Rev Iberoam Micol. (2013);**30(1)**:14–20

Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol

Original

Perfil epidemiológico y patrón de sensibilidad de aislamientos causantes de infección fúngica invasora frente a aislamientos fúngicos de colonización en pacientes críticos no neutropénicos

Ricardo Serrano[a,*], Adelina Gimeno[b], Lidia Plumed[a], Javier Pemán[c], Bernabé Álvarez[a], Joaquín Plazas[b] y Juan Caturla[a]

[a] *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España*
[b] *Sección de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España*
[c] *Unidad de Micología, Servicio de Microbiología, Hospital La Fe, Valencia, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 25 de noviembre de 2011
Aceptado el 20 de junio de 2012
On-line el 29 de junio de 2012

Palabras clave:
Pacientes críticos
Candidemia
Fungemia
Colonización
Sensibilidad antifúngica

RESUMEN

Antecedentes: Los pacientes ingresados en unidades de críticos suelen presentar un importante número de aislamientos fúngicos, responsables, en ocasiones, de infecciones fúngicas invasoras (IFI).
Objetivos: Describir el perfil epidemiológico y patrón de sensibilidad antifúngica de los aislamientos fúngicos en nuestra unidad, e identificar los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la IFI.
Métodos: Se realizó un estudio de cohortes, descriptivo y retrospectivo de pacientes ingresados en una unidad de críticos polivalente de un hospital universitario, con aislamiento al menos de una especie fúngica en cultivo de muestras biológicas, en un periodo de 48 meses.
Resultados: Se estudiaron 232 pacientes, de los que 20 desarrollaron IFI. Los sujetos del grupo con IFI presentaron mayor mortalidad y puntuación en la escala de estratificación *Candida score* 48 h previas al diagnóstico clínico. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de IFI fueron la existencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cirugía digestiva, la nutrición parenteral total y la corticoterapia sistémica prolongada. La especie fúngica predominante en ambos grupos fue *Candida albicans*, con una resistencia global a fluconazol e itraconazol del 1,94%.
Conclusiones: La especies del género *Candida* no-*C. albicans* tuvieron una baja incidencia. La tasa de resistencia a azoles para *C. albicans* fue similar a la de series en similar contexto clínico. Se identifican como factores de riesgo asociados al desarrollo de IFI los antecedentes de cirugía digestiva y de EPOC, así como el tratamiento prolongado con corticoides y la administración de nutrición parenteral.
© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemiological profile and sensitivity pattern of isolates causing invasive fungal infection vs. colonizing isolates in non-neutropenic critically ill patients

Keywords:
Critically ill patients
Candidemia
Fungemia
Colonization
Antifungal susceptibility

ABSTRACT

Background: Patients admitted to critical care units can be infected with a large number of fungal isolates that are occasionally responsible for invasive fungal infections (IFI).
Aims: To describe the epidemiological profile and antifungal susceptibility patterns of fungal isolates in our unit, and to identify key risk factors associated with the development of IFI.
Methods: A descriptive cohort and retrospective study with patients admitted to a polyvalent Critical Care Unit of a university hospital was carried out. The isolation of at least one fungal species in a culture of biological samples, over a period of 48 months was considered.
Results: Twenty patients out of 232 developed IFI. Patients in the IFI group had a higher mortality and higher *Candida* score value 48 h prior to clinical diagnosis. Risk factors associated with the development of IFI were chronic obstructive pulmonary disease, gastrointestinal surgery, total parenteral nutrition, and

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: serrano_ric@gva.es (R. Serrano).

1130-1406/$ – see front matter © 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2012.06.003

prolonged systemic corticosteroid therapy. The predominant fungal species in both groups was *Candida albicans*, with global resistance to fluconazole and itraconazole of 1.94%.

Conclusions: We found a low incidence of species of *Candida* non-*C. albicans* in our unit. The rate of resistance to azoles in *C. albicans* was similar to that of larger series. Gastrointestinal surgery, COPD, prolonged treatment with corticosteroids, and parenteral nutrition administration are risk factors associated with the development of IFI.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El aumento de la prevalencia de la infección fúngica invasora (IFI) en las unidades de cuidados intensivos (UCI) queda reflejada en los estudios de vigilancia epidemiológica[1,7,8], y es uno de los retos sanitarios actuales dado el incremento de morbimortalidad y de los costes asociados[20]. La candidiasis invasora es una importante causa de enfermedad del torrente sanguíneo en países desarrollados[6], con una mortalidad asociada en adultos del 30-60%, y una mortalidad atribuible estimada de hasta un 38%[8]. En la actualidad, el aumento de la IFI se relaciona principalmente con la edad avanzada de la población asistida, el incremento de pacientes inmunodeprimidos, la generalización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores, el trasplante de órganos y tejidos, y la antibioterapia prolongada. El uso indiscriminado de antifúngicos, tanto en profilaxis como en tratamiento, se asocia a la aparición de especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans*. Se trata, por tanto, de un proceso infeccioso asociado al desarrollo tecnológico que también se aplica al campo de la medicina[21].

Los pacientes críticos tienen un elevado riesgo de adquirir una micosis invasora, generalmente del género *Candida*, si bien en los últimos años se ha observado un aumento de especies de género diferentes a *C. albicans* y de hongos filamentosos, principalmente *Aspergillus* o mucorales. El estudio EPIC I[28] (European Prevalence of Infection in Intensive Care), realizado en pacientes no neutropénicos, describe una tasa de IFI del 17%, mientras que el ECMM (European Confederation of Medical Mycology) Working Group on Candidaemia[23,27] encuentra un claro predominio de *C. albicans* en aislamientos de hemocultivo, con incremento de otras especies del género *Candida*, hallazgos confirmados en estudios recientes de prevalencia epidemiológica como el EPIC II[30], el NEMIS[3] (National Epidemiology of Micosis Survey) y el AmarCand[13,14], que reflejan un aumento significativo de las micosis, cifrando el estudio EPIC II en un 19% los aislamientos microbiológicos de hongos. A nivel nacional, el estudio FUNGEMYCA[22], comparativo epidemiológico y de sensibilidad al fluconazol de los casos de fungemia de 2009 en relación con el realizado entre 1997-1999, concluye la no existencia de variación en la distribución de especies, un patrón similar de sensibilidad al fluconazol y una distribución variable de especies a nivel intrahospitalario.

Una vez descritos los diferentes estudios epidemiológicos de la IFI consideramos como objetivo principal el establecimiento del perfil epidemiológico y el patrón de sensibilidad antifúngica de los aislamientos, y como objetivo secundario, identificar los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de IFI, ambos en el ámbito de nuestra UCI.

Material y métodos

A partir de la base de datos informatizada de la Sección de Microbiología, se identificaron las muestras de los pacientes con edad $\geq$ 18 años, ingresados en la UCI del Hospital General Universitario de Alicante, durante un período de 48 meses, desde enero de 2007 a diciembre de 2010, que presentaron al menos un aislamiento de una especie fúngica. Se recogieron los datos demográficos, clínicos, puntuación APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)[10] en las primeras 24 h del ingreso en UCI, puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) de valoración del fallo/disfunción de órganos[29] y puntuación *Candida score* para estratificación de riesgo de presentar IFI hasta el diagnóstico clínico de infección[11]. También se hizo constar el tipo de muestra biológica, la especie fúngica aislada y el resultado del estudio de sensibilidad antifúngica. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos del hospital.

Como criterios de exclusión se consideró la existencia de neutropenia (recuento de leucocitos polimorfonucleares al ingreso < 1.000/mm^3), aislamientos de especies fúngicas en las primeras 48 h de ingreso y la insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis.

Los aislamientos fúngicos de muestras biológicas de localización no estéril se catalogaron como colonización, infección fúngica no invasora (no IFI) y candidemia, y los aislamientos en líquidos estériles se consideraron representativos de infección invasiva (IFI). Se define la colonización unifocal como el aislamiento de especies fúngicas en muestras biológicas de una única localización no estéril, mientras que la multifocal correspondería a estos aislamientos en 2 o más localizaciones consideradas no estériles.

Los hemocultivos y fluidos estériles fueron procesados en un sistema de monitorización continuo BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Sparks, MD, EE. UU.), y tras la detección de crecimiento fueron subcultivados en medios de cultivo generales como agar sangre, medios selectivos, o agar glucosado de Sabouraud (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia). En ninguno de los pacientes se realizó detección de antígenos o técnicas moleculares.

Las levaduras se identificaron mediante el sistema VITEK® 2 (bioMérieux VITEK, Marcy L'Etoile, Francia). Los hongos filamentosos se identificaron por sus características morfológicas macroscópicas y microscópicas. En nuestro ámbito clínico-analítico no nos es posible detectar diferencias en cuanto al genotipo de los aislamientos, por lo que no diferenciamos en un mismo paciente diferentes cepas de una misma especie fúngica.

Realizamos el estudio de sensibilidad antifúngica en todos los aislamientos de *Candida* de hemocultivos o fluidos estériles. Para el resto de muestras procesadas las pruebas de sensibilidad antifúngica se realizaron solo en caso de especies de *Candida* no-*C. albicans*, aislamientos de pacientes en tratamiento previo con antifúngicos, o por expresa solicitud médica razonada basada en criterios de gravedad del paciente. La prueba de sensibilidad se realizó mediante la técnica de microdilución colorimétrica Sensititre YeastOne® (Trek Diagnostic Systems, East Grinstead, Reino Unido). Los antifúngicos ensayados, con su rango de dilución en paréntesis y expresado en μg/ml, fueron: anfotericina B (0,12-8), fluconazol (0,12-256), itraconazol (0,015-16) y voriconazol (0,008-8). A partir de julio de 2009 se incluyeron la anidulafungina (0,015-8), la caspofungina (0,008-8), la micafungina (0,008-8) y el posaconazol (0,008-8). La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para azoles y equinocandinas se realizó en base a los puntos de corte del documento CLSI M27-A3[5], como se indica para la técnica Sensititre Yeast One®. Para el posaconazol se aplicó el criterio de interpretación utilizado para el voriconazol, y para la anfotericina B se utilizó el valor propuesto por Nguyen et al.[18]. Los puntos de corte para cada categoría fueron modificados posteriormente para el estudio.

El análisis de resultados se realizó con el paquete estadístico SPSS® versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Los resultados

Tabla 1
Variables de los pacientes del estudio

Variable	Total de pacientes (n = 232)	Grupo IFI (n = 20)	Grupo no-IFI (n = 212)	Valor p
Mujeres, %	34,06	45	33,01	NS
Edad (años), media ± DE	56,2 ± 16,7	61,79 ± 14,4	55,69 ± 16,8	NS
Edad ≥ 65 años, %	36,20	50	34,90	NS
Mortalidad global hospitalaria, %	33.62	60	31,13	0,013
Estancia en UCI ≥ 15 días, %	63,79	70	63,20	NS
Tiempo IH-AF, mediana (p25-75)	6 (2-13,25)	9,5 (2,3-14,8)	6 (2-13)	NS
Ingreso causa médica, %	66,66	60	67,29	NS
Cirugía durante la evolución, %	46.72	55	45,93	NS
Cirugía urgente, %	85,45	86,86	72,72	NS
Cirugía digestiva vs. no digestiva, %	25/75	54,54/45,46	21,64/78,36	0,017
Comorbilidad (Knaus), %				
Insuficiencia cardiaca	14,66	20	14,14	NS
Cirrosis hepática	7,11	0	7,80	NS
Infarto de miocardio	8	5	8,29	NS
Hipertensión arterial	34,22	30	34,63	NS
Diabetes mellitus	20,44	10	21,46	NS
EPOC	14,66	40	12,19	< 0,001
Neoplasia	7,55	5	7,80	NS
Inmunodepresión, no sida	8,8	15	8,29	NS
Otros procesos concomitantes, %				
Insuficiencia renal aguda	7,60	35	26,86	NS
Pancreatitis aguda grave	1,80	5	1,49	NS
Candiduria, %	9,1	10	9	NS
APACHE II ingreso, media ± DE	18,34 ± 6,88	21,85 ± 5,09	18 ± 6,95	0,016
APACHE II 24 h ≥ 25 puntos, %	17,46	35	15,78	0,031
SOFA puntos, mediana (p25-75)	6 (4-9)	8 (4,50-9,75)	6 (4-6)	NS
Disfunción/fallo ≥ 3 órganos, %	39,65	55	38,20	NS
Sepsis grave/shock séptico, %	41,70	60	36,32	NS
Candida score 48 h IF, mediana (percentil 25-75)	2 (1-3)	3 (1,25-4)	1 (1-2)	< 0,001
Candida score ≥ 3 puntos	27,67	70	23,52	< 0,001

Los valores son presentados en porcentaje, media ± desviación estándar o mediana (percentil 25-75). Los valores de p, por el test de χ^2.
APACHE: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IF: infección fúngica; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; Tiempo IH-AF: tiempo transcurrido ingreso hospitalario-aislamiento fúngico.

son expresados en porcentajes para las variables cualitativas, como media ± desviación estándar para las variables cuantitativas paramétricas, y mediana con percentiles 25-75 para las no paramétricas. Las variables cuantitativas entre grupos se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para cuantificar la magnitud de la asociación entre las variables se utilizó la razón de prevalencia con sus intervalos de confianza al 95%. El nivel de significación estadística utilizado en los contrastes de hipótesis fue de $p \leq 0{,}05$.

Resultados

Las características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio se resumen en la tabla 1. La mortalidad global hospitalaria fue del 60% en el grupo con IFI y del 31,13% en el grupo no-IFI, con diferencia estadística significativa (OR 3,2; IC 95% [1,2-8,1]; p = 0,013). Otras variables asociadas a mortalidad con significación estadística fueron la existencia de vía aérea artificial (OR 2,6; IC 95% [1,1-5,9]; p = 0,02), la administración de nutrición parenteral total (OR 3,04; IC 95% [1,7-5,4]; p < 0,001), y una puntuación de *Candida score* ≥ 2,5 (OR 2,39; IC 95% [1,3-4,3]; p = 0,004). Ninguna especie fúngica se asocia a una mayor mortalidad. Sin embargo, las muestras biológicas de donde se obtuvieron los aislamientos resultaron estadísticamente significativas en el caso de las quemaduras (OR 3,09; IC 95% [2,3-4,1]; p = 0,045) y las biopsias de diferentes localizaciones (OR 2,9; IC 95% [2,4-3,5]; p = 0,05).

De las comorbilidades, presentaron mayor riesgo de IFI (con diferencia estadística significativa) la cirugía del tubo digestivo (54,54% en el grupo con IFI frente al 21,64% del grupo no-IFI) (OR 4,3; IC 95% [1,2-15,6]; p = 0,017) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (40% en el grupo con IFI frente al 12,19% del grupo no-IFI) (OR 5,2; IC 95% [1,9-14,3]; p < 0,001).

Del total de 4.276 pacientes críticos ingresados en nuestra UCI en el periodo de estudio, 232 (5,42%) fueron colonizados o infectados por diferentes especies fúngicas, y de ellos, 20 (0,47%) presentaron infección fúngica invasora. Ello representa 54,25 episodios de colonización o infección por cada 1.000 ingresos y 4,67 episodios de infección invasora por cada 1.000 ingresos.

Del total de pacientes colonizados por especies de *Candida* y con estancia en la unidad superior a 7 días, el 7,07% desarrolló candidiasis invasiva. El 60% de los pacientes con IFI presentó criterios clínicos de sepsis grave o shock séptico, frente al 36,32% de los pacientes no-IFI (p = 0,082).

La puntuación APACHE II de las primeras 24 h de ingreso en la unidad fue mayor en el grupo IFI, con significación estadística (21,85 ± 5,09 frente a 18,00 ± 6,95, grupo no-IFI; p = 0,016). La puntuación APACHE II con valor ≥ 25 fue superior en el grupo de IFI frente al grupo no-IFI (35 y 15,78%, respectivamente; OR 2,8; IC 95% [1,0-7,7]; p = 0,031).

La puntuación SOFA con fracaso/disfunción de al menos 3 órganos el día del diagnóstico clínico de infección fúngica/colonización fue del 55% en los pacientes del grupo con IFI y del 38,2% en el grupo no-IFI (OR 1,9; IC 95% [0,7-5,0]; p = 0,175), y el valor absoluto de puntuación SOFA siguió una distribución no paramétrica, con valor cercano a la significación estadística (p = 0,085).

En las 48 h previas al diagnóstico clínico de infección invasiva o colonización fúngica, la puntuación *Candida score* ≥ 3 puntos fue del 70% en los pacientes con infección invasiva frente al 23,52% en los pacientes considerados como colonizados por especies fúngicas (OR 7,5; IC 95% [2,7-28,8]; p < 0,001]. La puntuación en valor absoluto de *Candida score* en las 48 h previas a infección fúngica invasora presentó distribución no paramétrica y con significación estadística (p < 0,001).

Tabla 2
Intervencionismo terapéutico

Variable	Total pacientes (n = 232)	Grupo IFI (n = 20)	Grupo no-IFI (n = 212)	Valor p
VMI, %	81,14	90,00	80,20	NS
Días de VMI, mediana (p25-75)	6 (3-12)	7 (3-14)	5,5 (3-11)	NS
TQT, %	40,35	55,00	38,94	NS
Días de TQT, mediana (p25-75)	7 (3-14)	8 (3-14)	7 (3-14)	NS
CVC, %	97,36	100,00	97,59	NS
Días de CVC, mediana (p25-75)	7 (3-14)	8 (3-14)	7 (3-14)	NS
Sonda vesical > 72 h, %	97,80	100,00	97,59	NS
NPT, %	33,77	75,00	29,80	< 0,001
Días de NPT, mediana (p25-75)	4 (2-13)	3 (1,75-12,25)	5 (2-13,50)	NS
Antibioterapia amplio espectro, %	91,22	100,00	90,38	NS
Corticoterapia sistémica ≥ 1 semana, %	23,68	45,00	21,63	0,019
Inmunosupresores, %	3,94	10,00	3,36	NS
HDFVVC, %	4,38	0,00	4,80	NS

Los valores son presentados en porcentaje, media ± desviación estándar o mediana (percentil 25-75). Los valores de p, por el test de χ^2.
CVC: catéter venoso central; HDFVVC: hemodialfiltración venovenosa continua; NPT: nutrición parenteral total; TQT: traqueostomía percutánea; VMI: ventilación mecánica invasiva.

La tabla 2 muestra las variables relacionadas con procedimientos terapéuticos con diferencias estadísticas significativas para la corticoterapia prolongada, ≥ 1 semana, por vía sistémica (45% grupo con IFI, 21,63% grupo no-IFI) (OR 2,9; IC 95% [1,1-7,5]; p = 0,019), y la nutrición parenteral total (75% grupo con IFI, 29,80% grupo no-IFI) (OR 7,0; IC 95% [2,4-20,2]; p < 0,001).

Del total de pacientes ingresados en la unidad durante el periodo del estudio, 232 (5,42%) presentaron colonización por diferentes especies fúngicas. En 213 pacientes (91,8%) se aisló una única especie fúngica, en 17 (7,3%), 2 especies distintas, y en 3 (0,9%), 3 especies fúngicas. Del total de 426 muestras clínicas se obtuvieron 461 aislamientos fúngicos, que se contabilizaron como 253 cepas. Los microorganismos más aislados correspondieron a diferentes especies del género *Candida* (246 cepas, 97,23%), frente a *Aspergillus* y *Penicillium* (7 cepas, 2,77%).

En el grupo con IFI se incluyeron 20 pacientes (8,6%), de los que se obtuvieron 80 muestras con 27 aislamientos fúngicos: *C. albicans* en 16 pacientes (80%), *Aspergillus* en 3 (15%), *Candida dubliniensis* y *Candida glabrata* en 2 (10%), y *Candida krusei*, *Candida famata*, *Candida kefyr* y *Candida parapsilopsis* en un paciente cada una (5%). Las 27 especies fúngicas de este grupo de 20 pacientes se aislaron en la sangre de 11 de ellos (55%) y de muestras de catéter venoso central, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, drenaje torácico y de biopsia pulmonar o dérmica.

En el grupo no-IFI se incluyeron 212 pacientes (91,4%), de los que se tomaron 346 muestras, de las que se obtuvieron 226 aislamientos fúngicos: *C. albicans* en 190 pacientes (89,6%), *C. glabrata* en 12 (5,7%), *C. famata* en 9 (4,2%), *C. dubliniensis* en 7 (3,3%), *Aspergillus* en 3 (1,4%), *Candida tropicalis* y *C. krusei* en 2 (0,9%) y *Penicillium* en un paciente (0,5%). Los aislamientos procedían de muestras de broncoaspirado selectivo de 186 pacientes (87,7%), de orina de 19 pacientes (9%), de abscesos de distintas localizaciones de 11 pacientes (5,2%), de exudados de herida profunda de 5 pacientes (2,4%), de muestras genitales de 5 pacientes (2,4%), de esputo de 3 pacientes (1,4%), de líquidos de drenaje de 3 pacientes (1,4%), de muestras de lavado broncoalveolar de 2 pacientes (0,9%), de frotis faríngeo de 2 pacientes (0,9%), de frotis rectal de 2 pacientes (0,9%), y de un paciente (0,5%) para cada una de las siguientes localizaciones: aspirado traqueal, líquido ascítico, catéter central, frotis ótico, frotis nasal y lesión dérmica.

La tabla 3 muestra la distribución de los aislamientos en los 2 grupos de pacientes analizados. *C. albicans* se aisló en 206 pacientes, siendo la especie predominante en ambos grupos, 80% en el grupo con IFI frente al 89,62% en el grupo no-IFI. Se incluyeron 11 episodios de candidemia con un total 21 aislamientos fúngicos en hemocultivo: *C. albicans* (76,19%), *C. dubliniensis* (9,52%), *C. famata* (4,76%), *C. krusei* (4,76%) y *C. glabrata* (4,76%). Tres aislamientos de *Aspergillus* se relacionaron, por estudio histológico, con un diagnóstico de aspergilosis invasiva en 2 pacientes, uno con diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar invasora y otro con aislamiento de *Aspergillus* spp. en biopsia cutánea profunda, y un aislamiento en muestra de localización no estéril (exudado cutáneo superficial que se confirmó como invasivo posteriormente, por necropsia). En ninguno de los casos con aislamiento de *Aspegillus* se llegó a realizar determinación del antígeno galactomanano. Se estableció un diagnóstico de neumonía por *C. albicans* (con un cuadro clínico compatible) por el aislamiento en cultivo de dicha especie a partir de la biopsia pulmonar y de las muestras respiratorias[25].

Con los criterios reseñados de realización de fungigrama del laboratorio de Microbiología, el estudio de sensibilidad antifúngica se realizó en 62 aislamientos de *Candida* (25,2% de 246 aislamientos

Tabla 3
Especies fúngicas aisladas en el grupo infecciones fúngicas invasivas vs. no infecciones fúngicas invasivas

Especie fúngica	Total (n = 232 pacientes)	Grupo IFI (n = 20 pacientes)	Grupo no-IFI (n = 212 pacientes)
Candida albicans	206 (88,79)	16 (80)	190 (89,62)
Candida glabrata	14 (6,03)	2 (10,00)	12 (5,66)
Candida famata	10 (4,31)	1 (5,00)	9 (4,24)
Candida dubliniensis	9 (3,87)	2 (10,00)	7 (3,30)
Candida krusei	3 (1,29)	1 (5,00)	2 (0,94)
Candida tropicalis	2 (0,86)	0 (0,00)	2 (0,94)
Candida parapsilosis	1 (0,43)	1 (5,00)	0 (0,00)
Candida kefyr	1 (0,43)	1 (5,00)	0 (0,00)
Aspergillus sp.	6 (2,58)	3 (15,00)	3 (1,41)
Penicillium sp.	1 (0,43)	0 (0,00)	1 (0,47)
Total aislamientos	253	27	226

Los valores son expresados en n (número de pacientes) y porcentaje respecto a su grupo.
La suma de los porcentajes es > 100 al contabilizarse de manera aislada la identificación por especie de *Candida.*

Tabla 4
Distribución de las resistencias a antifúngicos por especie de *Candida*

Especie de *Candida* aislada (total 246)	Fluconazol/itraconazol	Voriconazol	Anfotericina B	Caspofungina	Posaconazol
C. albicans, 206	4 (1,94)	1 (0,48)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C. glabrata, 14	3 (21,42)	3 (21,42)	2 (14,28)	0 (0)	2 (14,28)
C. famata, 10	5 (50)	4 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
C. dubliniensis, 9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C. krusei, 3	3 (100)	2 (66,66)	1 (33,33)	0 (0)	0 (0)
C. tropicalis, 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C. kefyr, 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C. parapsilosis, 1	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Total resistencia	16 (6,50)	11 (4,47)	3 (1,22)	1 (0,41)	3 (1,22)

Los valores son expresados en n (número de pacientes) y porcentaje, excepto tamaño muestral. Para la anidulafungina y la micafungina la sensibilidad de los aislamientos fue del 100%.

de *Candida* spp. totales). Se clasificaron como resistentes a fluconazol e itraconazol 16 aislamientos de *Candida*, que representaban el 25,8% de las especies testadas y el 6,5% del total de levaduras. Se detectó resistencia al voriconazol en 11 aislamientos (17,7% de las especies testadas y 4,5% del total de levaduras). En 3 aislamientos (4,8% de los testados y 1,2% del total) se detectó resistencia a anfotericina B. La sensibilidad para el posaconazol y las equinocandinas se estudió en 40 aislamientos (16,3%), de los cuales 3 (7,5% de los testados y 1,2% del total) fueron resistentes a posaconazol y uno a caspofungina (2,5% de los testados y 0,4% del total). No se detectaron cepas resistentes a micafungina ni a anidulafungina.

En el grupo con IFI se detectó resistencia a fluconazol e itraconazol en 4 pacientes (20% del grupo con IFI), y otro (10% del grupo con IFI) presentó resistencia a voriconazol, anfotericina B y caspofungina. La resistencia a fluconazol se asoció a las especies *C. albicans, C. glabrata y C. krusei*, mientras que la resistencia a voriconazol se asoció a *C. albicans y C. glabrata*. La resistencia a anfotericina B se encontró en *C. krusei*, y la resistencia a caspofungina, en *C. parapsilosis*. Ninguno de estos pacientes presentó resistencia a micafungina, anidulafungina o posaconazol.

En el grupo no-IFI, se detectó resistencia a fluconazol e itraconazol en 12 pacientes (5,7%), en 9 (4,2%) resistencia a voriconazol, en 3 (1,4%) a posaconazol y en 2 (0,9%) a anfotericina B. No se detectaron resistencias a equinocandinas en ninguno de estos pacientes. La tabla 4 muestra la distribución de las resistencias a los antifúngicos testados en los 246 aislamientos de las especies de *Candida* identificadas en el estudio.

Discusión

En nuestro estudio, hemos considerado un grupo diferenciado de pacientes con IFI, frente a pacientes en los que no se demuestra infección invasora (no-IFI). Del total de pacientes con aislamientos de especies de *Candida* y con estancia en la unidad superior a 7 días, el 7,07% desarrollaron candidiasis invasora, datos acordes con la literatura que muestran que la estancia prologada aumenta la tasa de colonización fúngica hasta el 50-80%, si bien desarrolla candidiasis sistémica de un 5 a un 30%.

En nuestra unidad se registra menor incidencia de candidemia en relación al total de pacientes ingresados que en otros estudios de mayor tamaño muestral, como es el del grupo de Bougnoux, realizado en 24 unidades francesas de críticos, con 6,7 episodios de candidemia por cada 1.000 ingresos[4]. Esta diferencia podría ser debida al tipo de paciente ingresado en nuestra UCI, con escaso número de pacientes posquirúrgicos abdominales y con inmunosupresión, pero, sin embargo, con elevado número de pacientes politraumatizados, neurocríticos y con enfermedad coronaria.

Durante el periodo 2008-2009, *C. albicans* fue el tercer patógeno en frecuencia en la unidad (tras *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus epidermidis*), con un 10,5% del total de aislamientos y el 1,7% de los gérmenes aislados en sangre. En el periodo del estudio, *C. albicans* fue la especie fúngica más frecuente tanto en el total de aislamientos (87,8%) como en hemocultivo (75%), además del inicio de aislamiento de especies de hongos filamentosos en los últimos años, aunque de forma no significativa. No hemos encontrado, a diferencia de otras series, un incremento en el aislamiento de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, como tampoco un incremento en la presencia de *C. glabrata* en pacientes quirúrgicos o en pacientes hospitalizados[2,9,12,15,19,24].

La consideración de un caso de neumonía por *C. albicans* en base al aislamiento histológico puede considerarse como polémico tras las consideraciones del grupo de Meersseman[16], que no encontraron correlación entre los aislamientos en muestras respiratorias y los hallazgos de la necropsia. Sin embargo, en nuestra opinión sí debía considerarse un caso de IFI al presentar el paciente clínica compatible, no atribuible a otro foco infeccioso o germen responsable.

En el análisis univariante, a diferencia de otros estudios, no encontramos significación estadística (como factor de riesgo) para el intervencionismo terapéutico representado por la antibioterapia de amplio espectro, la presencia de catéter venoso central, la presencia de sonda vesical, la traqueostomía percutánea, la ventilación mecánica invasiva o la hemodialfiltración. Con respecto a la administración de antifúngicos, la ausencia de asociación en el análisis univariante nos lleva a establecer que la relación con la infección fúngica invasiva debe establecerse con las características del paciente y no con su administración. Por ello, la administración de fluconazol no fue identificada como factor de riesgo y, a diferencia de otras series, no presentó un aumento en la incidencia de infección fúngica invasiva por especies de *Candida* no-*C. albicans*, especialmente *C. krusei* o *C. glabrata*.

La cirugía digestiva realizada durante la evolución frente al resto de cirugías invasivas fue un factor de riesgo para la aparición de IFI, hallazgo no siempre puesto de manifiesto en las diversas publicaciones.

Los hallazgos obtenidos en nuestra unidad confirman la importancia de la IFI y la concordancia con los diferentes estudios de vigilancia epidemiológica, con una mortalidad global hospitalaria elevada (60%), no atribuible exclusivamente a la micosis dada la comorbilidad y situación de gravedad de los pacientes. Por ello, la puntuación APACHE II, considerada en diferentes estudios como un factor pronóstico, no se establece con nuestros pacientes al considerar que es una puntuación que describe el grado de gravedad.

La puntuación del *Candida score* muestra su utilidad para establecer una terapia empírica antifúngica, avalada por las recomendaciones de la guía IDSA[21].

Existen importantes diferencias en cuanto a la distribución de especies al comparar nuestros resultados con los estudios multicéntricos de los grupos de Almirante et al.[1] y de Rodríguez-Hernández et al.[26], en los que incluyen pacientes con candidemia, y el estudio de Zuluaga Rodríguez et al.[31], que engloba pacientes críticos con infección invasiva. La incidencia de *C. albicans* en estos trabajos está alrededor del 44 al 52%, mientras que en la serie de nuestros pacientes, que incluye infección invasora y colonización, el porcentaje es

del 88,8%, que disminuye al 80% en el caso de infección invasora, quizá reflejando el hecho de que las especies de *Candida* no-*C. albicans* tienen mayor capacidad de penetrar en el torrente sanguíneo, afirmación que no hemos podido contrastar. Es interesante también el número de cepas de *C. famata*, que en nuestro estudio se sitúa en el tercer lugar por orden de frecuencia, frente a una menor representación en estos otros trabajos, mientras que *C. parapsilosis* está subrepresentada. En nuestro hospital, la identificación de levaduras se realiza con el sistema comercial VITEK® 2, y han sido descritos casos de identificación errónea de cepas de *C. parapsilosis* como *C. famata*[17]. No podemos descartar que así haya ocurrido en determinados casos pero, por otro lado, la distribución de las especies puede variar según la unidad de hospitalización, el hospital y la comunidad autónoma[22], de manera que en nuestro medio podrían encontrarse peculiaridades locales.

Estudios como el de Almirante et al.[1] muestran un 7% de aislamientos con sensibilidad disminuida al fluconazol que incluye un porcentaje de resistencia del 2%, sin encontrar resistencias en el caso de *C. albicans*, mientras que en el de Rodríguez-Hernández et al.[26] se describe un 4% de resistencias en el total de aislamientos de *Candida*, que no incluye cepas de *C. albicans* ni de *C. parapsilosis*. En nuestro estudio, encontramos un 6,5% de aislamientos de *Candida* spp. resistentes a fluconazol e itraconazol, un porcentaje ligeramente superior a los mostrados en estos estudios y que puede deberse a varias causas. Nuestro trabajo se ha basado en todos los aislamientos procedentes de pacientes ingresados en la UCI y de todo tipo de muestras, con realización de fungigrama selectivo, mientras que estos otros estudios incluyen todos los pacientes con aislamientos de *Candida* en sangre y a los que en la mayoría de casos se realizó fungigrama. No hemos encontrado citas bibliográficas en las que se analicen diferencias en el perfil de sensibilidad de los aislamientos procedentes de candidemias frente al resto de aislamientos de otras muestras. El estudio de Zuluaga Rodríguez et al.[31], que incluye pacientes críticos con infección invasiva y con un perfil más similar al de nuestra cohorte, describe un 9,5% de resistencia global al fluconazol y un 3,6% al voriconazol, resultados más similares a los nuestros. Es llamativa la resistencia a anfotericina B de *C. glabrata y C. krusei*, que no pudo comprobarse en el momento de realizar el estudio, pero que pensamos puede ser debida a desplazamientos de la CMI durante la lectura del fungigrama en cepas con sensibilidad disminuida, y que está afectada por la variabilidad inherente del método empleado. El punto de corte para la anfotericina B no está establecido, y no existe una zona categorizada como intermedia o de sensibilidad disminuida que sirva para evitar estos errores.

Como conclusiones del estudio realizado podemos decir que el perfil epidemiológico de las especies fúngicas aisladas en nuestra unidad se caracteriza por una elevada incidencia de *C. albicans* y escasos aislamientos de otras especies del género. Los pacientes que desarrollan IFI presentan una mayor puntuación en el *Candida score* en las 48 h previas al diagnóstico clínico, lo que demuestra la utilidad de este valor para establecer una terapia antifúngica empírica. En nuestra unidad se identificaron como factores de riesgo de IFI, con significación estadística, la nutrición parenteral total y la corticoterapia sistémica prolongada, la comorbilidad de EPOC y la realización de cirugía digestiva. Se ha descrito un patrón de sensibilidad a antifúngicos interpolable a estudios previos en un contexto clínico similar. Los datos obtenidos muestran la importancia del control individualizado de los enfermos críticos en cada unidad hospitalaria y la necesidad de establecer la identidad de los aislamientos fúngicos y su patrón de sensibilidad a los antifúngicos.

Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones del estudio destacan la diferencia del tamaño muestral del grupo con IFI frente al no-IFI, la ausencia de realización de un estudio de colonización fúngica en todos los pacientes ingresados en la UCI de forma metódica, así como la realización sistemática de fungigrama a los aislamientos de *C. albicans* en muestras no estériles. El criterio de nuestro laboratorio de Microbiología al realizar un antifungigrama está basado en la eficiencia, es decir, incluir pacientes con infecciones graves, traducidas en el aislamiento de especies fúngicas en fluidos estériles o hemocultivos, y aislamientos fúngicos de pacientes con mala evolución, que hayan recibido tratamiento previo con azoles, o el aislamiento de una especie del género *Candida* diferente de *C. albicans.*

La característica de hospital terciario y la polivalencia de la unidad con pacientes médicos y quirúrgicos hacen que el perfil epidemiológico varíe con respecto a unidades de críticos de otros centros hospitalarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol. 2005;43:1829–35.
2. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. Curr Opin Crit Care. 2010;16:445–52.
3. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards J, Patterson J, Pfaller M, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study.The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis. 2001;33:177–86.
4. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. Intensive Care Med. 2008;34:292–9.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard, CLSI Document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Intitute; 2008.
6. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals; a three-year analysis. Clin Infect Dis. 1999;29:239–44.
7. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003;3:685–702.
8. Galván B, Mariscal F. Epidemiología de la candidemia en UCI. Rev Iberoam Micol. 2006;23:12–5.
9. Hernández Sierra B, Prieto Palomino MA, Curiel Balsera E, Muñoz Bono J, Quesada García G, Arias Verdú MD. Perfil clínico-epidemiológico y taxonómico de la candidiasis sistémica en una unidad de cuidados intensivos. Med Intensiva. 2009;33:144–7.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818–29.
11. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the *Candida* score for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009;37:1624–33.
12. Leone M, Albanèse J, Antonini F, Michel-Nguyen A, Blanc-Bimar MC, Martin C. Long-term epidemiological survey of Candida species: comparison of isolates found in an intensive care unit and in conventional wards. J Hosp Infect. 2003;55:169–74.
13. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. 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.
14. Leroy O, Mira JP, Montravers P, Gangneux JP, Lortholary O. Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units. Crit Care. 2010;14:R98.
15. Magill SS, Swoboda SM, Shields CE, Colantuoni EA, Fothergill AW, Merz WG, et al. The epidemiology of Candida colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. Ann Surg. 2009;249:657–65.
16. 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.
17. Meletiadis J, Arabatzis M, Bompola M, Tsiveriotis K, Hini S, Petinaki E, et al. Comparative evaluation of three commercial identification systems using common and rare bloodstream yeast isolates. J Clin Microbiol. 2011;49:2722–7.
18. Nguyen MH, Clancy CJ, Yu VL, Yu YC, Morris AJ, Snydman DR, et al. Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. J Infect Dis. 1998;177:425–30.

19. Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snydman DR, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungical resistance. Am J Med. 1996;100:617–23.
20. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Álvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:323–30.
21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:503–35.
22. Pemán J, Cantón E, Camarena Miñana JJ, Florez JA, Echeverria J, Ortega DN, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad a fluconazol de los aislamientos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. Rev Iberoam Micol. 2011;28:91–9.
23. Pemán J, Cantón E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:23–30.
24. Presterl E, Daxbock F, Graninger W, Willinger B. Changing pattern of candidemia 2001-2006 and use of antifungical therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. Clin Microbiol Infect. 2007;13:1072–6.
25. Ricard JD, Roux D. Candida pneumonia in the ICU: myth or reality? Intensive Care Med. 2009;35:1500–2.
26. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez-Solero M, Martín-Rico P, Castón-Osorio J, Guerrero-Sánchez F, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:328–33.
27. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:317–22.
28. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995;274:639–44.
29. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998;26:1793–800.
30. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323–9.
31. Zuluaga Rodríguez A, de Bedout Gómez C, Aguedelo Restrepo CA, Hurtado Parra H, Arango Arteaga M, Restrepo Moreno A, et al. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001-2007). Rev Iberoam Micol. 2010;27:125–9.