



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Candida: epidemiología y factores de riesgo para especies no *albicans*

Wanda Cornistein^{a,*}, Andrea Mora^a, Nora Orellana^b, Federico Javier Capparelli^c y Marcelo del Castillo^a

^a Servicio de Infectología, Fundación para la Lucha de las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Bacteriología, Fundación para la Lucha de las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Clínica Médica, Fundación para la Lucha de las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2012

Aceptado el 13 de septiembre de 2012

On-line el 20 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Candida albicans

Candida no albicans

Epidemiología

Factores de riesgo

Centro neurológico

R E S U M E N

Introducción: La incidencia de infecciones fúngicas nosocomiales aumentó significativamente en la última década. La detección de *Candida* en muestras clínicas puede representar una colonización, infección local (muguet) o infección invasiva (candidemia). Conocer las especies aisladas facilita la elección del mejor tratamiento. El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia y la distribución de especies de *Candida* spp. detectadas en muestras clínicas, analizar las características clínicas de la población involucrada y determinar los factores de riesgo para especies *Candida no albicans*.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, de 2006 a 2010, que incluye las detecciones de *Candida* en muestras clínicas de pacientes internados al menos 48 h en un centro neurológico. Se analizaron características epidemiológicas, comorbilidades, factores de riesgo, factores asociados a la detección de especies no *albicans*, tratamiento antifúngico, episodios adversos y mortalidad.

Resultados: Se detectaron 321 *Candida* spp. de muestras clínicas: *C. albicans* 139 (43,3%) y *Candida no albicans* 182 (56,7%). La distribución de las muestras fue orina 122 (*Candida no albicans* 67,2%), vía aérea 81 y fauces 45 (*C. albicans* 58 y 66,6%, respectivamente), candidemia 40 (*Candida no albicans* 75%: *C. tropicalis* 11, *C. parapsilosis* 9). La comorbilidad más usual fue el tumor sólido (35,5%). Los factores de riesgo hallados más frecuentes fueron el tratamiento antibiótico (85,5%), el tratamiento con esteroides (61,7%) y los pacientes internados en la UCI al diagnóstico (61,6%). El análisis de los factores de riesgo y el aislamiento de *Candida no albicans* muestra que la quimioterapia, la cirugía previa y el tratamiento con aminopenicilinas, carbapenems y glucopéptidos fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Se observa una tendencia en pacientes neutropénicos ($p = 0,055$) y UCI al diagnóstico ($p = 0,076$). Supervivencia total: 71%.

Conclusiones: La distribución de especies de *Candida* varía según el tipo de muestra analizada. Las especies no *albicans* constituyen la mayoría de las detecciones. La identificación de las especies involucradas por muestra contribuye a optimizar el tratamiento. Se debe considerar la alta frecuencia de aislamientos de *Candida* en pacientes bajo tratamiento corticoideo y antibiótico e internados en la UCI. En los pacientes con cirugía previa, bajo tratamientos antibióticos o quimioterapia, se puede diseñar una estrategia que recomiende el uso de antifúngicos no azólicos al iniciarse una terapéutica empírica.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Candida: Epidemiology and risk factors for non-*albicans* species

A B S T R A C T

Keywords:

Candida albicans

Candida non-albicans

Epidemiology

Risk factors

Neurological centre

Introduction: Nosocomial fungal infections have increased significantly in the last decade. *Candida* detection in clinical specimens can mean either colonization or an infection which can be local (muguet) or invasive. Knowledge of the species helps in choosing the best treatment. The aims of this study were to determine the frequency and distribution of *Candida* species detected in clinical samples, to analyze the clinical characteristics of the involved population and to determine the risk factors for *Candida non-albicans* species.

Methods: Retrospective, observational. Period: 2006–2010. Inclusion criteria: all isolates of *Candida* in clinical specimens from patients hospitalized —at least 48 hours in a neurological center. We analyzed epidemiological characteristics, co morbidities, risk factors, factors associated with *Candida non-albicans* detection, antifungal treatment, development of adverse events and mortality.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wcornistein@fleni.org.ar (W. Cornistein).

Results: *Candida* spp. was isolated from 321 clinical specimens: 139 (43.3%) were *C. albicans* and 182 (56.7%) *Candida non-albicans*. The distribution of the sample was: urine 122 (*Candida non-albicans* 67.2%), airway 81, oropharynx 45 (*C. albicans*) and candidemia 40 (*Candida non-albicans* 75%). The most frequent co-morbidity was solid tumor (35.5%). The main risk factors were antibiotic therapy (85.5%), steroid therapy (61.7%) and in ICU at diagnosis (61.6%). The analysis of risk factors and the isolation of *Candida non-albicans* shows that chemotherapy, previous surgery, treatment with aminopenicillins, carbapenems and glycopeptides were statistically significant ($P < .05$). There is a trend in neutropenic patients ($P = .055$) and in ICU at diagnosis ($P = .076$). Overall survival was 71%.

Conclusions: *Candida* species distribution varies with the type of sample analyzed. *Non-albicans* species make up the majority of the isolates. The identification of the species involved per sample helps to optimize treatment. The high frequency of isolation of *Candida* in patients on steroids and antibiotics and admitted to ICU, is worth pointing out. Patients with previous surgery, treated with the aforementioned antibiotics or chemotherapy, could receive non-azole antifungals in the initial empirical treatment strategy.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

En los últimos 30 años hemos asistido a un notable incremento en la incidencia de candidiasis invasiva¹. Aunque globalmente *C. albicans* sigue siendo la especie más importante, se observa un aumento de especies de *Candida no albicans*^{2,3}, algunas de ellas resistentes a fluconazol, por lo que es preciso conocer de forma periódica la epidemiología en nuestro medio.

La emergencia de especies de *Candida* está relacionada con factores bien definidos, como neutropenia, hospitalización prolongada, cirugía abdominal, tratamientos invasivos y uso de antibióticos de amplio espectro⁴⁻⁶.

Las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes gravemente enfermos son las producidas por *Candida* spp. en sus diversas manifestaciones que requieren tratamiento acorde con el sitio de infección y las características de los pacientes^{5,7}.

Las candidemias aumentan el riesgo de muerte, prolongan la estancia hospitalaria y aumentan los costes, generando un problema importante de salud pública^{5,8}.

La detección de *Candida* en sitios diferentes a la sangre⁹ constituye un desafío, ya que puede ser considerado como una colonización, una infección local (muguet) o una infección invasiva. La importancia de la detección radica en la selección de los pacientes que se beneficiarían con un tratamiento antifúngico evitando la progresión a enfermedad invasiva y disminuyendo la mortalidad asociada.

Actualmente hay programas de vigilancia que fueron diseñados para estudiar candidiasis invasivas y la susceptibilidad a los antifúngicos^{5,10-12}. Sin embargo, está poco definida la prevalencia de las diferentes especies en otras localizaciones.

Diversos estudios intentan establecer factores predictores de candidemias por especies no *albicans*¹³⁻¹⁵, aunque se desconoce si estos factores influyen en la aparición de estas especies en otras localizaciones.

El reconocimiento de los factores de riesgo para especies asociadas a resistencia antifúngica en diferentes sitios permitiría definir el mejor tratamiento en los pacientes que son susceptibles a recibirlo, con fármacos menos tóxicos y con mayor efectividad¹⁶⁻¹⁸.

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia y la distribución de especies de *Candida* spp. detectadas en diferentes muestras clínicas y analizar las características clínicas de la población involucrada y los factores de riesgo para especies no *albicans*.

Materiales y métodos

El estudio se realizó en la Fundación para la Lucha de las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI) sede Ciudad Autónoma de Buenos Aires, centro neurológico que cuenta con 80 camas (30 de cuidados críticos). Se incluyeron solo los pacientes con detección de *Candida* internados al menos 48 h desde el 1 de enero de 2006 al 30 de junio de 2010. Se excluyeron los pacientes con aislamiento de *Candida* en piel y faneras; internados en FLENI

sede Escobar (centro de rehabilitación) y pacientes de consultorio externo o guardia que no permanecieron internados.

En las muestras se identificaron las especies involucradas y el sitio de detección. De la población se analizaron: edad, sexo, comorbilidades (diabetes, enfermedad hematológica maligna, tumor sólido, infección por VIH, cirugía, trasplante de médula ósea, trasplante de órganos sólidos, enfermedad metabólica/autoinmune), uso de dispositivos (catéter venoso, catéter de derivación ventricular, sonda vesical, ARM), factores de riesgo (nutrición parenteral total, diálisis, neutropenia [PMN < 500 células/mm³], tratamiento esteroideo [prednisona > 10 mg/día por al menos 14 días o equivalentes], quimioterapia en el último mes, internación en unidad de cuidados intensivos al momento del diagnóstico, infección concomitante, uso de antibióticos), antifúngicos (historia de exposición a antifúngicos previa y luego del aislamiento, efectos adversos asociados al antifúngico) y mortalidad a las 12 semanas. Se analizaron las diferencias epidemiológicas entre las distintas especies.

El punto de corte considerado para muestras de orina fue 10³ UFC/ml⁶. En las muestras con desarrollo de levaduras se replicó cada morfotipo en agar cromogénico CHROMagar™ *Candida* (Laboratorio Medica-Tec). Se realizaron pruebas bioquímicas de rutina para la identificación de levaduras de acuerdo con la guía del taller de identificación presuntiva de levaduras de interés médico del departamento de Micología del Centro Nacional de referencia INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán.

En las especies no identificables con el esquema mencionado se completó la identificación con equipo comercial ID32C (bio-Merieux, Marcy Etoile, Francia). La detección de levaduras sin relevancia clínica se identificó solo hasta el nivel de género. Al momento del estudio no se realizaban pruebas de sensibilidad antifúngica de rutina. Por cada episodio de fungemia solo se incluyó la primera detección identificada¹². Todo episodio de fungemia que ocurrió luego de 30 días después de la detección inicial en un mismo paciente fue considerado como nuevo episodio.

Se realizó estadística descriptiva expresada en media, desviación estándar y frecuencia según la variable. La descripción estadística de las variables continuas es en media ± DE y de las variables categóricas es en frecuencia y porcentaje. Las diferencias entre variables categóricas se analizaron con test de Chi cuadrado o Fisher, según correspondiera. Las diferencias entre variables continuas se evaluaron con t-test o Wilcoxon, como resultara apropiado. Todos los test estadísticos tuvieron un $\alpha = 0,05$. El análisis estadístico se realizó con Intercooled Stata 8.2 (StataCorp LP, Texas, EE. UU.).

Resultados

De enero de 2006 a junio de 2010 se detectaron 321 *Candida* spp. de muestras clínicas: *C. albicans* 139 (43,3%) y *Candida no albicans* 182 (56,7%) (tabla 1).

Tabla 1
Distribución según la especie de *Candida*

Especie detectada	Frecuencia	Porcentaje
<i>C. albicans</i>	139	43,30
<i>C. tropicalis</i>	79	24,61
<i>C. glabrata</i>	26	8,10
<i>C. parapsilosis</i>	19	5,92
<i>C. krusei</i>	5	1,56
<i>Candida</i> spp.	45	14,02
<i>C. guilliermondii</i>	1	0,31
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	3	0,93
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	3	0,93
<i>C. albicans</i> + <i>Candida</i> spp.	1	0,31
Total	321	100

La distribución de las muestras y especies de *Candida* se describe en la **tabla 2**.

Se observó candidemia en el 12,5% (40) de los pacientes, de las cuales en 34 (10,6%) el catéter fue la fuente. Las detecciones de líquido abdominal fueron 10; todos monomicrobianos. Los provenientes de LCR fueron 5 y se asociaron a catéteres de derivación ventricular. El resto de las detecciones provienen de muestras de orina (122), la mayor parte instrumentados (99) y vías aéreas (126). En el 2,2% de las muestras (6 de vías aéreas y 3 de orina) se observó la presencia de más de una especie de *Candida*, asociándose *C. albicans* con *C. glabrata* (4), con *C. tropicalis* (2) y con *Candida* spp. (1).

La distribución de las detecciones por sexo fue: hombres 187 (58,2%), mujeres 134 (41,7%), con una edad media de 51 años (desviación estándar, 20,6; PC25-75 37-66). La distribución de las condiciones clínicas predisponentes, los factores de riesgo y el uso de dispositivos se muestran en la **tabla 3**.

Tras la identificación de una muestra de *Candida* con significación clínica, ya sea como infección o como colonización, en un paciente con otros factores de riesgo de desarrollar candidemia, se inició tratamiento antifúngico en 217 casos (67,6%). El tratamiento de elección fue fluconazol (71,9%).

Se observaron 14 (6,45%) pacientes con episodios adversos relacionados con el tratamiento antifúngico: insuficiencia renal 6 (42,86%), hepatotoxicidad 4 (28,57%), hipocalemia 3 (21,43%) y leucopenia 1 (7,14%). La supervivencia global fue del 71% a las 12 semanas.

El análisis de las detecciones de *Candida* no *albicans* con los diferentes factores de riesgo muestra una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor el mes previo y antibióticos como aminopenicilinas ($p = 0,014$), carbapenems ($p = 0,033$) y glucopéptidos ($p = 0,017$) (**tabla 4**). Se observó asociación con *Candida* no *albicans* en los pacientes neutropénicos ($p = 0,055$) e internados en la UCI ($p = 0,076$).

Tabla 2
Muestras clínicas con detección de diferentes especies de *Candida*

Sitio de detección	Frecuencia n (%)	<i>C. albicans</i> n	<i>C. no albicans</i> n	<i>C. tropicalis</i> n	<i>C. parapsilosis</i> n	<i>C. glabrata</i> n	<i>C. krusei</i> n	<i>Candida</i> spp. n
Urocultivo	122 (38%)	40	82	42	2	14	1	23
Vía aérea	81 (24,2%)	47	34	15	1	4	0	14
Espujo	31 (9,6%)	21	10	3	0	2	0	5
AT-BAL	50 (15,6%)	24	26	12	1	3	0	10
Fauces	45 (14%)	30	15	9	0	2	2	2
Sanguínea	40 (12,5%)	10	30	11	9	3	2	5
Punta de catéter	21 (6,54%)	8	13	4	3	3	0	3
Catéter + HMC	9 (2,8%)	1	8	4	3	0	1	0
HMC	6 (1,9%)	1	5	1	1	0	1	2
Retrocultivo	4 (1,3%)	0	4	0	4	0	0	0
Líquido cefalorraquídeo	5 (1,6%)	2	3	0	3	0	0	0
Líquido abdominal	10 (3,1%)	8	2	1	0	1	0	0
Otros	18 (5,6%)	8	10	4	5	1	0	0

AT: aspirado traqueal; BAL: lavado broncoalveolar; HMC: hemocultivos.

Tabla 3
Condiciones y factores de riesgo para la detección de muestras con *Candida*

	Casos	Porcentaje
Comorbilidades		
Tumor de órgano sólido	111	35,5
Quimioterapia	87	27,97
Diabetes	43	13,7
Tumor oncohematológico	32	10,2
Trasplante de médula ósea	16	5,1
VIH	7	2,2
Trasplante de órgano sólido	3	0,96
Factores de riesgo		
Infección concomitante	261	85,0
Uso de antibiótico previo	259	85,5
Cefalosporinas	86	32,7
Aminopenicilinas	75	28,1
Carbapenems	76	28,2
Glucopéptidos	103	38,1
Quinolonas	45	18,2
Aminoglucósidos	26	10,6
Colistina	14	5,5
Tratamiento con glucocorticoides	192	61,7
UCI al diagnóstico	188	61,6
Cirugía	165	52,7
Cirugía abdominal	26	8,5
Uso de antifúngico previo	82	27
Azoles	65	21,3
Diálisis	32	10,2
Neutropenia (neut < 500/mm)	30	9,8
Nutrición parenteral	14	4,5
Uso de dispositivos		
Sonda vesical	191	62,83
Catéteres vasculares		
Catéter central	185	60,46
Catéter periférico	174	57,05
Asistencia respiratoria mecánica	107	34,52
Shunt ventricular	41	13,31

Discusión

En los últimos años, *Candida* se ha transformado en un microorganismo emergente hospitalario y es la causa más común de infecciones fúngicas invasivas (70-90% de todas las micosis invasivas)³.

Conocer la epidemiología local contribuye a elegir el antifúngico empírico adecuado, evitar su uso excesivo y evaluar efectos adversos y la mortalidad de nuestros pacientes.

En nuestro trabajo se consideraron las detecciones de *Candida* spp. de muestras clínicas, ya que la colonización constituye un factor de riesgo para la infección fúngica invasiva, principalmente en los pacientes críticos e inmunodeprimidos, que constituyen la mayoría de nuestra población.

Tabla 4
Candida no albicans y factores analizados

Factores analizados	n	%	p
Enfermedad oncohematológica	14	8,54%	0,301
TAMO	6	3,66	0,221
VIH	4	2,44	0,798
Trasplante de órganos sólidos	1	0,61	0,506
Cirugía	97	59,15	0,017
Diálisis	15	9,15	0,509
Nutrición parenteral	8	4,91	0,717
ARM	58	35,58	0,677
Inotrópicos	47	28,83	0,975
Shunt ventricular	27	16,46	0,082
Catéter venoso central	97	59,51	0,717
Vía periférica	97	59,88	0,288
Neutropenia	11	6,75	0,055
Tratamiento GC	99	60,37	0,599
Quimioterapia	32	19,51	< 0,0001
Infección concomitante	139	84,76	0,891
Tratamiento ATB	140	86,42	0,618
Cefalosporinas	53	36,05	0,192
Aminopenicilinas	32	21,92	0,014
Carbapenems	34	22,97	0,033
Glucopéptidos	47	31,76	0,017
Quinolonas	27	19,57	0,537
Aminoglucósidos	16	11,51	0,551
Colistina	8	5,59	0,948
UCI al diagnóstico	108	66,26	0,076
Cirugía abdominal	10	6,13	0,109
Antifúngico previo	47	28,83	0,411
Evolución favorable	129	80,63	0,289
Vivo 12 semanas	96	71,11	0,957

ARM: asistencia respiratoria mecánica; ATB: antibiótico; GC: glucocorticoide; HIV: virus de inmunodeficiencia humana; TAMO: trasplante autólogo de médula ósea; UCI: unidad de cuidados intensivos.

La prevalencia de especies de *Candida no albicans* fue mayor que la de *C. albicans* (54,52 vs 43,3%). No obstante, la frecuencia de especies que en la literatura¹¹ se relacionan con resistencia a antifúngicos azólicos fue menor del 10% (*C. glabrata* 8,10%; *C. krusei* 1,56%). *C. glabrata* fue más frecuente que *C. parapsilosis* (5,92%), y en el 2,2% de las muestras se detectó más de una especie; en 3 de ellas *C. albicans* coexistió con *C. glabrata*.

Las especies de *Candida no albicans* fueron las más frecuentemente detectadas en orina: *C. tropicalis* 51%, *Candida* spp. 28% y *C. glabrata* 17%. Si bien la detección de *Candida* en orina no es considerada por sí sola diagnóstico de infección urinaria, conocer la frecuencia de especies en esta muestra contribuye a elegir el mejor tratamiento antifúngico en los pacientes que lo requieran. En nuestro trabajo solo el 23% se consideró infección urinaria, y todos los casos estaban relacionados con sonda vesical.

Considerando que el grupo de *Candida no albicans* incluye especies naturalmente resistentes, sería útil disponer de datos de sensibilidad antifúngica para disminuir las probabilidades de fallo terapéutico, hecho limitante de este trabajo.

El número de detecciones de *Candida* en muestras respiratorias fue elevado (24%), si bien la neumonía es una entidad sumamente rara. *Candida* se puede detectar de muestras de esputo en el 20% del personal de salud y en el 55% de los pacientes hospitalizados que reciben antibiótico. El valor predictivo positivo del cultivo de esputo o BAL es muy bajo¹⁹. En nuestro trabajo las detecciones respiratorias correspondieron a colonización, considerándose «factor de riesgo» y no como una enfermedad en sí misma.

Barenfanger et al. describieron la práctica de limitar la identificación del crecimiento rápido de levaduras en secreciones respiratorias y su impacto en el paciente²⁰. Esta estrategia no tuvo impacto negativo en el manejo del paciente. El beneficio potencial de no reportar *Candida* spp. en secreciones respiratorias es la disminución de la presión de selección de resistencia a antifúngicos. En nuestras muestras respiratorias, en la distribución de

especies predominó *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis* y *Candida* spp. La jerarquización de las detecciones respiratorias en nuestra población se basa en el riesgo potencial de progresar de colonización a enfermedad invasiva.

En la mitad de los pacientes con candidemia pudimos identificar al catéter como la fuente, a pesar de que todos fueron retirados durante los episodios compatibles con infección del torrente sanguíneo. Las especies detectadas en orden de frecuencia fueron *C. tropicalis*, *C. albicans* y *C. parapsilosis*. Estas especies de *Candida no albicans* ocupan el segundo y tercer lugar, después de *C. albicans*, en el último informe de fungemias publicado en Argentina², y difiere con lo reportado en otros trabajos mundiales^{5,11,12}. Sin embargo, resultados similares al nuestro fueron observados por Nucci et al.¹⁵ al analizar las infecciones fúngicas en Latinoamérica, con una incidencia global de 3 a 15 veces mayor que lo reportada en Europa y Norteamérica. Por otro lado, el estudio FUNGEMYCA publica la gran variación de la epidemiología de las fungemias en diferentes áreas geográficas de un mismo país, permaneciendo *C. albicans* en primer lugar, seguida de *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. En nuestro trabajo, la mayoría de las candidemias fueron por especies que en la literatura se describen como sensibles a azólicos, razón por la cual se podría continuar con dicho antifúngico para el tratamiento inicial, si bien se deberá vigilar la aparición de resistencia a los mismos.

Los pacientes que presentaron muestras clínicas con *Candida* se encontraban bajo tratamiento con glucocorticoides (61,7%), internados en unidades críticas (61,6%), con dispositivos invasivos (60,5%) y cursando postoperatorio de tumor de SNC (52,7%); solo el 8,52% fueron cirugías abdominales. El amplio uso de corticoides y el tipo de cirugía corresponden al tratamiento de neoplasias de SNC, patología prevalente en nuestra institución. Estos datos son similares a los reportados por otros autores^{3,13,14,21}.

Cuando analizamos las detecciones de *Candida no albicans* y los factores de riesgo descritos, observamos que el tratamiento quimioterápico previo, el uso de algunos antibióticos y la cirugía previa presentaron una asociación estadísticamente significativa. Los pacientes bajo tratamiento quimioterápico presentan alto uso de antifúngicos ambulatorios e ingresos hospitalarios, ya descrito por otros autores¹³, que podría justificar su asociación con especies no *albicans*. Cabe mencionar que recientemente se publicó un estudio que analiza la exposición a antibióticos como factor de riesgo para candidemias por especies resistentes a azólicos²². En nuestro trabajo, el uso de antibióticos como aminopenicilinas, carbapenems y glucopéptidos demostró una asociación estadísticamente significativa con la detección de especies no *albicans*. El uso de aquellos responde a la epidemiología bacteriana local produciendo desplazamiento de la flora microbiana habitual, que constituye un factor de riesgo conocido de infección micótica³. La intervención en el uso apropiado de los mismos es una estrategia a jerarquizar en centros donde *Candida* es prevalente.

En nuestro trabajo, las cirugías corresponden en su mayoría a neurocirugías debido a la especialidad de nuestro centro. Sin embargo, estas se asociaron a detecciones de *Candida no albicans*.

Es de destacar que se observó una tendencia cercana a ser significativa por especies *Candida no albicans* en pacientes neutropénicos e internados en la UCI. Esto podría constituir un sesgo, ya que se trata de la población prevalente en nuestra institución, de gravedad, con requerimiento de antifúngicos empíricos y alto uso de antibióticos. Sin embargo, esta observación nos alerta a considerar a las especies *Candida no albicans* dentro del esquema antifúngico inicial y evaluar la necesidad de pruebas de sensibilidad antifúngica.

Se indicó tratamiento antifúngico en el 67,6%, en su mayoría con fluconazol. Esto responde a la alta población de pacientes inmunosuprimidos que atendemos y a la difícil tarea de interpretar la detección de *Candida* en pacientes con factores de riesgo para enfermedad invasiva. Dada nuestra epidemiología, el fluconazol sigue siendo el tratamiento de elección. Sin embargo, debemos continuar

con la vigilancia de especies y efectos adversos a la medicación a fin de elegir otros antifúngicos, como las equinocandinas.

Observamos baja frecuencia de efectos adversos (6,45%), principalmente insuficiencia renal secundaria a anfotericina B y hepatotoxicidad por fluconazol. Ambos efectos adversos fueron reversibles sin secuelas con la suspensión del tratamiento.

Si bien se describen factores asociados a muerte en pacientes con infecciones invasivas por *Candida*²¹, se desconoce la tasa de mortalidad en pacientes con aislamiento de *Candida* en diferentes muestras clínicas. En nuestro trabajo, la mortalidad fue del 29%, comparativamente menor que en las candidemias (33-54%)²³ pero incierta con respecto a otras localizaciones.

Algunas limitaciones del estudio fueron el tamaño de la muestra, las características de la población, la realización en un solo centro y la falta de pruebas de sensibilidad antifúngica. De todos modos, el trabajo refleja la distribución de *Candida* en esta población, como así también los factores de riesgo relacionados.

En resumen, la distribución de especies de *Candida* varía según el tipo de muestra analizada. Las especies no *albicans* constituyen la mayoría de las detecciones. La identificación de las especies involucradas por muestra contribuye a optimizar el tratamiento. Se debe considerar la alta frecuencia de detecciones de *Candida* en pacientes bajo tratamiento corticoideo y antibiótico e internados en la UCI. En los pacientes con cirugía previa, en tratamiento con aminopenicilinas, carbapenems y glucopéptidos o quimioterapia, se puede diseñar una estrategia que recomienda el uso de antifúngicos no azólicos al iniciarse una terapéutica empírica.

Conflicto de intereses

La Dra Wanda Cornistein es oradora y ha participado en las conferencias educativas y/o científicas organizadas o auspiciadas por Pfizer en el área de Ecalta, Vfend, Tygacil y Zyvox desde el 1 de noviembre de 2011 al 31 de octubre de 2012.

Bibliografía

- Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1455-60.
- Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Cordoba S, Canteros CE, et al. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2005;37:189-95.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al., AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37:1612-8.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al., National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycoses Survey*. *Clin Infect Dis*. 2001;33:177-86.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4795-7.
- Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, Oren I, Bishara J, Dan M, et al., Israeli Candidemia Study Group. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2518-23.
- Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cifayuela-Dominguez A. Management of invasive *Candida* infections in non-neutropenic critically ill patients: from prophylaxis to early therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:S137-41.
- 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.
- Mujica MT, Finquilevich JL, Jewtuchowicz V, Iovannitti CA. Prevalencia de *Candida albicans* y *Candida* no *albicans* en diferentes muestras clínicas. *Período 1999-2001*. *Rev Argent Microbiol*. 2004;36:107-12.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54.
- St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, René P, Bourgault AM, Lemieux C, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19:55-62.
- 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.
- Consenso Argentino. Intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario parte III. *Rev Panam Infectol*. 2008;10:48-57.
- Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ, et al. 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;35:1077-83.
- Nucci M, Queiroz Telles F, Tobón A, Restrepo A, Colombo A. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2012;51:561-70.
- Kett DH, Cubillos FG. Anidulafungin in the treatment of patients with invasive candidiasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:S99-102.
- Vazquez J. Anifulafungin: a new echinocandin with a novel profile. *Clin Ther*. 2005;27:657.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. To anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008;46:150-6. Erratum in: *J Clin Microbiol*. 2008;46:3184-3185.
- Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1526-31.
- Barenfanger J, Arakere P, Cruz RD, Imran A, Drake C, Lawhorn J, et al. Improved outcomes associated with limiting identification of *Candida* spp. in respiratory secretions. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5645-9.
- Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-*albicans* *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1206-13.
- 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.
- Pemán J, Cantón E, Miñana JJ, Florez JA, Echeverría J, Ortega DN, et al., Grupo de Estudio FUNGEMYCA. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28:91-9.