



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta

Amalia del Palacio*, Julia Villar y Almudena Alhambra

Servicio de Microbiología, Unidad de Micología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de enero de 2009

Aceptado el 9 de febrero de 2009

Palabras clave:

Candidemia

Enfermedad invasora por *Candida*

Población pediátrica

Pacientes críticos

Pacientes oncohematológicos

Trasplantes de órgano sólido

RESUMEN

Antecedentes: La candidiasis invasora (CI) es la enfermedad fúngica oportunista más frecuente, tanto en niños como en adultos.

Objetivos: Se presenta una revisión actualizada sobre los aspectos epidemiológicos en neonatos, niños y adultos ingresados en unidades de cuidados intensivos, así como en pacientes oncohematológicos y receptores de trasplantes de órgano sólido.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed/Medline. Se presenta una revisión actualizada.

Resultados y conclusiones: La CI se asocia a una elevada morbilidad y costes económicos. En las últimas décadas, la enfermedad invasora debida a *Candida* spp. ha aumentado de forma significativa en pacientes críticos, ha disminuido en pacientes oncohematológicos, aunque en todas las distintas subpoblaciones son más prevalentes las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemiology of invasive candidiasis in pediatric and adult populations

ABSTRACT

Background: Invasive candidiasis (IC) is the most frequent fungal disease in children and adults.

Aims: To critically review and update the current epidemiology of *Candida* spp. disease in neonates, children and adults (critically ill patients and in oncohematologic patients and in solid organ transplant recipients).

Methods: We searched the PubMed/Medline, discussing the current data.

Results and conclusions: IC is associated with high attributable morbimortality and increased healthcare costs. In the last decades the incidence of invasive *Candida* spp. disease has increased in critically ill patients, has decreased in oncohematologic patients, although currently the involvement of non-*albicans* *Candida* species in the etiology of this disease is increasing steadily.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El término candidiasis invasora (CI) engloba una amplia variedad de enfermedades graves oportunistas, que incluye candidemia, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y afectación de diversos órganos profundos; excluye las infecciones superficiales y formas menos graves de enfermedad, como las candidiasis orofaríngeas y esofágicas⁴¹.

La CI es una enfermedad consecuencia de los avances médicos y tecnológicos aparecidos en los últimos años, y no es de extrañar que su incidencia sea mayor en los hospitales terciarios de países desarrollados^{41,42,63} (tabla 1).

En los países desarrollados, la CI es la micosis profunda oportunista más frecuente^{41,42,63}.

La CI tiene un impacto importante en la morbilidad^{41,42}, con una mortalidad atribuible directa que oscila entre el 15 y el 35% en adultos y entre el 10 y el 15% en neonatos y niños²⁰.

Asimismo, el impacto de la CI en los costes es muy elevado, y se ha calculado que en pacientes adultos cada episodio tiene un gasto aproximado de 40.000 dólares¹⁸.

Candida forma parte de la microbiota de piel, mucosas y aparatos digestivos y genital del hombre, por lo que la existencia de cultivos positivos no diferencia entre colonización, infección y enfermedad profunda¹¹. La dificultad para diagnosticarla hace que la verdadera incidencia de CI sea poco conocida. Su diagnóstico es un reto para el clínico (neonatólogos, pediatras, intensivistas, infectólogos, hemató-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apalacioh.hdoc@salud.madrid.org (A. del Palacio).

logos, etc.) debido a que su expresión clínica es inespecífica, y con frecuencia silente, o bien aparecen los signos y los síntomas cuando la enfermedad lleva un curso clínico prolongado. Un factor sobreañadido es que en los pacientes con CI hay otras morbilidades⁴⁶.

En la patogenia de la CI, hay 3 factores fundamentales: a) carga fúngica elevada o colonización, como consecuencia de la administración de antibióticos de amplio espectro; b) rotura de la integridad de la barrera cutáneo-mucosa por el uso prolongado de catéteres, cirugía, traumatismos, mucositis asociada a citotóxicos y radiación, y c) disfunción de la inmunidad que conlleva diseminación a tejidos profundos.

Es importante tener en cuenta que, para conocer la verdadera epidemiología de la CI, habría que basarse en estudios necrópsicos, dada la dificultad diagnóstica micológica y clínica de ésta²⁵. Las necropsias son esenciales si se quiere disponer de datos epidemiológicos sólidos y fidedignos. Sin embargo, actualmente, el porcentaje de autopsias realizadas en los hospitales es muy bajo²⁵.

Casi todos los estudios epidemiológicos se basan en datos proporcionados por los hemocultivos (candidemia) y, sin embargo, es importante tener en cuenta que las candidemias representan sólo entre el 10 y el 40% de los casos probados de CI.

Es importante hacer estudios epidemiológicos debido a varias razones: a) los grupos de riesgo son cambiantes; b) actualmente se dispone de más fármacos antifúngicos; c) las guías terapéuticas evolucionan y cambian las indicaciones; d) Las especies infectantes de *Candida* varían en el tiempo, y e) la prevalencia de las especies es distinta en los diferentes países, e incluso localmente pueden aparecer brotes nosocomiales hospitalarios por transmisión horizontal (debidos a distintas especies y/o factores).

La mayoría de los estudios publicados se basan en candidemias aparecidas en los hospitales. Sólo una minoría de estudios se basan en candidemias adquiridas en la comunidad. En este último caso, se debe a la utilización de tratamiento intravenoso domiciliario, hecho frecuente en Estados Unidos.

En la tabla 2 se recoge la distribución de candidemia por grupos de pacientes (basada en un estudio prospectivo realizado en 6 hospitales de Inglaterra y Gales)²⁴. Según este estudio, la incidencia fue de 18,7 casos por 100.000 habitantes.

En esta revisión expondremos la epidemiología de la CI en distintas subpoblaciones: a) neonatos; b) población pediátrica (neutropénicos, pacientes críticos y receptores de trasplante); c) pacientes crí-

ticos adultos no neutropénicos; d) receptores de trasplantes de órgano sólido, y e) pacientes oncohematológicos adultos y/o receptores de precursores hematopoyéticos.

Epidemiología de la candidiasis invasora en el neonato

Hace 2 décadas, Odds³⁴ afirmaba en su clásico libro de texto que la CI era rara en el recién nacido, excepto en el prematuro de peso muy bajo, y como factores de riesgo se mencionaba la intubación, catéteres intravasculares y tratamiento con antibióticos de amplio espectro, conjuntamente con alteraciones congénitas (sin especificar) e inmadurez de la inmunidad.

Veinte años después, se conocen mejor los factores de riesgo y la epidemiología de la CI neonatal. La identificación de estos factores es muy importante para instaurar tratamiento antifúngico adelantado y tratamiento empírico antifúngico. En el caso de instaurar profilaxis, los factores de riesgo deben identificarse desde el momento del nacimiento.

Las infecciones debidas a *Candida* son las más prevalentes de las infecciones fúngicas en neonatos, y la candidemia ocupa el tercer lugar en prevalencia en los aislamientos de hemocultivos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal (UCIN). La candidemia neonatal tiene como consecuencia la diseminación a diversos lugares anatómicos profundos⁴.

La incidencia de candidiasis neonatal en niños de peso muy bajo (< 1.000 g) oscila entre el 7 y el 20%, y tan sólo es del 1% en neonatos con peso superior a 1.500 g⁶⁰.

En España, en un estudio prospectivo realizado en Barcelona en UCIN durante los años 2002-2003, se estimó que la incidencia anual de la candidemia en neonatos era de 32,6 casos por cada 100.000 nacimientos y de 1,1 por cada 100 altas de UCIN, y casi todos los casos aparecieron en neonatos con peso muy bajo, con una mortalidad del 21%⁵¹.

En la tabla 3 se recogen los factores de riesgo de la candidiasis neonatal, según Zaoutis y Walsh⁷⁰.

En cuanto a la distribución de las especies infectantes de *Candida*, ha habido un aumento de las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, especialmente de *Candida parapsilosis*, siendo ésta la especie más prevalente después de *C. albicans* según se puede observar en la tabla 4, adaptada de Roilides et al⁵² y Levy et al²⁸.

La transmisión horizontal de *C. parapsilosis* (a través de las manos del personal sanitario) está documentada en esta población²⁹. La mayoría de los casos se asocian al catéter, por lo que la retirada de éstos es curativa y se asocia a una mortalidad menor⁴⁹.

Epidemiología de la candidiasis invasora en edad pediátrica (neutropénicos, pacientes críticos y receptores de trasplante)

En población pediátrica, los niños con enfermedades oncohematológicas, receptores de trasplantes, así como niños con nutrición parenteral total (NPT), tienen riesgo de desarrollar CI^{6,7,53}.

En un estudio retrospectivo en niños con leucemia aguda, Castagnola et al⁷ encontraron en población pediátrica una incidencia de enfermedad fúngica invasora (EFI) del 0,021 en leucemias linfoblásticas y del 0,048 en las no linfoblásticas, y las debidas a levaduras representan el 45% (la mayoría causadas por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*).

Asimismo, Rosen et al⁵³ en un estudio unicéntrico realizado en más de 1.000 niños con enfermedades oncológicas encontraron EFI en el 5% de los pacientes, ocasionando *Candida* más del 60% de ellas, siendo en el 62% de los niños la neutropenia el principal factor de riesgo.

En los niños receptores de precursores hematopoyéticos, *Candida* spp. causa el 30% de las EFI⁸, y en los receptores de trasplante de órgano sólido, los receptores de hígado son los que tienen un riesgo mayor de EFI debido a *Candida*⁶⁵, ya que ésta es la causa del 90% de las EFI en dicha población.

Tabla 1

Avances médicos responsables de la mayor incidencia de candidiasis invasora, según Pappas⁴¹

Antimicrobianos de amplio espectro
Uso de catéteres centrales de forma prolongada
Utilización de hemodiálisis en unidad de cuidados intensivos
Uso prolongado de inmunodepresores (glucocorticoides y otros inmunomoduladores)
Utilización amplia de prótesis internas
Quimioterapia agresiva antineoplásica

Tabla 2

Porcentaje de candidemia: distribución

	Porcentaje
Unidad de cuidados intensivos	45
Cirugía general	40
Hematología	11
Tumores de órgano sólido	10
Prematuros	7
Trasplante de órgano sólido	4
Virus de la inmunodeficiencia humana	1
Quemaduras	1

Modificada de Kibbler et al²⁴. El 90% de los pacientes tenía catéteres intravenosos y el 77% había sido tratado con antibióticos.

Tabla 3

Factores de riesgo de candidiasis neonatal en unidad de cuidados intensivos neonatal

Peso muy bajo
Uso de cefalosporinas de tercera generación
Catéteres venosos centrales
Uso previo de intralípidos
Nutrición parenteral
Shock/coagulación intravascular diseminada
Fármacos anti-H ₂
Corticosteroides
Puntuación < 5 en el test de Apgar
Intubación o estancia superior a 7 días en unidad de cuidados intensivos neonatal
antecediendo a la candidiasis
Colonización gastrointestinal con <i>Candida</i>
Malformaciones congénitas

Modificada de Zaoutis et al⁷⁰.**Tabla 4**Porcentaje de *Candida* aisladas en unidad de cuidados intensivos neonatal

	Roilides et al ⁵² (%)	Levy et al ²⁸ (%)
<i>C. albicans</i>	65	64,3
<i>C. albicans</i> y <i>C. parapsilosis</i>	0	7,1
<i>C. parapsilosis</i>	16	21,4
<i>C. tropicalis</i>	7	1,8
<i>C. lusitanae</i>	5	0
<i>C. guilliermondii</i>	3	0
<i>C. glabrata</i>	2	5,4
<i>C. intermedia</i>	2	0

Modificada de Roilides et al⁵² y Levy et al²⁸.

Hay que tener en cuenta que la introducción del fluconazol (en tratamiento empírico y profiláctico) en los últimos 20 años ha traído como consecuencia, tanto en niños como en adultos, un cambio en la epidemiología de las EFI en pacientes oncohematológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos, con un descenso de la incidencia de las debidas a levaduras, y han aparecido candidiasis de brecha resistentes a fluconazol, como *Candida krusei* y *Candida glabrata*^{31,32}. En los pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos con tratamiento profiláctico con fluconazol o quinolonas, la bacteriemia y la enfermedad por citomegalovirus son factores de riesgo de candidemia³². En los receptores de trasplante hepático, la incidencia de CI ha bajado de forma considerable, fundamentalmente debido a los avances técnicos quirúrgicos, pues incluso sin profilaxis antifúngica la incidencia de CI se sitúa en torno al 5%. Los factores de riesgo de CI son el fallo renal, altos requerimientos transfusionales durante la intervención, retrasplante, complicaciones quirúrgicas postrasplante que requieren laparotomía y coledocoyunostomía.

En población pediátrica no neutropénica en UCI pediátrica (UCIP), hay diferencias en la epidemiología, especies de *Candida* infectantes y diferencia en las enfermedades subyacentes cuando se comparan con los pacientes críticos adultos, siendo en aquellos importante la coexistencia de anomalías congénitas¹⁵. La candidemia en el paciente pediátrico aumenta los costes de forma significativa, así como la duración de la estancia hospitalaria⁶⁹.

La incidencia de CI en esta población en UCIP se sitúa en 43 casos por 100.000 admisiones pediátricas⁶⁹.

En la década de 1990, la incidencia de candidemia en población pediátrica distintivamente era menor que en adultos⁶¹. Posteriormente, en los últimos años, su incidencia en niños ha aumentado en paralelo con la población adulta¹. En Europa, en un estudio multicéntrico basado en datos de 20 UCIP, se estableció que *Candida* era la causa del 9% de las infecciones, y representaba el tercer patógeno más frecuente después de las bacteriemias (68%) y virus (22%)⁴⁸. En Estados Unidos, en un estudio en 35 UCIP, *Candida* fue el segundo patógeno más frecuente, con una incidencia del 17,3%, después de estafilococo coagulasa negativo (21%)⁴².

Tabla 5Especies de *Candida* aisladas en hemocultivos en niños menores de 13 años y pacientes con edad superior a 13 años

Especies	Pacientes		
	< 13 años, n (%)	> 13 años, n (%)	Total, n (%)
<i>C. albicans</i>	7 (49)	655 (45)	725 (46)
<i>C. glabrata</i>	9 (6)	304 (21)	313 (19)
<i>C. parapsilosis</i>	49 (34)	176 (12)	225 (14)
<i>C. tropicalis</i>	11 (8)	175 (12)	186 (12)
<i>C. krusei</i>	0	26 (2)	26 (2)
<i>C. guilliermondii</i>	0	2 (< 1)	2 (< 1)
<i>C. lusitanae</i>	1 (< 1)	13 (< 1)	14 (1)
<i>C. kefyr</i>	0	3 (< 1)	3 (< 1)
<i>C. lipolytica</i>	0	5 (< 1)	5 (< 1)
<i>C. rugosa</i>	0	4 (< 1)	4 (< 1)
Polifúngica*	4 (3)	73 (5)	77 (5)
Total	144 (100)	1.449 (100)	1.593 (100)

*Más de una especie de *Candida* aislada en hemocultivo.Modificada de Pappas et al⁴².

Los factores de riesgo de candidemia y CI en niños ingresados en UCIP son similares a los que a continuación expondremos en población adulta, aunque en niños es más frecuente la intubación intratraqueal (el 69 frente al 48%) y la NPT (el 79 frente al 50%)⁴². La colonización multifocal mucosa coloca a los niños en riesgo más alto de desarrollar CI, aunque esto es objeto de un debate interminable⁵⁸.

En cuanto a las especies infectantes, las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* son las más prevalentes en niños, especialmente *C. parapsilosis*. En la tabla 5 se encuentran las especies aisladas en hemocultivos en población pediátrica y pacientes mayores de 13 años de edad⁴², en una cohorte de 1.593 pacientes.

Epidemiología de la candidiasis invasora en el paciente crítico adulto no neutropénico

En la tabla 6 se recogen los factores de riesgo de CI en el paciente crítico adulto no neutropénico³⁵. El significado de la colonización por *Candida* en adultos es objeto de debate continuo. Cuando hay colonización (especialmente en varios lugares anatómicos), sólo es un factor de riesgo y no equivale a enfermedad que requiera tratamiento, puesto que ningún estudio ha demostrado que haya un beneficio al instaurar tratamiento en pacientes colonizados³⁵. El factor de riesgo independiente más importante de CI es la estancia prolongada en UCI^{39,50}. En la primera semana de estancia en UCI, la incidencia de CI es baja y empieza a aumentar después y su incidencia es mayor el día 21⁵⁰. La pancreatitis aguda grave también es un factor de riesgo independiente de CI, ya que la incidencia de esta última es elevada, en torno al 25-35%⁶⁶.

Hay que resaltar que es objeto de debate si los distintos factores de riesgo tienen una relación por la que causan específicamente CI por distintos mecanismos patofisiológicos, o simplemente son marcadores de la gravedad de la enfermedad, que a su vez predisponen a los pacientes a la CI.

Ante un paciente crítico determinado, cabría hacerse la pregunta siguiente: ¿quién va a desarrollar CI? Una estrategia práctica sería identificar inicialmente a los pacientes con riesgo alto de CI³⁹. Según un estudio retrospectivo que incluye a 2.890 pacientes, los factores que concurren los primeros 4 días de estancia en la UCI son los siguientes: a) diabetes mellitus; b) hemodiálisis de *novo*; c) NPT, y d) antibióticos de amplio espectro.

Estos 4 factores englobarían el 78% de todos los casos de CI, siempre que no hayan recibido tratamiento antifúngico y se hayan identificado estos 4 factores de riesgo durante los primeros 4 días de estancia en la UCI³⁸.

En España, León et al²⁷ han desarrollado un sistema de puntuación (*score*) con la finalidad de identificar a los candidatos en UCI para establecer tratamiento antifúngico temprano en pacientes críticos

Tabla 6

Factores de riesgo de candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico adulto

Tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos
Antibióticos de amplio espectro
Hemodiálisis/fallo renal
Catéteres venosos centrales
Gravedad de la enfermedad de base
Nutrición parenteral total
Perforación gastrointestinal o cirugía
Pancreatitis aguda grave
Esteroides u otros inmunodepresores
Ventilación mecánica
Politransfusiones
Colonización por <i>Candida</i> en varios lugares anatómicos
Diabetes mellitus
Cáncer y quimioterapia
Trasplantes

Modificada de Ostrosky-Zeichner³⁵.

colonizados por *Candida*⁴⁰. En este estudio multicéntrico, se incluyeron más de 1.600 pacientes críticos, no neutropénicos, con varios factores de riesgo, y mediante estudio estadístico los que tenían un sistema de puntuación superior a 2,5 tenían un riesgo alto de desarrollar CI.

Recientemente, Ostrosky-Zeichner et al³⁶, después de analizar de forma retrospectiva a 649 pacientes críticos no neutropénicos colonizados con *Candida*, han presentado los resultados preliminares de una regla de predicción clínica para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar CI.

Un campo en desarrollo para identificar a pacientes críticos con riesgo de CI es la utilización de marcadores de CI, a partir de la positividad de éstos para establecer un tratamiento antifúngico anticipado^{40,62}. Así, por ejemplo, en un estudio retrospectivo en pacientes críticos quirúrgicos colonizados con *Candida*, se trató a los pacientes de forma empírica con fluconazol por fiebre refractaria al tratamiento antibiótico, y los que tenían β -1,3-D-glucano positivo en sangre respondieron significativamente mejor que los que tenían la prueba negativa⁶².

La incidencia general de CI en los pacientes críticos se sitúa en torno al 2%³⁰, aunque, como ya hemos comentado, hay subgrupos de pacientes de riesgo alto, como por ejemplo los pacientes con perforación gastrointestinal recurrente, en los que la incidencia es muy elevada y se sitúa en torno al 35%^{14,37}. En Estados Unidos, *Candida* causa alrededor del 10% de las sepsis en UCI, siendo el patógeno que se aísla en tercer lugar⁶⁸.

En la década de 1980, aumentó la incidencia de CI, y posteriormente apareció una disminución en UCI; sin embargo, esta disminución no fue uniforme^{30,44,64}.

Se admite que entre el 33 y el 55% de las candidemias aparecen en UCI^{2,12,24,44,64}.

Las candidemias tienen una mortalidad atribuible alta, que se sitúa en torno al 50% (rango 30-65%)^{2,5,12,20,24,42,69}.

En cuanto a las especies infectantes, *C. albicans* era la principal especie causante de CI hace 20 años y en estos últimos años las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* han ido aumentando^{26,41,42,44,51,63,68}. Aunque es objeto de debate, la opinión más extendida es que el uso profiláctico y empírico de fluconazol ha contribuido a este cambio³². Desde hace unos años, *C. albicans* muestra una tendencia a producir menos CI, mientras que *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* muestran una tendencia opuesta⁴⁴. También hay una distribución geográfica de las especies, así *C. albicans* representa el 37% en América Latina y el 70% en Noruega, habiendo aumentado *C. glabrata* en Estados Unidos (20-24%), siendo la frecuencia de esta especie muy baja en América Latina⁴⁴, la cual en Europa oscila entre el 9 y el 10%⁴⁴. Estas variaciones de *C. glabrata* se han atribuido al uso de los azoles y a otros factores⁴⁴, como la edad, enfermedades subyacentes, etc. *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* predominan en América Latina.

La mortalidad en las infecciones debidas a especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* es más elevada que en las producidas por *C. albicans*¹³.

Tiene importantes implicaciones terapéuticas identificar las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* en el caso de CI, porque algunas especies como *C. krusei* son inherentemente resistentes al fluconazol o pueden adquirir resistencias secundarias, como es el caso de *C. glabrata*.

Se conoce la importancia fundamental que tiene instituir el tratamiento antifúngico en las 12-24 h de aislamiento en hemocultivos de *Candida*, porque la mortalidad desciende de forma significativa en relación con la rapidez del inicio del tratamiento antifúngico^{16,19,21,33,43}. El reconocimiento rápido de la especie infectante en hemocultivos^{16,22} es pues muy importante, con el objeto de adelantar la instauración del tratamiento. La observación de que una especie potencialmente resistente, como es *C. glabrata*, crece más rápidamente en medios anaerobios que en los aerobios resulta tener utilidad para el tratamiento temprano⁴⁵. Desde un punto de vista clínico, también se ha intentado diferenciar las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*^{10,13,56}, aunque estos estudios no hayan resultado totalmente esclarecedores.

Asimismo, se ha reconocido como factor de riesgo de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* la utilización de fluconazol^{2,56}, de caspofungina¹⁷, así como la cirugía gastrointestinal y el tratamiento antifúngico asociado en pacientes críticos con candidemia⁴⁷.

Epidemiología de la candidiasis invasora en receptores de trasplante de órgano sólido

En los receptores de trasplante de órgano sólido, las distintas especies de *Candida* son la causa de la mayor parte de las EFI⁵⁹, a excepción de los receptores de trasplante de pulmón, en los que *Aspergillus* es la causa de la gran mayoría de las EFI⁵⁹.

Los receptores de trasplante hepático con 2 o más factores de riesgo tienen una probabilidad alta de desarrollar CI, en torno al 23%⁶⁷, siendo entre los pacientes trasplantados los que tienen la incidencia más alta de CI. En este subgrupo de población, hace unos años, la incidencia de CI era más alta, pero el perfeccionamiento y el avance de las técnicas quirúrgicas han hecho que descienda esta incidencia en este subgrupo de población⁵⁷. Los factores de riesgo son el retrasplante, creatinina > 2 mg/dl, coledocoyunostomía, uso intraoperatorio de más de 40 unidades de sangre y colonización por *Candida* detectada en los 2 días anteriores y 3 días posteriores al trasplante⁵⁷. La incidencia de EFI en receptores de trasplante de corazón, páncreas y de intestino (entre el 10 y el 60%) es mayoritariamente debida a *Candida* (72-100%)⁵⁵.

En los receptores de trasplante renal, páncreas e intestino delgado, los factores de riesgo de CI son comunes o superponibles a los ya enumerados en el caso de trasplante renal, y en el caso de páncreas se añaden como factores de riesgo: la trombosis vascular del injerto, la pancreatitis posreperfusión y el alentuzumab. En los trasplantes de intestino delgado, los factores de riesgo son el rechazo o la disfunción del injerto, la interrupción de las anastomosis y una inmunodepresión mayor^{55,57}.

Debido a la introducción de profilaxis antifúngica y al tratamiento empírico en los receptores de trasplante de órgano sólido, han aparecido especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*^{23,59}, muchas de ellas resistentes, como *C. glabrata* y *C. krusei*.

Epidemiología de la candidiasis invasora en pacientes oncohematológicos adultos y/o receptores de precursores hematopoyéticos

La prevalencia y/o la mortalidad de CI ha disminuido en los últimos años, y en cambio se ha producido un aislamiento mayor de especies no *albicans* en pacientes oncohematológicos. Así, por ejem-

plo, en un estudio basado en necropsias en el Hospital Oncológico Anderson de Estados Unidos, efectuado entre 1989 y 2003, se observó un predominio de *C. glabrata* (31%) y *C. krusei* (24%) en los pacientes con malignidad hematológica y en tumores sólidos. *C. glabrata* y *C. krusei* causaron el 18 y el 2%, respectivamente, en estos últimos⁹. El factor más importante era la neutropenia, mientras que los catéteres venosos eran el origen de candidemia, más frecuente en pacientes con tumores sólidos que en oncohematológicos (el 36 frente al 13%)⁹. El aumento de prevalencia de *C. glabrata* y *C. krusei* es objeto de debate; entre otros, los factores que se citan son la edad, la localización geográfica y el amplio uso de fluconazol en profilaxis en pacientes con leucemia mieloide aguda y receptores de precursores hematopoyéticos³². Este último punto es objeto de controversia, porque este cambio ya se había observado antes de la introducción del fluconazol o en pacientes que no se habían tratado con este antifúngico³². En España, en un estudio de la Red de Estudio de Infección en el Trasplante (RESITRA)⁵⁴, realizado en pacientes receptores de precursores hematopoyéticos, se encontró menos del 5% de CI en una cohorte de 1.318 pacientes. La introducción del fluconazol en profilaxis hizo que la incidencia de CI se situara en torno al 5% (similar a lo encontrado en el estudio de RESITRA)³. Los factores de riesgo relacionados con CI son la colonización gastrointestinal, la enfermedad por citomegalovirus y el episodio previo de bacteriemia³².

Conclusiones

Antes de la década de 1990, la atención se centraba en pacientes oncohematológicos, por el elevado riesgo de candidemia. Últimamente, los pacientes críticos no neutropénicos, especialmente con estancia prolongada en UCI quirúrgica, han emergido como una subpoblación con riesgo importante de CI. Igualmente, son objeto de atención los receptores de trasplante de órgano sólido con fallo renal, postoperatorio complicado, edad avanzada, con aumento de inmunodepresión e infecciones bacterianas repetidas. En estos últimos años, los avances en neonatología han traído también como consecuencia un aumento de CI.

Por todo lo expuesto, la CI es un problema persistente, ya que la mortalidad no ha cambiado en los últimos años.

Los estudios epidemiológicos demuestran que han emergido especies de *Candida* resistentes al tratamiento con fluconazol (especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*), con distribución geográfica variable.

Se están haciendo esfuerzos por hacer estudios prospectivos en las distintas subpoblaciones y para establecer una estratificación del riesgo.

Agradecimientos

Subvenciones y becas: Fondo de Investigaciones Sanitarias, beca PI070107 (a AdP), Fundación Mutua Madrileña Automovilística (a AdP) y beca médica de Pfizer, España (a AdP).

Declaraciones de los autores

Los autores no tienen nada que declarar.

Bibliografía

- Abelson JA, Moore T, Bruckner D, Deville J, Nielsen K. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric inpatients over 11 year at a tertiary care institution. *Pediatrics*. 2005;116:61-67.
- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sánchez F, Ayats J, Jiménez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodríguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A and the Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infections results from population-based surveillance, Barcelona, Spain from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829-1835.
- Barnes PD, Marr KA. Risk, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Br J Haematol*. 2007;139:519-531.
- Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rower JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics*. 2003;112:634-640.
- Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, D'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008;34:292-299.
- Cano MV, Perz JF, Craig AS, Liu M, Lyon GM, Brandt ME, Lott TJ, Lasker BA, Barrett FF, Mc Neil MM, Schaffner W, Hajjeh RA. Candidemia in pediatric outpatients receiving home total parenteral nutrition. *Med Mycol*. 2005;43:219-225.
- Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, Fioredda F, Micalizzi C, Viscoli C, Hanpt R. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2005;41:1439-1445.
- Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G, Caselli D, Caviglia I, Parodi S, Rondelli R, Cornelli P, Mura R, Santoro N, Russo G, De Santis R, Buffardi S, Viscoli C, Haupt R, Rossi, Mario R. Fungal infection in children with cancer: a prospective multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis*. 2006;25:634-639.
- Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care center: an autopsy over a 15 year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006;91:986-989.
- Chow JK, Golan I, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawila V, Young J, Hadley S. Factors associated with candidemia caused by non-*albicans Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1206-1213.
- Cuétara MS, Alhambra A, Del Palacio A. Diagnóstico microbiológico tradicional de la candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:4-7.
- Di Nubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from a randomized clinical trial. *J Crit Care*. 2007;22:237-244.
- Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganadis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008;106:523-529.
- Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Panatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999;27:1066-1072.
- Filioti J, Spiroglou K, Panteliadis CP, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2007;33:1272-1283.
- Forrest GN, Mankes K, Jabra-Rizk MA, Weekes E, Johnson JK, Lincalis DP, Venezia RA. Peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization-based identification of *Candida albicans* and its impact on mortality and antifungal therapy costs. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3381-3383.
- Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect*. 2008;56:126-129.
- Fridkin SK. Candidemia is costly-plain and simple. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1240-1241.
- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:25-31.
- Gudlaugsson O, Gillispie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Riekema D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2002;37:1172-1177.
- Hope WW, Drusano GL, Moore CB, Sharp A, Louie A, Walsh TJ, Denning DW, Warn PA. Effect of neutropenia and treatment delay in the response to antifungal agents in experimental disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:285-295.
- Horvath LL, George BJ, Hospental DR. Detection of fifteen species of *Candida* in an automated blood culture system. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3062-3064.
- Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson D, Wagener MM, Kusne S, Singh N. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation*. 2003;75:2023-2029.
- Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, Gransden WR, Holliman RE, Johnson EM, Perry JD, Sullivan DJ, Wilson JA. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect*. 2003;54:18-24.
- Knocke M, Bernhardt H, Schwesinger G. Is there a need for autopsies in the management of fungal disease? *Mycoses* 2008;51:291-300.
- Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans Candida* spp. causing fungemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*. 2002;50:243-260.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla Salas J, Alvarez Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006;34:730-737.
- Levy I, Shalit I, Askenazi S, Klinger G, Sirota L, Linder N. Duration and outcome of persistent candidemia in newborn infants. *Mycoses*. 2006;49:197-201.
- Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, Boldrini A, Campa M, Senesi S. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2363-2369.

30. Marchetti D, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino G, Calandra T, Glamer MP, Tauber MG, Pittet D, for the Fungal Infections Network of Switzerland. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2004;38:311-320.
31. Marchmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(Suppl):53-56.
32. Marr KA, Seidel K, White TC, Borden RA. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis*. 2000;181:309-316.
33. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640-3645.
34. Odds FC. Candidemia and candidosis. Factors that predispose the host to candidosis. London: Balliere Tindal; 1988. p. 93-114.
35. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:533-537.
36. Ostrosky-Zeichner L, Aranha L, Eggiman P, Garbino J, Herbrecht R, León C, Lortholary O, Pappas P, Sobel J, Sorrell T, Muller E; Treat Study Group, Houston, Tx. Preliminary results of a multicenter, international, retrospective study to validate a clinical prediction rule (CPR) to identify critically-ill patients at a risk of invasive candidiasis (IC) for treatment with empirical antifungal therapy (TREAT study). Washington DC, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008. Abstract M-1853.
37. Ostrosky-Zeichner L, Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34:857-863.
38. Ostrosky-Zeichner L, Soble J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, Nucci M, Pappas PG, Bradley ME, Major S, Zimmer L, Wallace D, Dismukes WE, Rex JH. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:271-276.
39. Del Palacio, Alhambra A, Cuétara MS. Factores de riesgo de la candidiasis invasora: estratificación. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:29-31.
40. Del Palacio, Alhambra A, Cuétara MS. Estrategias de tratamiento: profilaxis, tratamiento empírico, precoz (anticipado) y dirigido de candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:35-38.
41. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin N Am*. 2006;20:485-506.
42. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kaufman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE, for the NIAID mycoses study group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634-643.
43. Parkins MD, Sobuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:613-618.
44. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133-163.
45. Pitart C, Marco F, Almela M, Muñoz A, Soriano A, Martínez J, Puig J, Mensa J. Time-to-positivity and blood anaerobic culture vials can predict *Candida glabrata* bloodstream infections. Washington DC, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008. Abstract M-704.
46. Pittet D, Garbino J. Fungal Infections in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 1995;1:369-380.
47. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, Sorrell TC. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans* *Candida* spp. *Crit Care Med*. 2008;36:2034-2039.
48. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:260-263.
49. Reissa E, Lasker BA, Iqbal NJ, James MJ, Arthington-Skaggs BA. Molecular epidemiology of *Candida parapsilosis* sepsis from outbreak investigations in neonatal intensive care units. *Infect Genet Evol*. 2008;8:103-109.
50. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1191-1200.
51. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sánchez F, Gene A, Xercavins M, Fontanals D, Rodríguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A. Candidemia in neonatal intensive care units, Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:224-229.
52. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Dotis J, Hatziioannidis E, Tsivitanidou M, Bibashi E, Filioti I, Sofianou D, Gil-Lamaignere C, Mueller FM, Kremenopoulos G. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:745-750.
53. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:135-140.
54. Ruiz I, Rovira M, Gavalda J. Proven or probable invasive fungal infections (IFI) in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. San Francisco CA, Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006. Abstract M-888.
55. Salavert M. Prophylaxis, pre-emptive or empirical antifungal therapy: which is best in non-lung transplant recipients? *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:S149-S153.
56. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia. *Crit Care Med*. 2007;35:1077-1083.
57. Singh N. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients: considerations for clinical trial design. *Clin Infect Dis*. 2004;39:S200-S206.
58. Singhi S, Rao R, Chakrabarti A. *Candida* colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care*. 2008;9:91-95.
59. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol*. 2007;45:305-320.
60. Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK Jr. Neonatal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:603-615.
61. Stamos JK, Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. *Clin Infect Dis*. 1995;20:571-575.
62. Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, Imamura Y, Murakami Y, Sasaki M, Morifuji M, Yokoyama Y, Kouyama M, Yokoyama T, Sueda T. Combined assessment of beta-D-glucan and degree of *Candida* colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J Surg*. 2004;28:625-630.
63. Tortorano AM, Pemán J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, Biraghi E, Cantón E, Zimmermann K, Seaton S, Grillot R, and the ECMM working group on candidemia. 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;23:317-322.
64. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP, and the National Nosocomial Infectious Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis*. 2002;35:627-630.
65. Verma A, Wade JJ, Cheeseman P, Samaroo B, Rela M, Heaton ND, Mielli-Vergani G, Dhawan A. Risk factors for fungal infection in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005;9:220-225.
66. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:208-213.
67. Winston DJ, Pakrasi A, Bussuttil RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients randomized double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131:729-737.
68. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infection in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-317.
69. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Freudenther C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1232-1239.
70. Zaoutis T, Walsh TJ. Antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:592-597.