

Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clinicoterapéuticas

Miguel Salavert Lleti^a, Isidro Jarque Ramos^b y Javier Pemán García^c

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España. ^bServicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España. ^cServicio de Microbiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Las especies de *Candida* son una causa importante de infecciones invasoras y diseminadas por vía hematogena. En los estudios realizados en las últimas 2 décadas, suponen la cuarta causa como patógenos nosocomiales aislados en hemocultivos. La incidencia de *Candida* se ha incrementado en este período debido al número y la variedad de pacientes susceptibles a este hongo, que son especialmente frecuentes y graves en los pacientes oncohematológicos. La profilaxis antifúngica con azoles instaurada en la última década, junto con otros factores, han ocasionado una redistribución en las especies de *Candida* causantes de infección. Durante el período revisado (1996-2005), varios trabajos han confirmado el impacto de las profilaxis con azoles en la emergencia de especies distintas de *Candida albicans*. El amplio uso de fluconazol ha podido reducir la prevalencia de *C. albicans*, con un incremento de especies menos sensibles o resistentes a fluconazol, como *Candida glabrata* y *Candida krusei*. Con los estudios de sensibilidad y de virulencia disponibles de estas especies de *Candida* no-*albicans* se han diseñado estrategias de manejo específicas de especie. Todavía se necesitan muchos estudios para situarnos en la era en la que dispondremos de nuevos antifúngicos (equinocandinas, nuevos azoles) para su uso clínico en el tratamiento de la candidiasis invasora y de la candidemia. El objetivo de esta revisión es subrayar las diferentes tendencias en incidencia, distribución y comportamiento de la candidemia en distintos pacientes de riesgo.

Palabras clave: Candidemia. Candidiasis invasora. *Candida krusei*. Fluconazol. Profilaxis antifúngica.

Changing epidemiological aspects of candidemia and their clinical and therapeutic implications

***Candida* species are a major cause of healthcare-related bloodstream and invasive infections. Studies assessing nosocomial bloodstream infections during the two last**

decades ranked *Candida* species as the fourth most common nosocomial bloodstream pathogen. The incidence of *Candida* species has risen steadily during this period due to the increase in the number and type of patients at risk for these yeasts. Infections caused by *Candida* are especially frequent and serious in onco-hematological patients. Over the past decade, the introduction of azole antifungals as prophylactic agents, together with other factors, has led to a shift in the species of *Candida* that cause infection. During the period under review (1996 to 2005) several studies have confirmed the impact of antifungal prophylaxis with azoles on the emergence of *Candida* species other than *Candida albicans*. The widespread use of fluconazole has contributed to a relative decrease in the prevalence of *C. albicans*, while species inherently less susceptible, such as *Candida glabrata* and *Candida krusei*, appear to be isolated with greater frequency. Moreover, laboratory studies to determine the antifungal susceptibilities and virulence of non-*albicans* *Candida* species have enabled the design of microbe-specific management strategies. More of these studies will be necessary as we enter an age in which multiple antifungal compounds (echinocandins, new azoles) will become available for clinical use in invasive candidiasis or candidemia. The present review aims to highlight the different trends in the incidence, distribution and behavior of *Candida* bloodstream infections in the distinct types of patients at risk.

Key words: Candidemia. Invasive candidiasis. *Candida krusei*. Fluconazole. Antifungal prophylaxis.

Introducción

Las levaduras del género *Candida* son comensales humanos muy ubicuos, que pueden causar infección oportunista en casi cualquier localización del organismo. Durante las últimas décadas, se han observado cambios en la epidemiología y las formas clínicas de las infecciones por *Candida*, así como un aumento de su incidencia, debido en parte al mayor número de pacientes susceptibles (neoplasias, trasplantes, enfermedades crónicas, inmunosupresores más potentes, mayor número de procedimientos invasores, infección por el VIH). En conjunto, las especies de *Candida* representan casi el 80% de todos los hongos patógenos causantes de infecciones nosocomiales,

Correspondencia: Dr. M. Salavert Lleti.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: salavert_mig@gva.es

y la incidencia de candidemia oscila entre 0,2 y 0,46 por 10.000 pacientes-día. Las especies de *Candida* constituyen la cuarta causa de aislamientos en hemocultivos en Estados Unidos (7,6%), según el estudio multicéntrico de Edmond et al, en más de 10.000 infecciones de unos 50 hospitales, y la mortalidad cruda relacionada con la candidemia fue del 40%¹ (en otras series, entre el 35 y el 75%). La candidemia es una importante carga clínica y económica para el sistema sanitario, y los costes asociados con un episodio de candidemia se estiman entre 34.000 y 45.000 dólares; la prolongación de la hospitalización como resultado de la candidemia se ha calculado en una media de 34 días². La candidemia y la candidiasis invasiva (CI) son factores independientes de mortalidad y contribuyen al incremento del gasto sanitario. Pese a los avances científicos y técnicos, la mortalidad atribuible no ha variado significativamente en los últimos 15 años, como muestran los estudios de cohortes retrospectivas³.

En la presente revisión se analizarán los cambios epidemiológicos y clínicos más relevantes de la candidemia y de la CI ocurridos en las últimas 2 décadas, así como su influencia en la terapéutica actual de estas infecciones, con especial énfasis en el paciente oncohematológico, sometido o no a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Asimismo, se revisarán las posibilidades terapéuticas derivadas de la disponibilidad de nuevos antifúngicos frente a las infecciones fúngicas invasivas (IFI).

Cambios epidemiológicos

Si bien la incidencia global de las infecciones nosocomiales se ha incrementado en los últimos años, las producidas por *Candida* han presentado un aumento muy superior, y la candidemia es la infección por levaduras más frecuente en nuestro medio. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla una infección nosocomial y, de éstas, el 5% son causadas por alguna especie de *Candida*. Comparado con la década de los ochenta, en los hospitales terciarios se ha producido un incremento superior al 500%, cifra considerablemente inferior en los hospitales comarcales (75%). En España, según un estudio multicéntrico⁴, las infecciones fúngicas representaron el 3,1% de las infecciones hematógenas diseminadas, y *Candida* spp. fue el octavo agente causal. En este estudio, en el 72% de los casos de fungemia el origen fue nosocomial, con una tasa de mortalidad del 33%.

La epidemiología de las infecciones hematógenas diseminadas ha cambiado en los pacientes neoplásicos durante los últimos años, con un leve aumento de los microorganismos grampositivos y una ligera reducción de las bacterias gramnegativas⁵. En ese período (de 1995 a 2001), el porcentaje de infección fúngica hematógena (un 10% de los 2.711 aislamientos), especialmente por especies de *Candida*, tuvo fluctuaciones, con un pico del 15% y un valle del 6%. La proporción entre pacientes neutropénicos (9%) y no neutropénicos (8%) fue muy similar, y la media de duración de la estancia hospitalaria antes de la fungemia fue de 18 días. En esta serie, la mortalidad atribuible a la candidemia fue del 45%.

El incremento en la incidencia de candidemia se ha atribuido a varios factores, entre los que destacan: *a)* el mayor

uso de catéteres venosos centrales (CVC); *b)* la amplia utilización de la nutrición parenteral; *c)* la quimioterapia antineoplásica más intensa que produce una neutropenia más prolongada y un mayor grado de mucositis; *d)* el creciente número de TPH y de trasplantes de órgano sólido (TOS), con sus correspondientes progresos en inmunomodulación; *e)* los avances en el control del shock séptico y la reducción de la mortalidad por bacterias gramnegativas; *f)* el incremento del empleo de antibióticos de amplio espectro y en particular entre los enfermos neutropénicos, y *g)* las nuevas estrategias terapéuticas en los recién nacidos de bajo peso, como la administración prenatal de corticoides y el reemplazo posnatal del surfactante⁶.

Las principales condiciones predisponentes en el desarrollo de la candidemia son la neutropenia, los defectos en la inmunidad celular y la alteración de la flora microbiana normal. Mediante análisis multivariante, como factores de riesgo independientes, se han reconocido la colonización previa, la antibioterapia, la presencia de CVC, la neutropenia y la disfunción renal. En el recién nacido, además de los factores de riesgo propios de los adultos, se han identificado también la prematuridad, el bajo peso y la nutrición parenteral⁷.

Cambios en los grupos de riesgo y extensión de la población susceptible

A parte de los enfermos neutropénicos o sometidos a un TPH, otros grupos de pacientes tienen un riesgo particular que favorece las infecciones graves por *Candida*, como pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas, TOS, inmunodeprimidos de otras causas o sometidos a procedimientos invasivos, instrumentales, traumatológicos y quirúrgicos. A ellos se añaden los pacientes con edades extremas, como neonatos y ancianos.

Pacientes neutropénicos o receptores de TPH

En estos pacientes, se ha observado un descenso de la frecuencia y la mortalidad asociada con la candidemia, junto con una tendencia hacia el aislamiento de especies distintas de *Candida albicans*⁸ (fig. 1), algunas con resistencia intrínseca a los azoles (*Candida krusei*) o que la adquieren con facilidad (*Candida glabrata*), en especial al fluconazol, el principal agente en la profilaxis primaria⁹. Esta profilaxis ha reducido la incidencia de candidemia del 12 al 4,5%. Sin embargo, las especies predominantes, como *C. albicans* y *C. tropicalis*, se han sustituido por *C. glabrata* y *C. krusei*. Los factores de riesgo tradicionales de la candidemia, como la enfermedad del injerto contra el huésped, la neutropenia, el uso de corticoides y la irradiación corporal total, han cambiado en los pacientes sometidos a TPH que reciben profilaxis con fluconazol. Así, la bacteriemia, el uso de quinolonas y la enfermedad por citomegalovirus se han configurado como predictores significativos de candidemia en esta población¹⁰. Sin embargo, el fenómeno que actualmente preocupa en el paciente con TPH es el incremento de las infecciones por *Aspergillus* y otros mohos emergentes, a lo que han contribuido no sólo las prácticas de profilaxis antifúngica, sino la introducción de nuevas modalidades de TPH, el empleo de otras estrategias profilácticas (ganciclovir frente a citomegalovirus) y los avances en las técnicas diagnósticas del laboratorio micológico (biología molecular, antígeno galactomano).

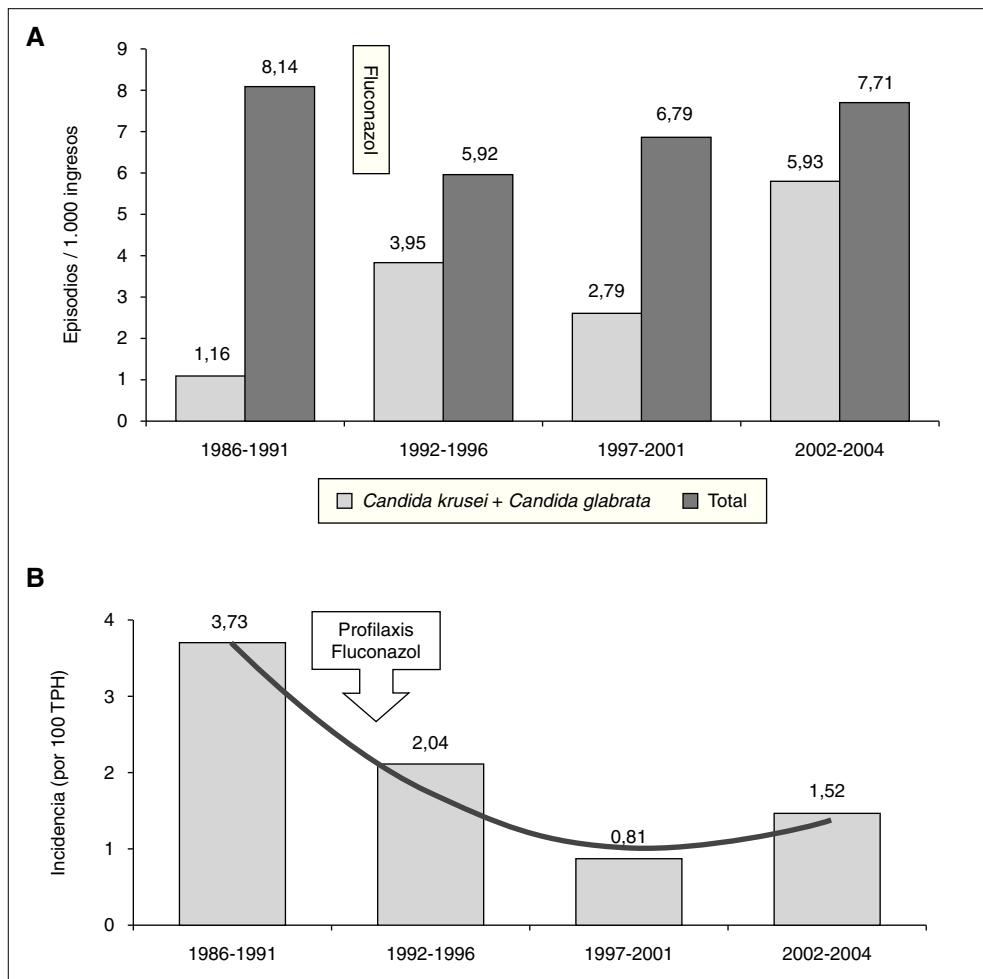


Figura 1. Epidemiología de la candidemia en pacientes con neoplasias hematológicas. A) Incidencia global por períodos en los pacientes oncohematológicos. B) Incidencia en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) por períodos (casos/100 trasplantes). La profilaxis con fluconazol fue introducida en 1992. (Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe, Valencia, período 1986-2004.).

Pacientes receptores de trasplante de órgano sólido

El impacto de la CI en los receptores de un TOS es mayor en el contexto del trasplante de hígado y páncreas, respecto a otros órganos. No obstante, en algunos centros y tipos de trasplante, existe una tendencia descendente en la incidencia de candidemia y un incremento de las infecciones por hongos filamentosos. Aunque en series más antiguas de trasplante hepático, la CI se detectaba en el 15-30% de los pacientes, en estudios más recientes la incidencia es menor del 10%, incluso sin profilaxis antifúngica sistémica. Un manejo más conservador de la inmunosupresión, junto a una mayor experiencia y los avances en la cirugía, han reducido el riesgo de colonización e infección por *Candida*. Los factores de riesgo de IFI en el trasplante hepático están bien establecidos, y entre ellos destacan el fracaso renal, los requerimientos transfusionales, el retrasplante, la coledocoyeyunostomía y la colonización fúngica. En el trasplante pulmonar, *Candida* y *Aspergillus* compiten según las series y la experiencia de cada centro por la primacía en el número de IFI, si bien la trascendencia de cada uno es diferente.

Pacientes de unidades de cuidados intensivos

Durante su estancia hospitalaria, una gran proporción de pacientes se colonizan por *Candida*, pero sólo unos pocos llegan a desarrollar infección diseminada. La CI ocurre

en sólo el 1-8% de los pacientes ingresados, pero la cifra se eleva al 10-30% en aquellos que requieren cuidados intensivos, lo que representa un 15% de las infecciones nosocomiales. Blumberg et al¹¹ comunicaron 9,8 candidemias por 1.000 ingresos en unidades de cuidados intensivos quirúrgicas en Estados Unidos, mientras que en Europa, Leleu et al¹² encontraron una frecuencia de 3 casos por 1.000 ingresos. Por tanto, la identificación de pacientes críticos con mayor riesgo de CI, el valor de la intensidad y la densidad de la colonización, así como el desarrollo de nuevas estrategias profilácticas con azoles se han convertido en un área de investigación prioritaria. Por ello, algunos grupos han diseñado y promovido el desarrollo de sistemas de puntuación (*score*) para, en pacientes críticos no neutropénicos colonizados por *Candida*, evaluar con precisión el riesgo de desarrollar una CI o candidemia y seleccionar el grupo que podría beneficiarse de una estrategia de intervención temprana, mediante profilaxis o tratamiento antifúngico anticipado¹³.

Pacientes de unidades de grandes quemados

Es un subgrupo especial dentro de los pacientes críticos. La diseminación hematogena es una de las infecciones más frecuentes en el gran quemado (cerca del 50%) y la candidemia representa el 8% de las infecciones hematogénas diseminadas. *C. albicans* causa el 3% de estas últi-

mas y cerca del 30% de las del tracto urinario, la mayoría asociadas a la sonda vesical. Respecto a las infecciones de la herida por quemadura, *C. albicans* representa el 3,5% de los aislamientos¹⁴, según un estudio del National Nosocomial Infections Study System. En otros estudios, se constata que la mayoría de infecciones por levaduras ocurren en el grupo de edad más joven, se asocian a infección bacteriana (polimicrobianas) y la especie más frecuente es *C. krusei*.

Población pediátrica crítica y unidades de neonatos

En la población pediátrica, la CI representa casi el 16% de las infecciones nosocomiales y es la segunda infección hematógena diseminada en las unidades de cuidados intensivos pediátricos en Estados Unidos¹⁵. Las especies de *Candida* también han incrementado su importancia como patógenos nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El 80% de las cepas causantes de fungemia se identifican como *C. albicans* en los neonatos, frente a sólo el 40% en niños con neoplasias. Ninguna de las cepas de especies de *Candida* distintas de *C. albicans* (CNA) aisladas en neonatos fue resistente al fluconazol, a diferencia del 23% de las cepas en el otro grupo¹⁶. Aunque la forma más común de presentación es la fungemia, las especies de *Candida* pueden diseminarse y causar meningoitis, abscesos viscerales (esplénicos, hepáticos, renales), endoftalmitis, osteomielitis o dermatitis invasiva. La mortalidad cruda producida por las IFI neonatales oscila entre el 25 y el 50%. Las características innatas de los nacidos pretérmino predisponentes a IFI incluyen la inmadurez del sistema inmunitario (disfunción de células T y neutrófilos), hospitalización prolongada, uso de catéteres vasculares, administración parenteral de productos con alto contenido lipídico, inmadurez de los tegumentos cutáneos y disrupción de las barreras cutaneomucosas. Otros factores de riesgo incluyen el uso de antibióticos, fármacos anti-H₂, intubación endotraqueal, corticoides y colonización fúngica previa. Se han documentado brotes nosocomiales en unidades críticas neonatales, particularmente de *C. parapsilosis* y *C. lusitaniae*. La colonización del tracto gastrointestinal precede a la candidemia en un 43% de los casos. En los neonatos de bajo peso se ha demostrado

que la administración de fluconazol en las primeras seis semanas de vida es eficaz en la prevención de la colonización fúngica y de la IFI, sin cambios apreciables en la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos durante el período del estudio¹⁷.

Cambios en la incidencia y tendencias de distribución por especies

En las últimas 2 décadas, la proporción de infecciones causadas por especies de CNA se ha incrementado exponencialmente¹⁸ y, actualmente, el 50-80% de los casos de candidemias se debe a dichas especies¹⁹. Dada la menor o nula sensibilidad de algunas de estas especies a los antifúngicos disponibles, esta tendencia emergente posee una especial relevancia clínica y terapéutica (tabla 1). Aunque controvertida, la utilización de los azoles, y en particular de fluconazol, se ha considerado uno de los factores principales en el cambio epidemiológico de la CI²⁰. En un reciente estudio multicéntrico europeo, las especies de CNA se identificaron en el 46% de los casos, y se aislaron más frecuentemente en los pacientes con neoplasias hematológicas (65%)²¹. En esta serie se incluyeron 2.089 casos de candidemia y la tasa de candidemia osciló entre 0,20 y 0,38 por 1.000 ingresos. La mortalidad cruda a los 30 días fue del 38% y se apreció también un aumento en la incidencia de *C. glabrata* con el incremento de la edad de los enfermos. Este aumento de especies de CNA, particularmente *C. glabrata* y de *C. krusei*, se ha relacionado con el empleo de azoles en varios estudios²². En el subanálisis de la contribución española al estudio europeo sobre candidemia (290 episodios), *C. albicans* constituyó el 43% de los aislamientos y la suma de *C. glabrata* y *C. krusei* sólo alcanzó el 11%²³. La incidencia anual media fue 3,5 por 100.000 habitantes. La mortalidad a los 30 días fue del 40% y la especie más asociada a una evolución fatal fue *C. krusei* (60%).

Durante los años ochenta, el género *Candida* causaba el 10-15% de las infecciones hematógenas diseminadas en receptores de alo-TPH cada año, especialmente las especies *C. albicans* y *C. tropicalis*, con una tasa de mortalidad del 30-40%. Esta elevada incidencia y mortalidad condujo al uso generalizado de profilaxis antifúngica. La profilaxis,

TABLA 1. Patrones de sensibilidad de las principales especies de *Candida* y otras levaduras a anfotericina B, azoles y equinocandinas

Patógeno	Anfotericina B	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol posaconazol	Caspofungina
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S ^a
<i>C. glabrata</i>	S a I	SDD a R ^b	SDD a R ^c	S ^a	S
<i>C. krusei</i>	S a I	R	SDD a R ^c	S ^a	S
<i>C. lusitaniae</i>	S a R ^d	S	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S a R	S a SDD	S	S	S
<i>C. dubliniensis</i>	S a I ^a	S, SDD, R	S	S	S
<i>Trichosporon</i>	S a R	S, SDD, R	S, SDD	S	R
<i>Blastoschizomyces</i>	S a R	S, SDD, R	S, SDD	S	R
<i>Malassezia</i>	S a I	S	S	S	ND
<i>Rhodotorula</i>	S	S, SDD	S, SDD	S, SDD	R

^aSensible, pero los datos clínicos son limitados. ^b10-15% de *C. glabrata* son resistentes al fluconazol. ^cSon resistentes al itraconazol ~ 50% de aislamientos de *C. glabrata* y ~ 30% de *C. krusei*. ^dUn 20% de los aislamientos son resistentes a anfotericina B.

S: sensible; I: intermedio; R: resistente; SDD: sensible dependiente de la dosis; ND: datos no disponibles.

junto con el amplio uso de antifúngicos en el tratamiento empírico, tuvo como resultado la aparición de especies de CNA como patógenos, especialmente *C. krusei* y *C. glabrata*, en los enfermos oncohematológicos²⁴. En un estudio reciente no se detectaron cambios en la incidencia global de candidemia, pero se apreció un ligero declinar en el porcentaje de aislamientos de *C. albicans*, con un incremento paralelo en la incidencia de especies de CNA²⁵. *C. krusei* se asoció con la exposición al fluconazol y, mediante técnicas de tipado molecular (*random amplification of polymorphic DNA*), no se demostró diseminación nosocomial ni brotes epidémicos, lo que implica que su aparición fue debida a la presión selectiva ejercida por el antifúngico. En centros monográficos de pacientes inmunodeprimidos, como el MD Anderson Cancer Center, el diagnóstico de candidemia por *C. krusei* aumentó tras el amplio uso de profilaxis con fluconazol²⁶. Además, la mortalidad relacionada con la candidemia por *C. krusei* fue del 49%, muy superior a la de *C. albicans* (28%). Sin embargo, este fenómeno epidemiológico es muy debatido, y otros grupos no corroboran el impacto del uso de azoles en la etiología de las infecciones por *Candida*, dado que la emergencia de *C. krusei* en asociación con la profilaxis de fluconazol se ha apreciado sólo en determinados centros. Recientemente, un grupo multicéntrico suizo ha comunicado una incidencia estable durante un período de 10 años, sin desviación hacia especies resistentes a azoles pese al incremento de las prácticas hospitalarias de riesgo y el aumento de trasplantes²⁷. Además, en este estudio, *C. albicans* siguió siendo la especie predominante (66%), seguida de *C. glabrata* (15%) y *C. tropicalis* (9%). Sin embargo, las diferencias geográficas dentro de un mismo continente pueden ser llamativas, y así, en Dinamarca, Arendrup et al²⁸ han mostrado que, aunque *C. albicans* sigue siendo la especie principal, con el 63% de los aislamientos entre los 303 episodios de fungemia registrados, la proporción de aislamientos con sensibilidad reducida al fluconazol y al itraconazol también ha aumentado en cepas diferentes de *C. krusei* o *C. glabrata*. En la serie danesa se ha producido un incremento continuo en la tasa anual de fungemia (11 casos/100.000 habitantes o 0,49 episodios/1.000 altas hospitalarias), mayor que en otros países. En España, un estudio multicéntrico, realizado en Barcelona por Almirante et al²⁹, ha registrado un porcentaje del 51% de aislamientos de *C. albicans* entre los 345 episodios de candidemia, seguido de *C. parapsilosis* (23%) y *C. tropicalis* (10%). En esta serie, la incidencia anual media fue de 4,3 casos/100.000 habitantes y de 0,53 episodios/1.000 altas hospitalarias; destaca un 11% de los casos de origen extrahospitalario. Además, el 89% de los pacientes eran portadores de un CVC al diagnóstico y en un 7% de las cepas se detectó sensibilidad disminuida a fluconazol.

En la actualidad, las especies de CNA causan entre el 35 y 65% de todas las candidemias en la población general (tabla 2), aunque ocurren con más frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de TPH (40-70%). Son menos frecuentes en los pacientes quirúrgicos o de cuidados intensivos (35-55%), niños (1-35%) o pacientes con infección por el VIH (0-30%). Las especies más frecuentes son *C. parapsilosis* (el 20-40% del total, estrechamente relacionada con los CVC y con la nutrición parenteral), *C. tropicalis* (10-30%), *C. krusei* (10-35%) y *C. glabrata* (5-40%); otras dos especies poseen el carácter de

emergentes: *C. lusitaniae*³⁰ (2-8%) y *C. guilliermondii* (1-5%). *C. rugosa*, *C. kefyr*, *C. famata* y *C. stellatoidea* son muy raras y causan menos del 1% de todas las fungemias.

Por último, el perfil de la candidemia por *C. krusei* ha sido revisado recientemente por Muñoz et al³¹, que describen 13 episodios en un período de 15 años. Es una entidad infrecuente, con una incidencia baja y estable, pese al amplio uso de los azoles, y que ocurre preferentemente en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo la infección por el VIH. En comparación con *C. albicans*, los episodios de candidemia por *C. krusei* aparecieron en pacientes que habían recibido con más frecuencia antifúngicos previamente, tenían una hemopatía maligna o neutropenia, se habían sometido a TOS o tomaban corticoides. Por el contrario, la presencia de sonda vesical o de intervenciones quirúrgicas era más habitual en la candidemia por *C. albicans*. Las lesiones cutáneas papulomaculares fueron más frecuentes en pacientes neutropénicos con aislamiento de *C. krusei* en el hemocultivo. La fungemia primaria, sin foco evidente, fue más frecuente en *C. krusei*, lo que sugiere probablemente un origen endógeno gastrointestinal. La mortalidad global fue del 38% para *C. krusei* y del 49% para *C. albicans*, en contraste con otras experiencias. Excepto para voriconazol (concentración inhibitoria mínima del 90% [CIM₉₀], 0,125 mg/l), los azoles y la 5-fluocitosina tuvieron una actividad escasa o nula frente a *C. krusei*, mientras que anfotericina B (CIM₉₀, 1 mg/l) mostró una buena actividad.

Cambios clínicos

Se reconocen varias formas clínicas de candidemia y CI con evidentes implicaciones terapéuticas: a) candidemia de brecha, o intercurrente; b) candidiasis hepatoesplénica o crónica diseminada; c) candidiasis recurrente tardía; d) candidiasis localizadas (endocarditis, osteomielitis, artritis, candiduria, abscesos), y e) infecciones relacionadas con cuerpos extraños y prótesis, en especial la asociada con CVC.

La candidemia intercurrente o de brecha es la que acontece, al menos, 5 días después de iniciar tratamiento antifúngico. La estancia en unidades de cuidados intensivos, la duración de la neutropenia, el uso de corticoides y la exposición previa y prolongada a antibióticos son factores de riesgo^{32,33}. La implicación causal del CVC es motivo de controversia. La mortalidad de la candidemia intercurrente parece superior. No en todos los estudios de este tipo de candidemia predominan los aislamientos de *Candida* resistentes a los azoles, pero se observa una tendencia a que cepas de *C. krusei* y *C. glabrata* sean más frecuentes. Por otra parte, también *C. lusitaniae* puede ser su causa en enfermos con cáncer o neutropenia, asociándose a fallo de tratamiento de la anfotericina B, y precisando combinación con azoles.

En la mayoría de los episodios de candidemia, la fiebre es el único signo de infección y sólo se documenta afectación orgánica en el 10% de los casos. Sin embargo, la candidiasis diseminada aguda es un cuadro grave, y comienza con shock séptico en el 10% de los pacientes. Algunos presentan lesiones cutáneas papulomaculares o nodulares, de color rojizo-purpúreo, resultado de la masiva diseminación hematogena de alto inóculo y las múltiples metástasis sép-

TABLA 2. Características de las principales especies de *Candida* distintas de *C. albicans* y otras levaduras emergentes causantes de infecciones fúngicas invasivas

Género/especie	Frecuencia y características	Factores de riesgo	Mortalidad
<i>C. krusei</i>	2-25% de las fungemias 13% en pacientes con cáncer 13-25% en pacientes con leucemia	Leucemia, TPH, neutropenia, profilaxis con fluconazol	Global 30-70%; atribuible 40%
<i>C. glabrata</i>	8-37% de las candidemias 4,5-13% en pacientes con cáncer	Tumor sólido, cirugía abdominal, profilaxis con fluconazol	Global 45%
<i>C. parapsilosis</i>	12-15% de las candidemias en pacientes con cáncer	Dispositivos intravasculares	Global 8%
<i>C. tropicalis</i>	4-25% de las candidemias 11-25% en TPH 18% en neoplasias hematológicas 4-9% en tumores sólidos	Leucemia aguda, neutropenia, mucositis	Global 33-90%
<i>C. lusitaniae</i>	2-9% de las candidemias Causa de candidemia de brecha	TPH, neutropenia, quimioterapia a altas dosis, neoplasia hematológica	Global 35%; atribuible 25%
<i>C. guilliermondii</i>	0,7-5,5% de las fungemias	Cáncer, TPH, neutropenia	Atribuible 24%
<i>C. dubliniensis</i>	3-25% de candidiasis orofaríngeas en enfermos VIH	Neutropenia, mucositis, lesiones orofaríngeas en enfermos VIH	No hay datos
Género <i>Trichosporon</i>	Fungemia, endocarditis, formas hepatoesplénicas, pápulas purpúricas, coriorretinitis	Leucemia, CVC, ADVP, válvulas protésicas	80% en los neutropénicos
<i>B. capitatus</i>	Fungemia, neumonía, formas hepatoesplénicas, nódulos cutáneos rojizos	Leucemia, CVC, antibióticos previos, lácteos contaminados	> 50% en los neutropénicos
Género <i>Malassezia</i>	Relacionada con formulaciones lipídicas parenterales; requiere lípidos para su crecimiento	Neonatos (RNBP), leucemia, CVC, quemados, TOS	Baja, salvo afección pulmonar
Género <i>Hansenula</i>	Desde fungemias asintomáticas a formas graves (con endocarditis)	Neonatos (RNBP), leucemia, CVC, ADVP	Baja, < 10%
Género <i>Saccharomyces</i>	Fungemia, endocarditis; 0,5% de las fungemias por levaduras en cuidados intensivos	Estancia prolongada en UCI, neonatos, quemados, uso de corticoides y probióticos, CVC	Global 30%

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; CVC: catéter vascular central; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; RNBP: recién nacidos de bajo peso; UCI: unidades de cuidados intensivos.

ticas viscerales y en tegumentos. La afectación pulmonar consiste en nódulos bilaterales que progresan a un infiltrado difuso y pueden cavitarse. La afección ocular es rara en neutropénicos pero existen casos de coriorretinitis, endoftalmatitis y afectación orbitaria.

La candidiasis diseminada crónica (CDC), o candidiasis hepatoesplénica, es una entidad reconocida como causa de fiebre en pacientes leucémicos en fase de recuperación de la aplasia posquimioterapia. Ocurre en torno al 7% de los pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia, aunque ha disminuido en los últimos años, posiblemente en relación con las profilaxis y los tratamientos antifúngicos empíricos. La CDC se hace patente clínicamente tras la recuperación de la neutropenia. En ella los hemocultivos suelen ser negativos y la siembra fúngica de los órganos diana ocurre mientras los pacientes están neutropénicos. Aunque puede afectar a diversos órganos, el más habitual es el hígado. La ecografía y la tomografía computarizada (TC) abdominal son útiles en el diagnóstico, pero la resonancia magnética es la prueba de imagen de mayor sensibilidad y especificidad. Como es habitual en los pacientes hematológicos, la biopsia hepática diagnós-

tica no suele ser factible por circunstancias clínicas que la contraindican, como la frecuente trombocitopenia. La mortalidad de esta complicación, per se, es baja, pero interfiere y causa retraso en el tratamiento antileucémico, con el consiguiente riesgo de progresión de la enfermedad hematológica³⁴, aunque algunos autores no consideran que la CDC sea una contraindicación para una posterior quimioterapia y TPH.

La candidemia recurrente tardía ocurre, como mínimo, un mes después de la aparente resolución de un episodio previo causado por la misma especie de *Candida*. La recurrencia se produce pese a la terapia antifúngica. Existe un período prolongado entre el episodio inicial y el recurrente (1-8 meses), y los factores predisponentes son los corticoides, la neutropenia y la permanencia de los catéteres³⁵. No suele encontrarse aparición de resistencias a los antifúngicos entre ambos episodios, y la recidiva de la infección se debe a una recurrencia de la cepa original más que a la reinfección por una nueva cepa de *Candida*. La recurrencia puede tardar meses en reaparecer y la negatividad de los hemocultivos de control no es sinónimo de erradicación microbiológica. La morbilidad es elevada y recuerda

TABLA 3. Categoría de la recomendación de las técnicas diagnósticas para levaduras y de los estudios de sensibilidad a los antifúngicos

	Categoría de la recomendación ^{a,b}
Técnicas diagnósticas	
Métodos convencionales de cultivo e identificación de levaduras	I-A, II-A
Deteción de抗igenos y anticuerpos mediante técnicas de ELISA	II-B
Deteción de anticuerpos frente a tubos germinales de <i>Candida</i> y anticuerpos antimicelio	II-B
Técnicas basadas en la aglutinación	II-C
Deteción del抗igeno capsular en el diagnóstico de la criptococosis	I-A
Diagnóstico genérico de micosis invasiva con detección de β (1,3)-glucano	II-B
Técnicas moleculares	II-B, II-C
Puebas de sensibilidad a los antifúngicos	
Cepas procedentes de cualquier infección invasiva	III-C
Cepas procedentes de enfermos inmunodeprimidos	III-C
Cepas procedentes de enfermos con fracaso terapéutico	II-B
Cepas procedentes de enfermos que han recibido profilaxis	II-B
Cepas pertenecientes a especies poco frecuentes	III-B
Estudios epidemiológicos	II-B

^aGrados de la calidad científica de las pruebas: I: evidencias basadas en al menos un estudio aleatorizado y controlado; II: evidencias apoyadas en al menos un estudio bien diseñado sin aleatorización, estudios de series temporales, pequeños estudios, pero con resultados de importancia capital; III: opiniones de expertos, experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités. ^bCategorías que indican la potencia estadística de la recomendación: A: evidencia de potencia estadística elevada que apoya la utilización; B: evidencia de potencia estadística moderada que apoya su empleo; C: pocas evidencias para apoyar o desaconsejar su uso; D: evidencia de potencia estadística moderada que desaconseja su empleo; E: evidencia de potencia estadística alta en contra de su utilización.

la necesidad de retirar los catéteres intravasculares como parte del tratamiento de la candidemia. La importancia de la retirada del CVC se ha constatado también mediante análisis multivariante en el reciente trabajo de Almirante et al²⁹, en el que la retirada del catéter fue uno de los factores protectores de muerte temprana.

Una descripción pormenorizada de las formas especiales de CI localizadas en diversos órganos o de la candidemia relacionada con CVC supera los objetivos de esta revisión y, por otro lado, han sido magníficamente expuestas recientemente³⁶.

Cambios micológicos

Los progresos en la micología más relevantes en el planteamiento clínico y en el abordaje terapéutico de la candidemia y de la CI se materializan en 3 aspectos: a) los avances en procedimientos diagnósticos microbiológicos que permiten recuperar, identificar y tipificar con mayor precisión, y de forma más rápida, los hongos levaduriformes; b) la estandarización de las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, y c) la aparición de especies emergentes de levaduras diferentes del género *Candida* (tablas 1 y 2).

En relación con la candidemia, es necesario esforzarse para identificar la especie de levadura implicada. También es aconsejable ocasionalmente incluir técnicas que ayuden a distinguir *C. albicans* de *C. dubliniensis* (patógeno fúngico subestimado por su similitud con *C. albicans* que desarrolla con más facilidad resistencia a los azoles). Por último, se dispone de diferentes métodos estandarizados para detectar resistencias *in vitro* a los antifúngicos, determinando la concentración inhibitoria mínima.

Antes de la introducción de los azoles no había necesidad real de realizar pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, puesto que la anfotericina B era el único agente disponible. El desarrollo de resistencia a los azoles por parte de *C. albicans*, la pérdida de sensibilidad en *C. glabrata* y la resistencia intrínseca al fluconazol de *C. krusei* condu-

jerón al desarrollo de los actuales métodos de estudio de sensibilidad a los antifúngicos. Se remite al lector interesado a una reciente revisión y guía de recomendaciones avalada por la SEIMC³⁷, que describe las pruebas disponibles y la opinión de expertos en torno al diagnóstico micológico y los estudios de sensibilidad a los antifúngicos (tabla 3). No obstante, se debe mencionar una técnica de detección de anticuerpos frente a los tubos germinales de *C. albicans*, y en concreto a una mejora de ésta que detecta anticuerpos antimicelio de especies de *Candida*, cuyo desarrollo, estudio y validación clínica han sido realizados por investigadores españoles y recientemente ha sido comercializada³⁸. Los ensayos con este método muestran una buena sensibilidad (85-88%) para la detección de CI cuando el hemocultivo es negativo³⁹, al menos en la candidemia de los pacientes críticos. La técnica debe aún ser contrastada en otro tipo de pacientes, como los hematológicos y trasplantados, para evaluar en ellos su reproducibilidad. La sensibilidad es mejor para *C. albicans*, pero también puede detectar infecciones por otras especies. A su vez, permitiría realizar una monitorización de la respuesta al tratamiento.

Además de la frecuencia creciente de aislamientos de especies de CNA, otras levaduras, entre las que se incluyen los géneros *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, *Geotrichum*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Hansenula* y *Rhodotorula* (tablas 1 y 2), están irrumpiendo como causantes de enfermedad, focal o diseminada, en los inmunodeprimidos. Entre las levaduras emergentes causantes de fungemia destacan *Blastoschizomyces capitatus*, *Trichosporon asahii* y *Saccharomyces cerevisiae*, cuyas características y patrón de comportamiento se han revisado recientemente en ca- suísticas de nuestro país⁴⁰⁻⁴².

Repercusión terapéutica

Los aspectos cambiantes comentados tienen implicaciones terapéuticas directas en las IFI por *Candida* y pue-

den resumirse en los siguientes aspectos: *a)* la publicación de numerosas recomendaciones⁴³⁻⁴⁶, que detallan las opciones de antifúngicos de primera elección y sus alternativas para cada situación y entidad, a las que remitimos al lector para su valoración personal; *b)* la duración no claramente establecida del tratamiento de la candidemia y su posible relación con el desarrollo de complicaciones metastásicas tardías; *c)* el papel de los nuevos antifúngicos, especialmente los nuevos azoles y las equinocandinas, basándose en los estudios de sensibilidad *in vitro* de aislamientos de *Candida*⁴⁷ y en la experiencia clínica acumulada^{48,49}, y *d)* el conocimiento experimental que fundamenta el papel a desempeñar en el futuro el tratamiento antifúngico combinado.

La duración óptima del tratamiento antifúngico de la candidemia es desconocida. Hasta ahora se ha promovido un tratamiento prolongado con el fin de prevenir complicaciones tardías debidas a focos metastásicos a distancia. Es posible que su duración y el desarrollo de complicaciones diferidas no tengan una relación tan lineal, como parece mostrar algún estudio⁵⁰, lo que sugiere que un tratamiento de 2 semanas o menos podría ser suficiente, siempre que la respuesta inicial sea favorable.

Pese a la excelente actividad *in vitro* de los nuevos antifúngicos frente a diversas especies de *Candida*, incluyendo los nuevos azoles (voriconazol, posaconazol, ravuconazol) y las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina), la experiencia clínica es aún reducida para afianzarlos como tratamientos de primera línea. De los comercializados, se ha publicado un estudio aleatorizado, doble ciego, y comparativo entre anfotericina B desoxicolato y caspofungina en CI⁴⁸. Esta última fue, al menos, tan efectiva como la anfotericina B para el tratamiento de la CI y la candidemia en el análisis por intención de tratamiento (el 72% de respuestas favorables frente al 63%, respectivamente). No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad, pero sí en los aspectos relacionados con la toxicidad (desfavorable para anfotericina B). Pese a las características de la población estudiada, con pocos enfermos neutropénicos o trasplantados, la indicación de la caspofungina en el tratamiento de la candidemia se ha consolidado en los pacientes críticos, estables o inestables, y en el enfermo hematológico con neutropenia grave. Ciertas dudas quedan por aclarar sobre su eficacia *in vivo* ante CI causadas por determinadas especies de CNA, como *C. parapsilosis*.

Respecto al voriconazol, hasta ahora sólo se disponía de estudios observacionales, basados en los enfermos incluidos en programas de uso compasivo para tratamiento de rescate de IFI graves, entre ellas la CI refractaria o intolerante a otros tratamientos antifúngicos⁴⁹. En estos estudios se alcanzaron porcentajes de respuesta global del 56%; menores del 50% para *C. albicans* y *C. glabrata*, pero casi del 70% para *C. krusei* y *C. tropicalis*. La tasa de respuesta en pacientes con fracaso previo de otros azoles fue del 58%. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó el voriconazol frente a una pauta de anfotericina B seguida de fluconazol en el tratamiento de la candidemia primaria en pacientes sin neutropenia⁵¹. En el análisis primario, la proporción con resultados satisfactorios a las 12 semanas (un objetivo principal poco habitual en los ensayos de candidemia) fue del 40% para ambos grupos. La supervivencia ac-

tuarial el día 98 fue del 63% con voriconazol y del 57% en la otra rama, y los perfiles de efectos adversos fueron comparables, salvo por la mayor incidencia de problemas renales en el grupo de la anfotericina B-fluconazol. La incertidumbre que se eleva no es sólo la cuantía del incremento de las CMI para voriconazol en los aislamientos de *Candida* resistentes al fluconazol, sino la potencial emergencia de resistencia cruzada. Sin embargo, en un reciente trabajo de Cuenca-Estrella et al⁵² sobre la sensibilidad *in vitro* de 351 aislamientos de especies de *Candida* procedentes de hemocultivos a 6 antifúngicos, el voriconazol fue activo frente a la mayoría de las cepas, incluso de las resistentes al fluconazol. Casi el 7% (24 cepas) mostró sensibilidad disminuida al fluconazol (CIM \geq 16 mg/l) y un 12% (43 aislamientos) a itraconazol. La CIM de voriconazol frente a los aislamientos con sensibilidad reducida al fluconazol fue de 0,01-8 mg/l, rango similar al de la distribución respecto al total de las cepas. Sólo se encontraron tres cepas con CIM \geq 1 mg/l para voriconazol (0,85%).

Por último, es escasa la información acerca del tratamiento antifúngico de combinación, tanto para la CI como para las IFI en general. Aunque los datos obtenidos *in vitro* con estudios de sinergia y los resultados en algunos modelos animales son alentadores, pocas son las pruebas disponibles acerca de su eficacia y su tolerancia⁵³. Además de distanciarse del dogma clásico entre el posible antagonismo de azoles y anfotericina B, un trabajo multicéntrico, aleatorizado y ciego, de tratamiento de la candidemia, en que se comparan dosis altas de fluconazol (800 mg/día) más placebo frente a la combinación de fluconazol con anfotericina B desoxicolato, en enfermos no neutropénicos y por especies diferentes de *C. krusei*⁵⁴, demostró que la combinación conseguía un "aclaramiento" de la candidemia más temprano que la monoterapia, sin diferencias en el porcentaje de éxito a los 30 días, pero sí en cuanto a la respuesta global (el 69 frente al 56%; $p = 0,02$). Recientemente, un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, comparativo entre la combinación de formulaciones lipídicas de anfotericina B y Mycograb (un anticuerpo monoclonal recombinante humano dirigido contra una chaperona, la proteína del shock caliente HSP-90) frente a la anfotericina B lipídica más placebo en pacientes con CI ha mostrado una mejor respuesta global, clínica y micológica con la combinación frente a la monoterapia, así como una reducción muy importante de la mortalidad atribuible⁵⁵. No obstante, por el momento no es posible precisar cuál es el régimen antifúngico de combinación más eficaz para la CI en diferentes huéspedes y para cada especie de *Candida*, ni tampoco los potenciales efectos secundarios de las combinaciones.

Orientaciones futuras y conclusiones

El incremento de la resistencia a los antifúngicos en las distintas especies de *Candida* estimula a seguir investigando y desarrollando nuevos agentes antimicóticos con mecanismos de acción alternativos, menor toxicidad y escaso potencial de interacciones farmacológicas. La posibilidad de una rápida y correcta identificación de especie y el acceso a las pruebas de sensibilidad a antifúngicos, junto con la disponibilidad de métodos y técnicas modernas de diagnóstico más temprano de la CI y de la candidemia,

promoverán las estrategias basadas en la estratificación de riesgos y en la terapia anticipada, y motivarán una reflexión sobre el papel de la profilaxis antifúngica y del tratamiento empírico. Frente al potencial patogénico de las levaduras clásicas y emergentes, debe erigirse una actitud terapéutica integral, donde el estado de inmunosupresión, el control de los factores nosocomiales, las opciones quirúrgicas, la inmunoterapia adyuvante y los fármacos inmunomoduladores, el uso de factores de crecimiento y la retirada de los CVC, además de los antifúngicos tradicionales y nuevos, deben formar parte de un todo indivisible.

Bibliografía

- 1 Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis.* 1999;29:239-44.
- 2 Rentz A, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis.* 1998;27:781-8.
- 3 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;37:1172-7.
- 4 Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R. Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:30-5.
- 5 Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1103-10.
- 6 Cantón E, Viudes A, Pemán J. Infección sistémica nosocomial por levaduras. *Rev Iberoam Micol.* 2001;18:51-5.
- 7 Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:319-24.
- 8 Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Borden RA, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood.* 2000;96:2055-61.
- 9 Jarque I, Saavedra S, Martín G, Pemán J, Pérez-Bellés C, Sanz MA. Delay of onset of candidemia and emergence of *Candida krusei* fungemia in hematological patients receiving prophylactic fluconazole. *Haematologica.* 2000;85:441-2.
- 10 Marr KA, Seidel K, White TC, Borden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis.* 2000;181:309-16.
- 11 Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaffer MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis.* 2001;33:177-86.
- 12 Leleu G, Aegeerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care.* 2002;17:168-75.
- 13 León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006;34:730-7.
- 14 Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis.* 2003;37:543-50.
- 15 Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr.* 2002;140:432-8.
- 16 Krcmery V, Laho L, Huttova M, Ondrusova A, Kralinsky K, Pevalova L, et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. *J Med Microbiol.* 2002;51:110-6.
- 17 Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med.* 2001;345:1660-6.
- 18 Abi-Said D, Anaissie E, Uzum O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1122-8.
- 19 Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50:243-60.
- 20 Girermani C, Martino P. Fluconazole and the changing epidemiology of candidemia. *Clin Infect Dis.* 1998;27:232-3.
- 21 Tortorano AM, Pemán J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:317-22.
- 22 Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Kart JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med.* 1991;325:1274-7.
- 23 Pemán J, Cantón E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:23-30.
- 24 Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1847-9.
- 25 Hope W, Morton A, Eisen DP. Increase in prevalence of nosocomial non-*Candida albicans* candidaemia and the association of *Candida krusei* with fluconazole use. *J Hosp Infect.* 2002;50:56-65.
- 26 Abbas J, Bodey GP, Hanna HA, Mardani M, Girkawy E, Abi-Said D, et al. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. *Arch Intern Med.* 2000;160:2659-64.
- 27 Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004;38:311-20.
- 28 Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgren B, et al. Seminational surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4434-40.
- 29 Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almeida M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1829-35.
- 30 Viudes A, Pemán J, Cantón E, Salavert M, Úbeda P, López-Ribot JL, et al. Two cases of fungemia due to *Candida lusitaniae* and a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:294-9.
- 31 Muñoz P, Sánchez-Somolinos, Alcalá L, Rodríguez-Creixems, Peláez T, Bouza E. *Candida krusei* fungaemia: antifungal susceptibility and clinical presentation of a uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55: 188-93.
- 32 Uzum O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1713-7.
- 33 Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:209-11.
- 34 Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica.* 2002;87: 535-41.
- 35 Clancy CJ, Barchiesi F, Falconi DiFrancesco L, Morris AJ, Snyderman DR, Yu VL, et al. Clinical manifestations and molecular epidemiology of late recurrent candidemia, and implications for management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:585-92.
- 36 Nucci M, Anaissie EJ. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis.* 2002;34: 591-9.
- 37 Gadea I, Cuenca-Estrella M, y Grupos MICOMED y GESITRA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Recomendaciones para el diagnóstico micológico y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2004;22:32-9.
- 38 García-Ruiz JC, Arilla MC, Regúlez P, Quindos G, Álvarez A, Pontón J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol.* 1997;35:3284-7.
- 39 Moragues MD, Ortiz N, Iruretagoyena JR, García-Ruiz JC, Amutio E, Rojas A, et al. Evaluation of a new commercial test (*Candida albicans* IFA IgG) for the serodiagnosis of invasive candidiasis. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2004;22:83-8.
- 40 Martino R, Salavert M, Parody R, Tomas JF, De la Cámara R, Vázquez L, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis.* 2004;38:335-41.
- 41 Peláez T, García-Arias V, Alcalá L, Fernández-Chico A, Blázquez A, Guinea JV, et al. Epidemiology and *in vitro* antifungal susceptibilities of *Trichosporon* spp.: an overview of a 15-year period. 43rd ICAAC, September 2003, p. 468. Abstract M-1222.
- 42 Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Perez MJ, Sanchez-Somolinos M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1625-34.
- 43 Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:161-89.

44. Gavaldá J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp. Enferm Infect Microbiol Clin. 2003;21:498-508.
45. Büchner T, Fegeler W, Bernhardt H, Brockmeyer N, Duswald KH, Herrmann M, et al. Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21:337-52.
46. Pachón J, Cisneros JM, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano de León-Naranjo F, Parra-Ruiz J, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. Enferm Infect Microbiol Clin. 2006;24:254-63.
47. Marco F, Danés C, Almela M, Jurado A, Mensa J, Puig de la Bellacasa J, et al. Trends in frequency and *in vitro* susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). Diag Microbiol Infect Dis. 2003;46:259-64.
48. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347:2020-9.
49. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashoff AML, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22:651-5.
50. Oude Lashof AML, Donnelly JP, Meis JFGM, Meer JWM, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22:43-8.
51. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2005;366:1435-42.
52. Cuenza-Estrella M, Rodríguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almeida M, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. J Antimicrob Chemother 2005;55:194-99.
53. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:693-715.
54. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis. 2003;36:1221-8.
55. Pachón J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, Van der Hoven B, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2006;2:1404-13.