



Nota

Epidemiología, factores de riesgo y sensibilidad *in vitro* en candidemias por especies diferentes de *Candida albicans*



Elena M. Marín Martínez*, Ana Isabel Aller García y Estrella Martín-Mazuelos

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de julio de 2014

Aceptado el 6 de abril de 2016

On-line el 13 de octubre de 2016

Palabras clave:

Candidemia

Candida

Epidemiología

Factores de riesgo

Sensibilidad

R E S U M E N

Antecedentes: La infección fúngica invasora ha aumentado en los últimos años por el incremento de los factores de riesgo; la candidemia es la principal manifestación clínica. *Candida albicans* es la especie más frecuente, aunque actualmente se ha observado un aumento en otras especies del género.

Objetivos: Analizar la epidemiología, los factores de riesgo y la sensibilidad antifúngica de los aislamientos en hemocultivos de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* en nuestro hospital en los últimos 12 años.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente las características epidemiológicas de 107 pacientes con candidemia ingresados en nuestro hospital. Se determinó la sensibilidad de las especies de *Candida* al fluconazol, el itraconazol, el voriconazol, la anfotericina B, la 5-fluorocitosina, la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina mediante el método de microdilución Sensititre Yeast One (Izasa, España).

Resultados: De los 109 aislamientos, 59 correspondieron a las siguientes especies de *Candida* (diferentes de *C. albicans*): 25 *Candida parapsilosis* complex, 14 *Candida glabrata* complex, 13 *Candida tropicalis*, 4 *Candida krusei*, una *Candida lipolytica*, una *Candida membranaefaciens* y una *Candida pulcherrima*. El factor de riesgo más frecuente en adultos y niños con candidemias por estas especies fue ser portador de catéter. El 8,5% de estos aislamientos fueron resistentes al fluconazol.

Conclusiones: El resultado de nuestro trabajo confirma la necesidad de conocer la epidemiología de las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, su sensibilidad *in vitro* y los factores de riesgo asociados, especialmente en pacientes con dichos factores.

© 2016 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Epidemiology, risk factors and *in vitro* susceptibility in candidaemia due to non-*Candida albicans* species

A B S T R A C T

Background: Invasive fungal infection (IFI) has increased in recent years due to there being a greater number of risk factors. IFI caused by *Candida* is the most frequent, and although *Candida albicans* is the most isolated species, there is currently a decrease of *C. albicans* and an increase of other species of the genus.

Aims: To analyse the epidemiology, risk factors, and antifungal susceptibility of blood culture isolates of non-*C. albicans* *Candida* species in our hospital in the last 12 years.

Methods: A retrospective study was conducted on 107 patients with candidaemia admitted to our hospital. *Candida* isolates susceptibility to fluconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, 5-fluorocytosine, caspofungin, micafungin, and anidulafungin was determined by means of a microdilution technique (Sensititre Yeast One; Izasa, Spain).

Keywords:

Candidaemia

Candida

Epidemiology

Risk factors

Susceptibility

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenita_m_m@hotmail.com (E.M. Marín Martínez).

Results: From a total of 109 strains, 59 belonged to non-*C. albicans* *Candida* species: 25 *Candida parapsilosis* complex, 14 *Candida glabrata* complex, 13 *Candida tropicalis*, 4 *Candida krusei*, 1 *Candida lipolytica*, 1 *Candida membranaefaciens*, and 1 *Candida pulcherrima*. The most common risk factor in adults and children was catheter use. It was observed that 8.5% of those non-*C. albicans* strains were resistant to fluconazole.

Conclusions: The results of this work confirm that it is necessary to know the epidemiology of non-*C. albicans* *Candida* species, the *in vitro* susceptibility of the species involved, and the main risk factors, especially in patients with predisposing conditions.

© 2016 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

En los últimos años han aumentado las infecciones fúngicas invasoras (IFI)³⁶ debido al aumento de los factores de riesgo como la inmunosupresión, los tratamientos quimioterápicos, la antibioterapia de amplio espectro, los trasplantes de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, las intervenciones quirúrgicas, las enfermedades autoinmunes, la prematuridad y la edad avanzada^{20,21,23,24,27,31,34,35,37}. La candidemia es la principal manifestación clínica de IFI. *Candida albicans* es la especie más frecuente, pero actualmente se observa un aumento de otras especies del género^{1,7,14,16–18,33,42,43}.

Nuestro objetivo es analizar retrospectivamente la epidemiología, los factores de riesgo y la sensibilidad antifúngica de los aislamientos obtenidos en hemocultivo de especies de *Candida* no-*C. albicans* en el Hospital Universitario de Valme (Sevilla) en los últimos 12 años.

Material y métodos

Estudiamos retrospectivamente las características epidemiológicas y los factores de riesgo de 107 pacientes con candidemia ingresados en el Hospital Universitario Valme de Sevilla entre enero de 2001 y diciembre de 2012. Se procesaron los hemocultivos por el sistema BACTEC® 9240 (Becton Dickinson, EE.UU.). Los aislamientos se identificaron mediante subcultivo en el medio CHROMagar *Candida* (Becton Dickinson®, EE.UU.) y por el sistema Vitek (bioMérieux®, Marcy-l'Etoile, Francia) con tarjeta YBC hasta 2004 y a partir de ese año con tarjeta YST. La sensibilidad a los antifúngicos se determinó mediante el método de microdilución Sensititre Yeast One (Izasa, España). Las cepas aisladas con anterioridad al año 2010 se conservaron congeladas a -80°C y en 2010 se descongelaron para evaluar la sensibilidad a las equinocandinas mediante el método de microdilución mencionado, sin realizar

Tabla 1

Distribución demográfica (sexo y edad) de los pacientes adultos con aislamientos de especies de *Candida* no-*C. albicans*

Especies	Total (n = 52)	Sexo		Edad (años)	
		Mujer (n = 26)	Hombre (n = 26)	Rango	Media
<i>C. parapsilosis</i> complex	19 (36,5%)	8 (15,4%)	11 (21,2%)	44-89	70
<i>C. glabrata</i> complex	13 (25%)	7 (13,5%)	6 (11,5%)	51-88	68
<i>C. tropicalis</i>	13 (25%)	7 (13,5%)	6 (11,5%)	21-84	68
<i>C. krusei</i>	4 (7,7%)	2 (3,8%)	2 (3,8%)	52-67	61
<i>C. pulcherrima</i>	1 (1,9%)	1 (1,9%)	—	43	43
<i>C. lipolytica</i>	1 (1,9%)	1 (1,9%)	—	86	86
<i>C. membranaefaciens</i>	1 (1,9%)	—	1 (1,9%)	33	33

Tabla 2

Distribución demográfica (sexo y edad) de la población pediátrica con aislamientos de especies de *Candida* no-*C. albicans*

Especie	Total (n = 7)	Sexo		Edad (días)	
		Mujer	Hombre	Rango	Media
<i>C. parapsilosis</i> complex	6 (85,7%)	3 (42,8%)	3 (42,8%)	11-28	16
<i>C. glabrata</i> complex	1 (14,3%)	—	1 (14,3%)	14	14

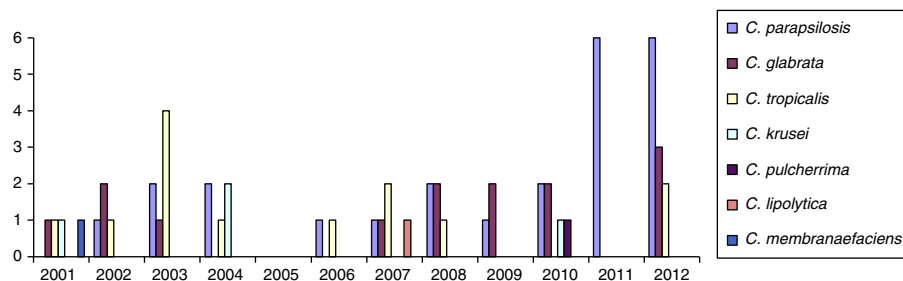


Figura 1. Distribución de las diferentes especies de *Candida* no-*C. albicans* a lo largo del periodo estudiado. En el año 2005 no hubo aislamientos.

previamente una nueva identificación. Se utilizaron los puntos de corte epidemiológicos recomendados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI); para las equinocandinas, el fluconazol y el voriconazol se utilizó el documento M27-S4⁶, para el itraconazol y la 5-fluorocitosina, el M27-A3⁵, y el punto de corte arbitrario (CMI >1 µg/ml como resistente) para la anfotericina B³³. Para cada episodio de candidemia se recogieron los datos demográficos, la procedencia, la patología de base y los factores de riesgo.

Resultados

Se obtuvieron 5.485 hemocultivos positivos con valor clínico, de los que 107 (1,9%) correspondieron a candidemias. De los 109 aislamientos obtenidos (2 pacientes tenían candidemias mixtas), 50 correspondieron a *C. albicans* (46%) y 59 (54%) a otras especies del género (aisladas de 52 adultos y 7 neonatos). La distribución de estas últimas especies fue la siguiente: 25 *Candida parapsilosis* complex, 14 *Candida glabrata* complex, 13 *Candida tropicalis*, 4 *Candida krusei*, una *Candida pulcherrima*, una *Candida lipolytica* y una *Candida membranaefaciens*. En las 2 candidemias mixtas se aislaron *C. albicans* junto con *C. glabrata* complex, y *C. albicans* junto con *C. tropicalis*. En las tablas 1 y 2 aparecen las características demográficas y la distribución de las especies de *Candida* no-*C. albicans*. En la tabla 3 se recogen los factores de riesgo de todos los pacientes con candidemias por estas últimas especies. En la figura 1 se representa la distribución de los aislamientos de *Candida* no-*C. albicans* en estos 12 años. En la tabla 4 se muestra la sensibilidad *in vitro* de estos aislamientos estudiados.

Discusión

Está descrito el aumento progresivo de las especies de *Candida* no-*C. albicans* como agentes causales de candidemia en el ámbito hospitalario. La especie más frecuente en este estudio fue *C. parapsilosis* complex (23%), seguida de *C. glabrata* complex (13%), lo que coincide con el estudio CANDIPOP (24,9 y 13,4%, respectivamente)³⁸ y el estudio FUNGEMYCA (26,6 y 11,5%)³³. En otro estudio realizado en Andalucía⁴² la especie preponderante *Candida* no-*C. albicans* fue *C. parapsilosis* complex (15,6%), lo que también coincide con nuestro estudio, pero la segunda en frecuencia fue *C. tropicalis* (13,3%), dato que difiere de los nuestros pero que concuerda con los de Almirante et al.^{1,12} (10%). Nuestros datos tampoco se correlacionan con estudios internacionales, donde la primera especie fue *C. glabrata* complex, seguida de *C. parapsilosis* complex^{19,20,34,36,37}.

En los pacientes adultos, los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de candidemia fueron ser portador de catéter (76,9%), estancia en la UCI (51,9%) y tratamiento antibiótico previo (46,1%), resultados similares a otros publicados^{1,39,43}. En la población pediátrica estos factores fueron la prematuridad y la presencia de catéter, al igual que en otros estudios^{9,13,40,45}. *C. parapsilosis* complex (85,7%) fue la más aislada, al igual que lo descrito por otros autores^{13,30}, lo que se relacionó en el 100% de los casos con el uso de catéter^{3,13,15,20,28,35,36,41}. *C. glabrata* complex parece relacionarse con la edad avanzada y las enfermedades oncohematológicas^{26,38}. El 92,8% de nuestros pacientes con candidemia por esta especie eran adultos (el 50% mayores de 65 años), como en otros trabajos^{15,20,35,37}. Ninguno padecía enfermedad oncohematológica^{3,13,15,20,25,28,35,37,41}. Diversos autores relacionan *C. tropicalis* con neoplasias oncohematológicas y con el trasplante de células hematopoyéticas^{20,35,36}. El 38,5% de los pacientes con *C. tropicalis* presentaban neoplasias hematológicas. La candidemia por *C. krusei* se asocia con tratamiento previo con fluconazol, enfermedades oncohematológicas, neutropenia y la propia colonización por esta especie^{3,13,15,20,28,35,37,41}. Ninguno de nuestros

Tabla 3
Factores de riesgo según la especie en candidemias por especies de *Candida* no-*C. albicans* en la población pediátrica (P) y en la adulta (A)

Factores de riesgo	<i>C. parapsilosis</i> complex		<i>C. glabrata</i> complex		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. krusei</i>		Otras		Total	
	P (n=6)	A (n=19)	P (n=1)	A (n=13)	P (n=0)	A (n=13)	P (n=0)	A (n=4)	P (n=0)	A ^a (n=3)	P	A
Estancia en unidad de cuidados intensivos	–	9 (47,4%)	–	10 (76,9%)	–	5 (38,5%)	–	2 (50%)	–	1 ^b (33,3%)	–	27 (51,9%)
Antibioterapia previa	–	15 (78,9%)	–	5 (38,5%)	–	1 (7,7%)	–	3 (75%)	–	–	–	24 (46,1%)
Diabetes mellitus	–	5 (26,3%)	–	6 (46,1%)	–	7 (53,8%)	–	4 (100%)	–	1 ^c (33,3%)	–	23 (44,2%)
Tumor de órgano sólido	–	6 (31,6%)	–	7 (53,8%)	–	3 (23%)	–	1 (25%)	–	–	–	17 (32,7%)
Cirugía abdominal	–	5 (26,3%)	–	7 (53,8%)	–	1 (7,7%)	–	1 (25%)	–	1 ^c (33,3%)	–	15 (28,8%)
Tumor hematológico	–	2 (10,5%)	–	–	–	5 (38,5%)	–	–	–	–	–	7 (13,5%)
Gran prematuridad	6 (100%)	–	1 (100%)	–	–	–	–	–	–	–	7 (100%)	–
Portador de catéter	6 (100%)	16 (84,2%)	1 (100%)	12 (92,3%)	–	8 (61,5%)	–	2 (50%)	–	1 ^d (66,6%)	7 (100%)	40 (76,9%)
Terapia antifúngica previa	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Nutrición parenteral	–	9 (47,4%)	–	2 (15,4%)	–	2 (15,4%)	–	–	–	–	–	13 (25%)

^a 1 *C. pulcherrima*, 1 *C. lipolytica* y 1 *C. membranaefaciens*.

^b 1 *C. membranaefaciens*.

^c 1 *C. lipolytica*.

^d 1 *C. pulcherrima* y 1 *C. lipolytica*.

Tabla 4Sensibilidad *in vitro* (mg/l) de especies de *Candida* no-*C. albicans* a diferentes antifúngicos: rango, CMI₅₀, CMI₉₀ y categoría clínica

Especie	Antifúngico	Rango de CMI	CMI ₅₀	CMI ₉₀	S (%)	SDD/I (%)	R (%)
<i>C. parapsilosis</i> complex n = 25	Fluconazol	0,25-2	1	2	100	-	-
	Itraconazol	0,015-0,125	0,06	0,125	100	-	-
	Voriconazol	0,008-0,25	0,125	0,125	100	-	-
	Anfotericina B	0,06-1	0,25	0,5	100	-	-
	5-fluorocitosina	0,06-0,5	0,06	0,25	100	-	-
	Caspofungina	0,125-1	0,25	0,5	100	-	-
	Micafungina	0,25-2	1	2	100	-	-
	Anidulafungina	0,25-2	1	2	100	-	-
<i>C. glabrata</i> complex n = 14	Fluconazol	4-16	8	16	-	100	-
	Itraconazol	0,25-2	0,25	1	50	-	50
	Voriconazol	0,008-0,25	0,015	0,06	100	-	-
	Anfotericina B	0,12-1	0,25	0,5	100	-	-
	5-fluorocitosina	0,06	0,06	0,06	100	-	-
	Caspofungina	0,03-0,25	0,06	0,125	92,9	7,1	-
	Micafungina	0,008-0,03	0,015	0,003	100	-	-
	Anidulafungina	0,015-0,25	0,015	0,25	85,7	14,3	-
<i>C. tropicalis</i> n = 13	Fluconazol	0,12-4	0,12	0,12	100	-	-
	Itraconazol	0,03-0,25	0,125	0,12	100	-	-
	Voriconazol	0,008-0,06	0,03	0,06	100	-	-
	Anfotericina B	0,06-1	0,12	0,5	100	-	-
	5-fluorocitosina	0,06-0,25	0,06	0,012	100	-	-
	Caspofungina	0,015-0,25	0,06	0,12	100	-	-
	Micafungina	0,015-0,12	0,03	0,06	100	-	-
	Anidulafungina	0,015-0,5	0,12	0,25	92,3	7,7	-
<i>C. krusei</i> n = 4	Fluconazol	4	ND	ND	-	-	100
	Itraconazol	0,25-0,5	ND	ND	75	25	-
	Voriconazol	0,125-0,25	ND	ND	100	-	-
	Anfotericina B	0,12-1	ND	ND	100	-	-
	5-fluorocitosina	8-16	ND	ND	75	25	-
	Caspofungina	0,03-0,25	ND	ND	100	-	-
	Micafungina	0,03-4	ND	ND	75	-	25
	Anidulafungina	ND	ND	ND	100	-	-
Otras ^a n = 3	Fluconazol	0,5-64	ND	ND	-	-	-
	Itraconazol	0,125-0,5	ND	ND	-	-	-
	Voriconazol	0,008-1	ND	ND	-	-	-
	Anfotericina B	0,125-0,25	ND	ND	-	-	-
	5-fluorocitosina	0,06-64	ND	ND	-	-	-
	Caspofungina	0,125-1	ND	ND	-	-	-
	Micafungina	0,125	ND	ND	-	-	-
	Anidulafungina	0,25	ND	ND	-	-	-
Total n = 59	Fluconazol	0,12-64	1	16	67,8	23,7	8,5
	Itraconazol	0,015-2	0,125	1	84,7	3,4	11,9
	Voriconazol	0,008-1	0,03	0,125	100	-	-
	Anfotericina B	0,06-1	0,25	0,5	100	-	-
	5-fluorocitosina	0,06-64	0,06	0,125	96,6	1,7	1,7
	Caspofungina	0,03-1	0,25	1	98,3	1,7	-
	Micafungina	0,125	0,25	2	98,3	-	1,7
	Anidulafungina	0,015-2	0,25	2	94,9	5,1	-

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

^a *C. pulcherrima*: CMI fluconazol 0,5 mg/l, CMI itraconazol 0,125 mg/l, CMI voriconazol $\leq$ 0,008 mg/l, CMI anfotericina B 0,25 mg/l, CMI 5-fluorocitosina $\leq$ 0,006 mg/l, CMI caspofungina 0,12 mg/l, CMI micafungina 0,12 mg/l y CMI anidulafungina 0,25 mg/l.*C. lipolytica*: CMI fluconazol $\geq$ 64 mg/l, CMI itraconazol 0,5 mg/l, CMI voriconazol 1 mg/l, CMI anfotericina B 0,125 mg/l, CMI 5-fluorocitosina $\geq$ 64 mg/l, CMI caspofungina 1 mg/l, CMI micafungina y anidulafungina ND.*C. membranaefaciens*: CMI fluconazol 4 mg/l, CMI itraconazol 0,125 mg/l, CMI voriconazol ND, CMI anfotericina B 0,25 mg/l, CMI 5-fluorocitosina $\leq$ 0,006 mg/l, CMI caspofungina, micafungina y anidulafungina ND.

pacientes presentó los factores de riesgo mencionados. *C. pulcherrima* se aisló en un paciente con catéter. No encontramos en la literatura factores de riesgo asociados a la candidemia por esta especie. Como lo observado por otros autores, el factor de riesgo de candidemia por *C. lipolytica* en nuestro estudio fue ser portador de catéter^{2,8,22}. La infección por VIH y el tiempo prolongado en la UCI fueron los factores de riesgo que encontramos en la candidemia por *C. membranaefaciens*, lo que no coincide con lo descrito en otros trabajos¹¹. Por sexos, predomina el masculino sobre el femenino (61,5% vs. 38,5%), datos que resultan similares a los publicados^{32,46}. Los patrones de sensibilidad se corresponden a los esperados, sin observar diferencias con diversos estudios^{4,10,13,29,33,38,44,45}. Todos los aislamientos de *C. glabrata* complex fueron sensibles dependiendo de la dosis (SDD) al

fluconazol, al igual que en el estudio CANDIPOP³⁸ pero en discrepancia con otros, en los que se detectó resistencia en el 6,3 y el 7,4% de los aislamientos estudiados^{33,42}. *C. lipolytica* fue resistente al fluconazol y la 5-fluorocitosina, y SDD al itraconazol, como en otros estudios publicados^{2,8,22}.

Conclusiones

La distribución de especies de *Candida* no-*C. albicans* causantes de candidemia depende fundamentalmente de los factores de riesgo asociados a cada paciente; la mayoría de nuestros pacientes presentaron 2 o más factores de riesgo. Es necesario conocer estos datos epidemiológicos y la sensibilidad a los diferentes

antifúngicos, incluso con cada centro hospitalario, para poder instaurar una terapia antifúngica empírica adecuada. La sensibilidad de las cepas estudiadas en este trabajo se corresponde con el patrón habitual de nuestra área.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al., The Barcelona candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: Results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiology*. 2005;43:1829–35.
- Blanco MT, García-Martos P, García-Tapias A, Fernández C, Navarro J, Guerrero F. Fungemia por *Candida lipolytica*: a propósito de 2 casos. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:211–2.
- Blyth CC, Chen SCA, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Australian Candidemia Study. Not just little adults: Candidemia epidemiology molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:1360–8.
- Chien -Yuan C, Shang-Yi H, Woei T, Ming Y, Jih-Luh T, Bo-Sheng K, et al. Clinical characteristics of candidemia in adults with haematological malignancy, and antimicrobial susceptibilities of the isolates at a medical centre in Taiwan. *Inter J Antimicrob Agents*. 2012;40:533–8.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast: Third Informational Supplement. Document M27-A3. 2008. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, PA.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Fourth Informational Supplement. Document M27-S4. 2012. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, PA.
- Conde-Rosa A, Amador R, Perez-Torres D, Colón E, Sanchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university based medical center. *PR Health Sci J*. 2010;29:26–9.
- D'Antonio D, Romano F, Pontieri G, Fioritoni G, Caracciolo C, Blanchini S, et al. Catheter-related candidemia caused by *Candida lipolytica* in a patient receiving allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1381–6.
- Del Palacio A, Villar J, Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:2–7.
- Durán MT, Velasco D, Canle D, Moure R, Villanueva R. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida* spp. de hemocultivos en un periodo de cinco años (1997–2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:488–92.
- Fanci R, Pecile P. Central venous catheter-related infection due to *Candida membranefaciens*, a new opportunistic azoles-resistant yeast in a cancer patient: a case report and a review of literature. *Mycoses*. 2005;48:357–9.
- Flórez C, Martín-Mazuelos E, Ruiz M, Cisneros JM, Herrero M, García MV, et al., Andalusian Study Group for Candidemia. In vitro susceptibilities of bloodstream isolated of *Candida* spp.: Results from a multicenter active surveillance program in Andalusia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:518–22.
- García-Rodríguez J, Canton E, Pemán J, Álvarez M, Ezpeleta G, Gómez-Nieto A, et al. Grupo de estudio FUNGEMYCA. Incidencia etaria y geográfica y patrón de sensibilidad antifúngica de las especies de *Candida* causantes de candidemia en la población pediátrica española. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:363–8.
- Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Cayuela-Dominguez A. Management of invasive *Candida* infections in non neutropenia critically ill patients from prophylaxis to early therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:137–41.
- Giri S, Kindo AJ. A review on *Candida* species causing blood stream infection. *Indian J Med Microbiol*. 2012;30:270–8.
- Gómez-López A, Zaragoza O, Rodríguez-Tudela JC, Cuenca-Estrella M. Pharmacotherapy of yeast infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:2801–16.
- Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital the change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993–1998 vs 2002–2005). *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:184–8.
- Gómez J, García Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: Prognostic factors and impact of early empiric treatment on outcome (2002–2005). *Med Clin (Barc)*. 2010;134:1–5.
- Gudlaugson D, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1172–7.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1695–703.
- Kollef MH, Napolitano LM, Solomkin JS, Wunderink RG, Bae IG, Fowler UG, et al. Health-care associated infection: A critical appraisal of the emerging threat proceeding of the HAI Summit. *Clin Infect Dis*. 2008;47:555–99.
- Liu WC, Chan MC, Lin TY, Hsu CH, Chiu SK. *Candida lipolytica* candidemia as a rare infectious complication of acute pancreatitis: A case report and literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46:393–6.
- Malani A, Hmoud J, Chiu L, Carver PL, Bielaczyc A, Kauffman CA. *Candida glabrata* fungemia: Experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis*. 2005;41:975–81.
- Marques do Couto FM, Cerqueira Macedo DP, Pereira Neves R. Fungemia in a university hospital: An epidemiological approach. *Rev Soc Bra Med Trop*. 2011;44:745–8.
- Moreira-Oliveira MS, Mikani Y, Imai T, Schreiber AZ, Moretti ML. Diagnosis of candidemia by polimerase chain reaction and blood culture prospective study in a high risk population and identification of variables associated with development of candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:721–6.
- Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: Analysis of multicentre PATH Alliance Registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48:265–73.
- Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, et al. Epidemiology of candidemia at a children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:806–9.
- Oberoi JK, Wattal C, Goel N, Raveendran R, Data S, Prasad K. Non-*albicans* *Candida* species in blood stream infections in a tertiary care hospital at New Delhi, India. *Indian J Med Re*. 2012;136:997–1003.
- Parmeland L, Gazon M, Gulerin C, Argauds L, Lehot J, Bastien O, et al. *Candida albicans* and non-*Candida albicans* fungemia in a institutional hospital during a decade. *Med Mycol*. 2013;51:33–7.
- Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. *Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:206–16.
- Pemán J, Cantón E, Orero A, Viudes A, Frasset J, Gobernado M, Participantes españoles del Estudio Multicéntrico Epidemiológico de Candidemia en Europa patrocinado por la Confederación Europea de Micología Médica (ECCM). Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19:30–5.
- Peman J, Canton E, Gobernado M, Spanish ECMM Working Group on Candidemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: Results of a 2 years multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:23–30.
- Peman J, Canton E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al., FUNGEMYCA Study Group. Epidemiology, species distribution and *in vitro* antifungal susceptibility of fungemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1181–7.
- Perdroth J, Choi B, Spelberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2007;45:321–46.
- Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: Current epidemiological trends. *Clin Infect Dis*. 2006;43:3–14.
- Pfaller MA, Diakema DJ. Epidemiology on invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133–63.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*. 2010;36:1–53.
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al., CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPI. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:245–54.
- Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Almirante B, Prospective Population Study of Candidemia in Spain (CANDIPOP) Project; Hospital Infection Study Group (GEMICOMED) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the intensive care units. *Crit Care Med*. 2014;42:1423–32.
- 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;8:103–9.
- Rodríguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, et al., Barcelona Candidemia Project Study Group. Predictors of candidemia caused by non-*albicans* *Candida* species: Results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1676–82.
- Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Márquez-Solero M, Martín-Rico P, Castón-Osario JJ, Guerrero-Sánchez FM, et al., Grupo de Investigadores de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología (SAMPAC) y de la Sociedad Andaluza de enfermedades Infecciosas (SAEI). Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:328–33.
- Serrano R, Gimeno A, Plumel L, Pemán J, Álvarez J, Caturla J. Perfil epidemiológico y patrón de sensibilidad de aislamientos causantes de infección fúngica invasora frente a aislamientos fúngicos de colonización en pacientes críticos no neutropénicos. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:14–20.
- Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R, Participantes en el Estudio Multicéntrico Sepsis Data del Grupo para el Estudio de la Infección Nosocomial de la SEIMC. Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol*. 1999;16:30–5.
- Verweij PE, Warris A. Update on antifungal resistance in children: Epidemiology and recommendations. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:556–7.
- Viudes A. Fungemias por género *Candida*: sensibilidad *in vitro* y correlación *in vivo* [tesis doctoral]. En: Facultad de Medicina y Odontología. Valencia, España: Universidad de Valencia; 2000.