2 casos), sensibilidad antimicótica del aislamiento (2 casos) y a candidemia persistente (1 caso).

De los 61 casos en que se realizó tratamiento, en 20 (32,8%) no se completó el tratamiento antimicótico debido a: fallecimiento intra-tratamiento en 14 casos, alta voluntaria o fuga en 2 casos, diagnóstico posterior al alta del paciente en 2 casos y causa desconocida en 2 casos.

Evolución:

Detectamos que fallecieron 5 de los 7 pacientes en los que se inició tratamiento empírico (71,4%) y 17 de los 54 pacientes en que el tratamiento se inició luego de detectarse crecimiento de levaduras en cultivos (31,4%).

La mortalidad general encontrada dentro de los 30 días posteriores al episodio de CI fue del 37,5% (N: 24/64). Se excluyeron los 3 casos en los cuales la evolución fue desconocida, ya sea por alta voluntaria o derivación a otra institución.

Respecto a la mortalidad en episodios de candidemia, la misma fue de 39,6% (19/48 casos totales de candidemia); y la mortalidad en candidiasis de tejidos profundos fue de 40% (8/20 pacientes).

En la tabla 2 mostramos la mortalidad según la especie de *Cándida* aislada en los cultivos. **(Ver TABLA 3).**

TABLA 3: Mortalidad según especie de *Cándida* aislada

ESPECIE	CASOS	FALLECIDOS
<i>C. albicans</i>	31	12
<i>C. parapsilosis</i>	17	5
<i>C. tropicalis</i>	8	3
<i>C. glabrata</i>	3	0
<i>C. dubliniensis</i>	2	2
<i>C. mesorugosa</i>	1	0
<i>C. lusitniae</i>	1	1
<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>	1	1

Distribución de casos por año:

La cantidad de casos de CI en general y candidemia presentaron variación durante los 6 años que se incluyeron en este trabajo, con un aumento de casos durante el último año analizado. La mortalidad también varió según el año analizado. **(Ver Gráficos 7 y 8)**

Gráfico 7:

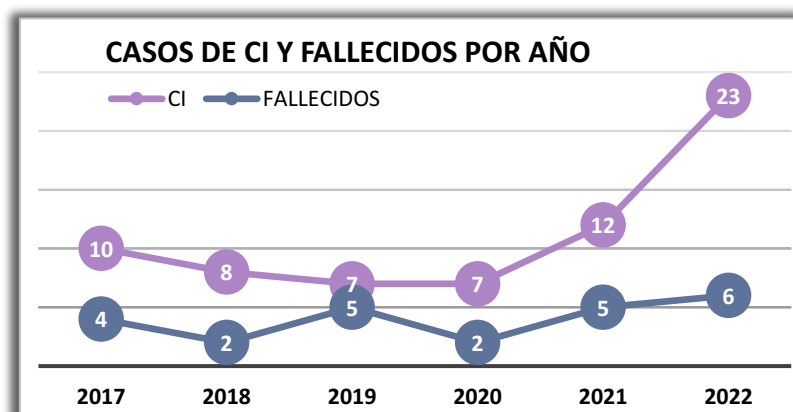
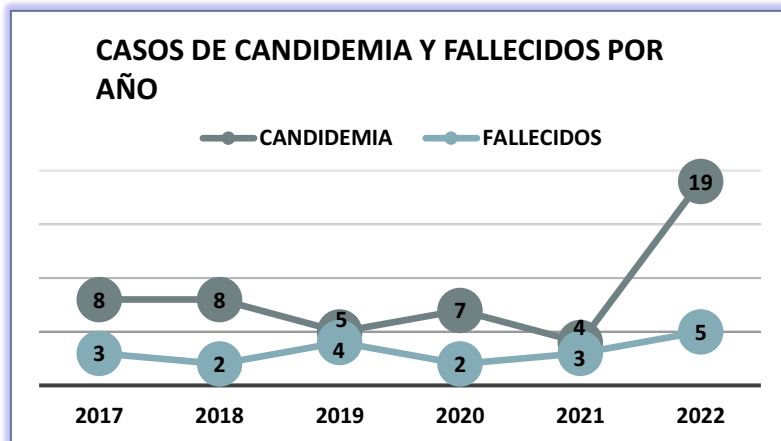


Gráfico 8:



La distribución de las especies de *Cándida* encontradas durante el último año del estudio, en el cual se constató un aumento de casos, fue la siguiente: *C. albicans* 39,1% (N: 9), *C. parapsilosis* 34,8% (N: 8), *C. tropicalis* 13% (N: 3), *C. glabrata* 8,7% (N: 2), *C. mesorugosa* 4,3% (N: 1).

De los 8 episodios de candidemia encontrados durante el año 2018, 5 de ellos presentaron como antecedente de relevancia cirugía cardíaca con circulación extracorpórea durante el mes previo, con aislamiento de *C. parapsilosis* en todos ellos, y fallecimiento de 1 de estos 5 casos.

ANÁLISIS INFERENCIAL

✂ CANDIDIASIS INVASIVA:

Relación entre características clínicas de los pacientes y mortalidad:

No se encontraron diferencias significativas en mortalidad en relación a edad y sexo:

- Se encontró la misma mortalidad entre hombres y mujeres, que resultó del 37,5% para ambos grupos (N: 12/32). $p=1$
- La mediana de edad de los pacientes que fallecieron fue de 52,5 años (RIC 31,5-62,25) y la de los pacientes que vivieron fue de 53,5 (RIC 42,25-60). $p=0,672$.

Se evaluó la asociación entre las condiciones comórbidas más frecuentes y mortalidad. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con antecedente de hepatopatía y en aquellos con Score de Charlson calculado mayor o igual 2. No se encontraron diferencias significativas en mortalidad para las otras condiciones evaluadas. **(Ver TABLA 4)**

TABLA 4:

	MORTALIDAD	Valor de p
Internación en el último año	SI: 17/43 (39,5%)	0,63
	NO: 7/21 (33,3%)	
Diabetes mellitus	SI: 6/20 (30%)	0,40
	NO: 18/44 (41%)	
Insuficiencia renal crónica	SI: 3/11 (27,3%)	0,514
	NO: 21/53 (39,6%)	
Insuficiencia cardíaca	SI: 4/12 (33,3%)	1
	NO: 20/52 (38,5%)	
Neoplasia órgano sólido	SI: 4/11 (36,4%)	1
	NO: 20/53 (37,7%)	
Hepatopatía*	SI: 4/4 (100%)	0,017
	NO: 20/60 (33,3%)	
Enfermedad oncohematológica	SI: 2/2 (100%)	0,137
	NO: 22/62 (35,5%)	
Enfermedad pulmonar cónica	SI: 3/8 (37,5%)	1
	NO: 21/56 (37,5%)	
Score de CHARLSON mayor/igual a 2*	SI: 19/40 (47,5%)	0,03
	NO: 5/24 (20,8%)	

*: Diferencia estadísticamente significativa.

Se evaluó además la asociación entre mortalidad y los factores clásicamente descriptos como de riesgo para desarrollo de CI durante la internación. Detectamos que en los pacientes que presentaron shock séptico previo o durante las 48hs posteriores al diagnóstico de CI, la mortalidad fue mayor que entre los que no presentaron shock séptico: 60,6% (N: 20/33) frente al 12,9% (N: 4/31), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

También detectamos diferencias estadísticamente significativas en mortalidad de pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda durante la internación, 50% (N: 19/38) frente a 15% (N: 3/20) de los pacientes que no presentaron insuficiencia renal aguda (IRA) ($p=0,009$); al igual que

en aquellos pacientes a los que se les colocó catéteres venosos centrales (CVC): 23/51 pacientes fallecidos (45%) frente a 1/13 pacientes fallecidos de aquellos que no contaban con catéteres centrales (7,7%) (**p=0,02**).

En el caso de pacientes que presentaron infección concomitante por bacterias en el mismo o diferente sitio, se observó una tendencia a mayor mortalidad en relación a los que no la presentaron: 50% (N: 12/24) versus el 30% (N: 12/40). Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (p=0,182). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas para el resto de las variables evaluadas. (**Ver TABLA 5**)

TABLA 5:

	MORTALIDAD	Valor de p
Requerimiento de ARM	SI: 15/33 (45,5%) NO: 9/31 (29%)	0,175
Catéter venoso central*	SI: 23/51 (45%) NO: 1/13 (7,7%)	0,02
Corticoterapia	SI: 7/15 (46,7%) NO: 17/49 (34,7%)	0,40
Neutropenia	SI: 3/4 (75%) NO: 21/60 (35%)	0,144
Nutrición parenteral	SI: 1/5 (20%) NO: 23/59 (39%)	0,642
Shock séptico*	SI: 20/33 (60,6%) NO: 4/31 (12,9%)	<0,001
Cirugía en el mes previo	SI: 15/47 (32%) NO: 9/17 (53%)	0,125
Insuficiencia renal aguda*	SI: 19/38 (50%) NO: 3/20 (15%)	0,009
Antibioticoterapia previa	SI: 23/56 (41%) NO: 1/8 (12,5%)	0,24
Antimicóticos previos	SI: 3/7 (43%) NO: 21/57 (36,8%)	1
Infección concomitante por bacterias	SI: 12/24 (50%) NO: 12/40 (30%)	0,11
PRESENCIA DE 5 O MÁS FACTORES*	SI: 20/39 (51,2%) NO: 4/25 (16%)	0,004

*: Diferencia estadísticamente significativa.

- ✓ Los pacientes con 5 o más factores descriptos como de riesgo de CI, presentaron mortalidad del 51,2% (N: 20/39), mayor a la de aquellos con 4 o menos de estas condiciones (16% - N: 4/25), con una diferencia estadísticamente significativa (**p=0,004**).

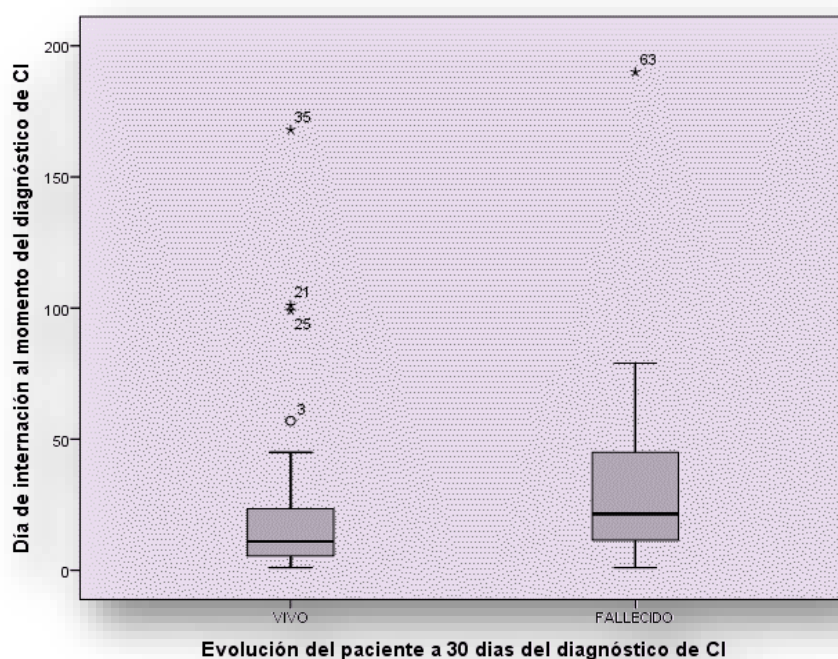
Análisis de mortalidad según el lugar y tiempo de desarrollo de CI:

Observamos que no hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad de los pacientes que desarrollaron CI durante la internación, 22 de 56 pacientes (39,3%); frente a aquellos cuyo origen de infección fue extrahospitalario, 2 de 8 (25%). (p=0,69).

Detectamos una tendencia a mayor mortalidad entre los pacientes que presentaron CI durante la internación en cuidados críticos (UTI/UCIM) N: 16/33, frente a aquellos que se encontraban en sala general al momento del diagnóstico N: 8/31, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,06$).

Los pacientes que fallecieron tuvieron una mediana de días de internación al momento del diagnóstico de CI de 21,5 días (RIC 11,25-46), que resultó superior a la de aquellos que vivieron, la cual fue de 11 días (RIC 5,25-25,25), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,024$). (Ver Gráfico 9)

Gráfico 9: Análisis de mortalidad en relación a los días de internación al momento del diagnóstico de CI.



Relación entre el tratamiento instaurado y mortalidad:

La mediana de días entre la toma de cultivos y el inicio del tratamiento para los pacientes que fallecieron fue de 3 días (RIC 2-5), frente a 2,5 días (RIC 2-4,25) en los pacientes que vivieron, lo cual no constituye una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,785$).

Al comparar la mortalidad entre los casos en que el tiempo entre la toma de cultivos y el inicio del tratamiento antifúngico fue menor o igual a 48hs, versus mayor a 48hs, detectamos que la misma fue similar entre ambos grupos: 32% (8/25) y 34,6% (9/26), respectivamente, sin constatarse significancia estadística ($p=1$).

Los pacientes en los cuales se inició tratamiento con anfotericina presentaron mayor mortalidad (72,7%) que aquellos en los que se inició tratamiento con fluconazol (29,8%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,014$).

✂ CANDIDEMIA:

Análisis de mortalidad en candidemia:

Al analizar los casos de candidemia en los que se realizaron hemocultivos de control, detectamos que la mortalidad de los pacientes con candidemia persistente (N: 5/9 casos), no presentó diferencias significativas respecto a la mortalidad de aquellos en que no se constató ésta condición (N: 10/32 casos). ($p=0,248$)

Los pacientes en los que se había utilizado previamente un antimicótico, no presentaron aislamientos de cepas más resistentes ni diferencia en mortalidad (N: 3/6) respecto a aquellos casos en los que no se había utilizado un antimicótico previamente (N: 16/42). ($p=0,669$)

Observamos que los casos de candidemia que presentaron además infección concomitante por bacterias (en la misma o diferente localización), presentaron una tendencia a mayor mortalidad (N: 9/15) respecto a aquellos que no la presentaron (N: 10/33), con una diferencia en el límite de la significancia estadística (**$p=0,051$**).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico, se incluyeron 67 pacientes con infecciones invasivas por *Cándida* durante un periodo de 6 años. El 70,1% fueron candidemias, el 23,9% fueron candidiasis de tejidos profundos y el 6% presentaron ambos sitios de infección. La comparación de estos datos con los descriptos en otras series resulta imprecisa, ya que la mayoría de los estudios nacionales e internacionales se limitan a estudiar únicamente la candidemia^{8,9,28,29}, y otros incluyen aislamientos de *Cándida* en cultivos de secreciones respiratorias (lavado bronquioalveolar) y orina^{26,27}, los cuales fueron excluidos en nuestro estudio por no poder descartar que se traten de colonizaciones/contaminaciones con microbiota habitual. A pesar de esto, en la bibliografía revisada, la forma clínica más frecuente de CI es la candidemia, en conformidad con lo encontrado en nuestro estudio.

La mediana de edad de los pacientes fue de 54 años, similar a la encontrada en un estudio multicéntrico de la ciudad de Córdoba, Argentina²⁹, y menor a la descrita en otras series internacionales en las cuales la mediana fue de 66-67 años^{27,28,31}. Esto probablemente pueda relacionarse con que en nuestro centro la población de adultos mayores a 65 años no es elevada, debido a la presencia de hospitales específicamente destinados a la atención de esta población.

La principal especie de *Cándida* aislada fue *C. albicans* (47,8%), seguido por *C. parapsilosis* (28,4%), *C. tropicalis* (11,9%) y *C. glabrata* (4,5%). Esta distribución resulta similar a lo encontrado en otros trabajos internacionales^{28,33}, latinoamericano⁹ y argentinos^{8,29}, tanto para CI en general, como para candidemia. Sin embargo, en los países europeos, *C. glabrata* suele ocupar el segundo lugar en frecuencia, como se demuestra en el estudio EUCANDICU (Candidemia/Intra-abdominal Candidiasis in European Intensive Care Units), realizado en forma retrospectiva en 23 unidades críticas de 22 hospitales europeos³¹, en el cual *C. glabrata* se aisló en el 21 % y *C. parapsilosis* en el 13% de los casos.

En nuestro estudio detectamos que el desarrollo de CI fue intrahospitalario/asociado a cuidados de la salud en la mayoría de los casos, y que más de la mitad se desarrollaron en cuidados críticos (UTI/UCIM), lo cual resultó mayor a lo observado en un estudio retrospectivo de candidemias, realizado en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la UBA durante 16 años⁸, y a otros estudios de países de Latinoamérica⁹ y Europa²⁸, pero similar a los datos del multicéntrico de Córdoba (61%)²⁹.

Observamos una elevada presencia de comorbilidades en nuestra casuística, con hallazgo de un Score de CHARLSON mayor o igual a 2 en la mayoría de los casos, y una asociación estadísticamente significativa entre este dato y la mortalidad de los pacientes ($p=0,03$). Las principales comorbilidades encontradas fueron, en orden de frecuencia, diabetes, enfermedad vascular previa, insuficiencia cardíaca, neoplasia de órgano sólido e insuficiencia renal crónica. Estos datos resultaron similares a los encontrados en trabajos nacionales e internacionales^{8,28}, excepto para la presencia de tumores sólidos, que en las otras series representan porcentajes mayores, de hasta un 30%^{28,31}.

Los factores clásicamente descriptos como de riesgo para CI se relacionan con la fisiopatología de la misma, con origen endógeno o exógeno. La alteración de las barreras anatómicas y fisicoquímicas por cirugías, quimioterapia, catéteres venosos o sondas, antimicrobianos, neutropenia, terapia con corticoides, facilita el aumento de la población de *Cándida*, la entrada en la sangre y su diseminación multiorgánica^{7,12,30}. Además, la contaminación de las manos del

personal de atención y de dispositivos como catéteres, sondas, respiradores, etc., constituyen fuentes de infección exógena.

Todos estos factores clásicamente descriptos como de riesgo para CI son analizados en la mayoría de las series revisadas ^{8 9 13 30 32 36}. En nuestro estudio detectamos que todos los casos presentaron al menos 1 factor, con una mediana de 5 y porcentajes muy elevados para el antecedente de antibioticoterapia dentro del mes previo al desarrollo de CI y utilización de catéter venoso central, similar a lo encontrado en otro trabajo argentino ⁸, e incluso mayores porcentajes a lo descrito en EUCANDICU ³¹. De hecho, detectamos que el uso de catéter venoso central se relacionó de manera estadísticamente significativa con mortalidad ($p=0,02$), y que los pacientes que presentaron 5 o más factores descriptos como de riesgo, tuvieron significativamente mayor mortalidad que los que presentaron menos ($p=0,004$). Probablemente esto se relacione no solo con el episodio de CI, sino también con que aquellos pacientes con más de 5 factores descriptos como de riesgo son, generalmente, pacientes gravemente enfermos.

La mayoría de nuestros pacientes presentaron antecedente de cirugía mayor previo al episodio de CI, en un porcentaje superior a lo encontrado en la bibliografía revisada ^{8 9 28 31}. Respecto al antecedente de cirugía cardíaca encontrado en 5 de los 8 casos del año 2018, con aislamiento de *C. parapsilosis* en todos ellos, consideramos que si bien posiblemente todos los casos presentaron una fuente exógena común de infección (la cual se desconoce), luego de tomadas las medidas de esterilización y asepsia necesarias, dicha situación pareciera no haber persistido, ya que no detectamos esta relación entre cirugía cardíaca y candidemia a *C. parapsilosis* en los siguientes años analizados.

La mitad de los pacientes presentaron shock séptico previo o durante las 48hs posteriores al diagnóstico de CI, muy similar a lo encontrado en el EUCANDICU ³¹, con significativamente mayor mortalidad que aquellos que no presentaron shock, al igual que lo expresado en dicho estudio ³¹.

En nuestro estudio detectamos baja frecuencia de NPT y colonización por *Cándida*, que en otros trabajos se encuentran en un alto porcentaje, constituyendo dos de los principales puntos tenidos en cuenta en los diferentes scores predictivos de CI publicados hasta el momento ^{16 24 25}. El porcentaje bajo de NPT podría explicarse por la relativamente baja utilización de nutrición parenteral en nuestro centro.

La investigación de sitios de colonización por *Cándida* no se realizó de manera dirigida en ninguno de los casos de nuestra serie, a pesar de ser pacientes con muchos factores clásicamente descriptos como de riesgo de CI. Si bien existe controversia respecto al costo-beneficio de la realización de cultivos de vigilancia para conocer la colonización por *Cándida* en pacientes críticos, los resultados de numerosos trabajos demuestran que la colonización es uno de los principales factores de riesgo de CI ^{16 30 32 36 39}. El grupo de estudio español EPCAN, que desarrolló el "Puntaje de *Cándida*", realizó un estudio de 1.655 pacientes críticos no neutropénicos y encontró que casi el 60% de los que permanecieron más de 1 semana en UTI estaban colonizados y el 5,5% desarrollaron CI ⁴⁰. Además en las guías internacionales para el tratamiento de CI, como la de la IDSA ¹, la recomendación de tratamiento empírico se basa en la evaluación clínica de los factores de riesgo, marcadores indirectos de CI y/o datos de cultivo de sitios no estériles que indiquen colonización multifocal por *Cándida*.

Por estas razones consideramos que la investigación de colonización por *Cándida* constituye una práctica de utilidad en pacientes críticos con otros factores clásicamente descriptos como de riesgo de CI, con el fin de contar con una herramienta más para su diagnóstico.

Nos resulta importante destacar que en nuestro estudio pudimos observar un aumento de los casos de CI en el último año analizado (2022), lo cual posiblemente pueda relacionarse con la creciente utilización de antimicrobianos de amplio espectro en los últimos años, cada vez desde etapas más tempranas en la internación, debido a la emergencia de cepas de bacterias multirresistentes tanto en infecciones intrahospitalarias como extrahospitalarias; esto constituye un problema ampliamente difundido por las Sociedades de Infectología, tanto nacionales como internacionales, y podría relacionarse con el aumento de episodios de CI al favorecer el sobrecrecimiento de las levaduras que forman parte de la microbiota habitual, por disminución de la población bacteriana comensal.

Se estima que la pandemia de COVID-19 ha generado un importante aumento en el uso de antibióticos debido a la dificultad para diferenciar entre COVID-19 e infecciones bacterianas en los primeros momentos de la pandemia, la preocupación por las coinfecciones y las complicaciones infecciosas de pacientes críticamente enfermos y con internaciones prolongadas relacionadas a la infección por COVID-19 ⁴¹. Se ha postulado que esto se ha asociado a un incremento en la resistencia antimicrobiana (RAM) en los últimos años, y consideramos que también podría ser una de las explicaciones para el aumento de la frecuencia de CI que observamos en nuestro trabajo.

Respecto a la resistencia antifúngica, detectamos muy bajo porcentaje en los aislamientos testeados, con hallazgo de solo 2 cepas resistentes a fluconazol (*C. glabrata* y *C. dubliniensis*), que en proporción, constituyen un porcentaje similar de resistencia a lo encontrado en otras series. Por ejemplo, en el estudio del Hospital de Clínicas de Bs As ⁸, sobre 302 aislamientos estudiados, la resistencia a fluconazol fue del 5,3%, y no encontraron diferencias significativas en porcentaje de sensibilidad a través de los años ($p=0,311$). En la serie de candidemia en Italia y España del año 2013 ²⁸, el 5,1% de los 955 aislamientos tuvieron sensibilidad reducida al fluconazol. En el estudio CANDIPOP realizado en 29 hospitales españoles durante 1 año (2010-2011), con 781 aislamientos ³³, detectaron un claro incremento del porcentaje de aislamientos resistentes o menos sensibles a fluconazol con respecto a datos de un registro local realizado 2 años antes (20% frente a 7%); sin embargo, encontraron una baja resistencia a fluconazol en las especies más frecuentes (<2% en *C. albicans* y <3,5% en *C. parapsilosis*).

En cuanto a equinocandinas y anfotericina B, en nuestro estudio no detectamos aislamientos resistentes a los mismos, similar a lo descrito en otras series, en las cuales se observa una baja tasa de resistencia a equinocandinas entre un 2 y un 3%, sin encontrarse resistencia a anfotericina B en la mayoría de series revisadas ^{9 27 28 33}.

El antimicótico utilizado inicialmente fue fluconazol en la mayoría de los casos (82%) y anfotericina en el resto. No se utilizaron equinocandinas en los casos evaluados, lo cual difiere de las recomendaciones de grupos de expertos y guías internacionales sobre el tratamiento de CI ^{1 21 35}, que sugieren comenzar el tratamiento con equinocandinas en pacientes críticos y/o inestables, hasta obtener la sensibilidad de los aislamientos, y de ser posible desescalar a fluconazol luego de la estabilidad clínica y hemocultivos de control negativos. La ausencia de uso de equinocandinas encontrada en nuestro estudio, podría tener que ver con la baja frecuencia de resistencia a fluconazol en nuestro centro, y no con la disponibilidad de las mismas.

El control del tratamiento con hemocultivos luego de las 48hs de iniciado el mismo, se realizó en la mayoría de los casos de candidemia (84,3%), pero no en todos. El control oftalmológico se realizó en menos de la mitad de los casos de candidemia, a pesar de que hasta la actualidad

existe la recomendación de realizar hemocultivos de control y un examen oftalmológico en todos los pacientes luego del diagnóstico ¹.

La mortalidad general encontrada en nuestro estudio, dentro de los 30 días posteriores al episodio de CI, fue del 37,5% (N: 24/64), la cual coincide con lo reportado en series más grandes, que varía entre un 30% y un 50% ^{23 31}. Respecto a la mortalidad en candidemia en nuestra serie, la misma fue del 39,6%, muy similar a lo encontrado en el estudio de Italia y España (39,9%) ²⁸ y en la serie de 7 países de Latinoamérica (40,7%) ⁹, pero menor a la reportada en la serie del Hospital de Clínicas de Bs As (47,9%) ⁸.

No observamos asociación entre el lugar de desarrollo de la CI (sala general / UTI-UCIM) y mortalidad. Sin embargo, coincidente con lo descripto en otras series ³², la mediana de días de internación al momento del diagnóstico de CI, se relacionó de manera estadísticamente significativa con mortalidad de los pacientes ($p=0,024$).

En relación al diagnóstico de infección concomitante por bacterias en nuestro estudio, resulta importante jerarquizar que más de un tercio de los casos presentaron infección bacteriana en la misma o diferente localización, lo cual no se encuentra descripto/analizado en la mayoría de las series revisadas, pero en la nuestra, en pacientes con candidemia específicamente, se relaciona con una tendencia a mayor mortalidad en el límite de la significancia estadística ($p=0,051$).

Existen numerosos grupos de trabajo que han estudiado los factores protectores, es decir, conductas que mejoran el pronóstico de pacientes con CI en general y candidemia en particular ^{23 35}. La mayoría de ellos coinciden en que el inicio del tratamiento antifúngico adecuado y retirada del catéter venoso central en las primeras 48hs reduce la mortalidad ^{35 37}. Sin embargo, no pudimos comprobar esta característica en nuestro estudio, ya que la mortalidad en los pacientes que se inició tratamiento antes y después de 48hs de la toma de cultivos (mediana: 3 días), fue prácticamente la misma. A su vez, el inicio del tratamiento en forma empírica no resultó un factor de mejoría de mortalidad, contrario a lo descripto en la bibliografía. Consideramos que este hallazgo podría tener que ver con la elevada frecuencia de comorbilidades presentes en los pacientes de nuestra serie, los cuales a pesar de un inicio más temprano del tratamiento antifúngico, mantienen una elevada mortalidad.

A pesar de esto, consideramos que a futuro deberían continuarse los esfuerzos por reducir el tiempo entre la toma de cultivos y el inicio de tratamiento, que en nuestra serie resultó más elevada de lo recomendado, teniendo en cuenta los resultados de estudios con mayor casuística y recomendaciones de guías internacionales.

En este punto nos resulta importante destacar que hasta el momento de la realización de este estudio, el diagnóstico de CI en nuestro centro se realiza, en la mayor parte de los casos, a través de cultivo micológico de muestras clínicas, y que la incorporación de otros métodos de diagnóstico como biología molecular o determinación de β -D-glucano (que hasta la actualidad son de acceso limitado), podrían llevar a un diagnóstico más sensible y optimizar el tiempo de inicio del tratamiento.

Limitaciones: si bien nuestros datos reflejan lo que sucede en la práctica diaria en nuestro medio y son en general concordantes con lo encontrado en otras series, representan la realidad local de pacientes adultos de un sólo hospital y no son necesariamente representativos de otros hospitales o de la situación del resto del país. El tamaño muestral de este estudio no nos permite realizar un análisis multivariado para poder determinar factores independientes de evolución de estos pacientes. Sin embargo, nos permite observar y evaluar las características clínicas y epidemiológicas actuales de esta importante situación clínica en nuestro centro. Consideramos de gran importancia continuar con el estudio integral y registro de los casos de CI, en plan de mejorar el manejo de esta entidad de elevada mortalidad, teniendo en cuenta la aparición a nivel mundial de nuevas cepas con alta resistencia antifúngica en los últimos años, las cuales pronto podrían formar parte de nuestra epidemiología local.

CONCLUSIONES

- ✦ La forma clínica más frecuente de CI en nuestro medio es la candidemia; *C. albicans* sigue siendo la especie más frecuente, presente en casi la mitad de los casos.
- ✦ Evidenciamos alta frecuencia de factores clásicamente descriptos como de riesgo para CI en todos los pacientes (más de la mitad con 5 o más factores). Aquellos asociados con peor pronóstico fueron: presencia simultánea de 5 o más factores, shock séptico previo o durante las 48hs posteriores al diagnóstico, IRA y presencia de CVC. Todos ellos presentaron significativamente mayor mortalidad.
- ✦ La resistencia a antifúngicos fue muy baja, con solo 2 casos resistentes a fluconazol y sin resistencia a equinocandinas ni anfotericina, lo cual resulta una característica importante de nuestra epidemiología, a tener en cuenta a la hora de iniciar tratamientos empíricos.
- ✦ La investigación de colonización por *Cándida* no se realizó de manera dirigida en ningún caso; sin embargo, consideramos que puede resultar útil en pacientes con otros factores descriptos como de riesgo de CI, como herramienta para apoyar o alejar la sospecha diagnóstica, en acuerdo con recomendaciones de trabajos internacionales.
- ✦ La elevada mortalidad encontrada en nuestro estudio (37,5%) resulta coincidente con lo descrito a nivel nacional e internacional, lo cual demuestra la importancia de tener en cuenta esta entidad, y los factores que favorecen su aparición, en la práctica clínica diaria.
- ✦ Si bien no pudimos comprobar descenso en la mortalidad en casos que iniciaron tratamiento antes de las 48hs de la toma de cultivos, consideramos que disminuir este tiempo, que hasta la fecha resulta prolongado en nuestro centro (mediana: 3 días), podría formar parte de una estrategia para reducir la alta mortalidad que esta entidad presenta al día de hoy.
- ✦ Un dato relevante que surge de este trabajo es que, en nuestro centro, existe un importante aumento de casos en el último año analizado; consideramos que esto podría relacionarse con la creciente utilización de antimicrobianos de amplio espectro en el último tiempo, los cuales contribuyen al sobrecrecimiento de levaduras. Esta tendencia al aumento de casos de CI podría continuar los años siguientes, por lo que consideramos de gran importancia continuar con el estudio integral y registro de los casos de CI en nuestro medio, para conocer los posibles cambios en nuestra epidemiología y mejorar el manejo diagnóstico y terapéutico de esta entidad de elevada morbimortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. **Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.** Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
- 2 Pemán J, Quindós G. **Aspectos actuales de las enfermedades invasoras causadas por *Cándida* y otros hongos levaduriformes / Current aspects of invasive diseases caused by *Cándida* and other yeast fungi.** Rev. Iberoam. Micol. 2016 jul.-sept;33(3): 133-139.
- 3 Kullberg BJ, Arendrup MC. **Invasive Candidiasis.** N Engl J Med. 2015 Oct 8;373(15):1445-56.
- 4 Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, Giacobbe DR, Calandra T. **EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group.** Clin Infect Dis. 2021 Mar 12;72(Suppl 2):S121-S127.
- 5 Vigezzi C, Riera FO, Rodriguez E, Icely PA, Miró MS, Figueredo CM, Caeiro JP, Sotomayor CE. **Candidiasis invasora: un enfoque a la infección en el sistema nervioso central.** Revista Argentina de Microbiología. 2021 abr-jun. 53(2):171-178.
- 6 Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, Isla G, Davel G. **Distribución de especies y perfil de susceptibilidad de levaduras aisladas de hemocultivos: resultados de un estudio multicéntrico de vigilancia activa en laboratorio en Argentina.** Revista argentina de microbiología, 2011 Sept; 43 (3): 176-185.
- 7 Quindós G. **Epidemiology of candidemia and invasive candidiasis. A changing face.** Rev Iberoam Micol. 2014 Jan-Mar; 31(1):42-8.
- 8 Tiraboschi IN, Pozzi NC, Farías L, García S, Fernández NB. **Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años.** Rev. chil. infectol. 2017 Oct; 34(5): 431-440.
- 9 Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, Guzman-Blanco M, Santolaya ME, Thompson L, Sifuentes-Osornio J, Echevarria JI, Colombo AL; **Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey.** PLoS One. 2013;8(3):e59373.
- 10 Riera FO, Caeiro JP, Denning DW. **Burden of Serious Fungal Infections in Argentina.** J Fungi (Basel). 2018 Apr 24;4(2):51.
- 11 Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. **Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study.** Crit Care. 2011 Aug 9;15(4):R198.
- 12 Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. **Invasive candidiasis.** Nat Rev Dis Primers. 2018 May 11;4:18026.
- 13 Hoyo, I. **Candidiasis invasiva: factores de riesgo y métodos diagnósticos.** Medscape, 2016 dic 27.
- 14 Cuenca-Estrella M, Kett DH, Wauters J. **Defining standards of CARE for invasive fungal diseases in the ICU.** J Antimicrob Chemother. 2019 Mar 1;74(Suppl 2):ii9-ii15.

- 15 Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, Leroy O. **Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study.** *Ann Intensive Care.* 2011 Nov 30;1(1):50.
- 16 León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, González de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ, Charles PE, Martín E, Hernández-Viera MA; Cava Study Group. **Usefulness of the "Cándida score" for discriminating between *Cándida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study.** *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1624-33.
- 17 Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. **Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit.** *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Sep;31(3):475-487.
- 18 Pemán J, Zaragoza R. **Hacia el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora en el paciente crítico / Towards an early diagnosis of invasive candidiasis in the critically ill patient.** *Rev Iberoam Micol.* 2012;29(2):71-75.
- 19 Pemán J, Cantón E, Camarena J, Alcoba J, Echeverría J, Navarro D, et al. **Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad a fluconazol de los aislamientos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA.** *Rev Iberoam Micol.* 2011 Abr-Jun;28(2):91-9.
- 20 Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, Rovira M, Martín-Dávila P, Moreno A, Alvarez-Lerma F, León C, Madero L, Ruiz-Contreras J, Fortún J, Cuenca-Estrella M; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). **Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 May;29(5):345-61.
- 21 Cervera C. **Formación médica continuada: Infección fúngica invasora. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento.** *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2012 Oct; 30(8):483-491.
- 22 Nocua-Báez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortés Jorge A. **Azoles de antes y ahora: una revisión.** *Rev. chil. infectol.* 2020 Jun; 37(3): 219-230.
- 23 Zaragoza R, Ramírez P, Borges M, Pemán J. **Puesta al día en la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. Revisión.** *Rev Iberoam Micol.* 2016; 33(3):145–151.
- 24 Ahmad Shafie J, Saw Kian C, Mohd Nizam T, Qurratu Aini M, Hsueh Jing L, Muhammad M, Raha Abdul R. **An approach to develop clinical prediction rule for candidemia in critically ill patients: A retrospective observational study.** *Journal of Critical Care.* 2021. 65: 216-220.
- 25 Guillamet C. V, Vazquez R, Micek S T, Ursu O, Kollef M. **Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock.** *Journal of Critical Care,* 2015, 30(4), 715–720.
- 26 Wang B, Wang Y, Zhang L, Lu F, Zhang M, Xu Y. **Surveillance Study of Epidemiology, Antifungal Susceptibility and Risk Factors of Invasive Candidiasis in Critically ill Patients.** *Clin Lab.* 2022 Jun; 68(6).

- 27 Ajenjo M. C, Aquevedo A, Guzmán A M, Poggi H, Calvo M, Castillo C, León E, Andresen M, Labarca J. **Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario.** *Revista chilena de infectología*, 2011, 28(2), 118-122.
- 28 Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, Parra A, Treacarichi EM, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Tumbarello M. **Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain.** *J Clin Microbiol.* 2013, 51(12):4167-72.
- 29 Riera F, Medeot M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, Sánchez P, Abiega C, Pincheira C, Correa S, Bartoli C, Figueroa M, Montamat M, Spitale N, Minguez A, Caeiro JO. **Epidemiología de candidemia en Córdoba. Estudio de vigilancia de cinco instituciones.** *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2014, 71(2):89-93.
- 30 Quindós G. **Epidemiology of invasive mycoses: A landscape in continuous change.** *Rev Iberoam Micol.* 2018 Vol. 35 (4): 171-178.
- 31 Bassetti, M., Giacobbe, DR, Vena, A. et al. **Incidencia y resultado de la candidiasis invasiva en unidades de cuidados intensivos (UCI) en Europa: resultados del proyecto EUCANDICU.** *Cuidado crítico.* 2019. 23, 219.
- 32 Ortíz Ruiz, Osorio, Valderrama, Álvarez, Elías Díaz, Calderón, Ballesteros, Franco. **Factores de riesgo asociados a candidemia en pacientes críticos no neutropénicos en Colombia. Risk factors for candidemia in non-neutropenic critical patients in Colombia.** *MedIntensiva.* 2016; 40(3):139-144
- 33 Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Sánchez-Reus F, Cuenca-Estrella M; CANDIPOP Project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC), and REIPI. **Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(3):1529-37.
- 34 Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Giménez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodríguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A; Barcelona Candidemia Project Study Group. **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 Apr; 43(4):1829-35.
- 35 Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, Rovira M, Martín-Dávila P, Moreno A, Alvarez-Lerma F, León C, Madero L, Ruiz-Contreras J, Fortún J, Cuenca-Estrella M; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). **[Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update].** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(5):345-61.
- 36 Lazo V, Hernández G, Méndez R. **Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo.** *Horiz. Med.* 2018; 18(1): 75-85.
- 37 Tiago Silva J, Ruiz-Camps I y Aguado J A. **Fórum Micológico. Evolución de la infección fúngica invasora en los últimos 30 años.** *Rev Iberoam Micol.* 2021. 38 (2):47-51
- 38 León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. **A bedside scoring system ("Cándida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization.** *Crit Care Med.* 2006; 34(3):730-7.

39 Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. **Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.** Chest. 2022; 161(2):345-355. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.081. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673022; PMCID: PMC8941622.

40 León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jordá R, Saavedra P, Palomar M; EPCAN Study Group. **Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(3):233-42.

41 **La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia de COVID-19. Síntesis de política, noviembre del 2021 OPS/CDE/AMR/COVID-19/22-0006. Organización Panamericana de la Salud, 2022.**

42 Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie R. **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** Chron Dis. 1987; 40 (5): 373-383.

ANEXOS

ANEXO 1: Cándida Score.

VARIABLES	PUNTAJE
Colonización multifocal por <i>Cándida</i>	1
Cirugía mayor	1
Nutrición parenteral	1
Sepsis severa o Shock séptico	2

ANEXO 2: Score de Charlson. Componentes y puntuación.

COMORBILIDAD	PUNTUACIÓN
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
SIDA	6