

J. Gómez,
E. García-Vázquez,
A. Hernández,
C. Espinosa,
J. Ruiz

Candidemias nosocomiales: nuevos retos de un problema emergente

Servicios MI-Infeciosas y Microbiología.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Area de Infeciosas del Departamento de M. Interna
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

RESUMEN

Candida spp. se encuentra entre los microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos de los pacientes ingresados en un hospital. Durante las dos últimas décadas hemos observado además un cambio en la prevalencia de las distintas especies a favor de un incremento en la representatividad en los pacientes con candidemia de las cepas de *Candida no albicans*. Algunas de estas especies (por ejemplo *C. glabrata* y *C. krusei*) presentan resistencia a los triazoles tradicionales (fluconazol) y resistencia cruzada con los nuevos triazoles (voriconazol), lo que ha llevado al posicionamiento en los protocolos clínicos de las equinocandinas por tener actividad frente a cepas con resistencia a fluconazol.

El tratamiento empírico precoz y adecuado y la retirada precoz (<48 horas) del catéter venoso central son los principales factores independientes protectores de mortalidad por lo que es necesaria la implantación de protocolos de tratamiento empírico en los pacientes con factores de riesgo y sospecha de candidemia que consideren estos aspectos de especial relevancia clínica. En este sentido, la última Guía de la "Infectious Diseases Society of America" (IDSA) recomiendan el empleo de equinocandinas como terapia de elección en los pacientes neutropénicos o no con candidiasis grave o moderadamente grave y en los casos de riesgo de infección por una cepa resistente a azoles; el aumento de la CMI de equinocandinas en caso de *C. parapsilosis* es también una preocupación creciente.

Palabras clave: candidemia; *Candida* sp.; infecciones nosocomiales; antifúngicos; equinocandina; triazol

Nosocomial candidemia: new challenges of an emergent problem

ABSTRACT

Candida spp. are currently one of the most common causes of bloodstream infections in hospitals. Over the last two decades there has been a shift towards a greater involvement of non-*Candida albicans* spp. as the cause of candidemia. Several of these non-*albicans* spp. (e.g., *C. glabrata* and *C. krusei*) exhibit resistance to traditional triazole antifungals (fluconazole), and cross-resistance with newer triazoles (voriconazole), focusing attention on the first-line use of antifungals such as the echinocandins, which possess improved activity against fluconazole-resistant strains. Early and adequate empirical treatment as well as early removing of the central catheters are the main factors related to mortality; thus it is necessary to implement guidelines of empirical treatment (including these aspects) in patients with risk factors and possible candidemia. Recent treatment guidelines from the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommend an echinocandin as primary therapy for nonneutropenic or neutropenic patients with moderately severe to severe candidiasis and for patients at risk for infection with a triazole-resistant strain; the increasing MIC of echinocandins in case of *C. parapsilosis* is also an emerging concern. Clinicians should remain vigilant to prescribe early empiric treatment of patients at risk of having candidemia.

Key words: candidemia; *Candida* sp.; nosocomial infections; antifungal; echinocandin; triazole

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El periodo de mayor interés en la historia de las infecciones por *Candida* comenzó en la década de 1940, cuando se introdujo el uso generalizado de los antibióticos. Desde entonces se han producido manifestaciones no documentadas con anterioridad en las infecciones por *Candida* y ha aumentado de forma abrupta la incidencia de casi todas las candidiasis^{1,2,3,4}. En las últimas décadas *Candida* spp. ha pasado

Correspondencia:
Profesor Dr. Joaquín Gómez Gómez.
Servicio de MI. Infeciosas.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Carretera Madrid-Cartagena sn.
El Palmar 30120. Murcia.
joagomez@um.es

a ser el cuarto microorganismo en frecuencia en los aislamientos de los hemocultivos de los pacientes hospitalizados en Estados Unidos⁵ y explica el 5-15% de todas las sepsis nosocomiales^{4,6}. La carga que supone esta enfermedad en términos de morbilidad, mortalidad y gastos es considerable^{7,8}.

Múltiples factores han influido en el cambio clínico-epidemiológico de las micosis invasivas en pacientes hospitalizados. Por un lado el aumento del número de pacientes que reciben múltiples ciclos de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, trasplantados, en tratamiento con inmunosupresores, con infección por el VIH o SIDA y por otro lado el incremento de métodos diagnósticos y terapéuticos invasivos, quirúrgicos, diferentes modalidades terapéuticas de soporte vital avanzado y el implante de dispositivos protésicos, como catéteres vasculares, siguen siendo todos ellos factores significativos en la creciente incidencia de las infecciones invasivas por *Candida*⁹.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la candidemia, aunque alta todavía, parece haberse estabilizado en los últimos años, principalmente en los enfermos críticos, quizás debido a la profilaxis de la infección y a los mejores cuidados médicos generales dispensados a estos pacientes¹⁰. Así, aunque el número de personas con riesgo de desarrollar candidemia continúa incrementándose y la incidencia global de la candidemia va en aumento desde la década de los ochenta, parece que la proporción de candidemia por *Candida albicans* se ha estabilizado o incluso ha disminuido en algunos hospitales en favor de un aumento del grupo de *C. no albicans* (*Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*). La utilización profiláctica o anticipada de antifúngicos es un factor destacado en las variaciones que se están observando en la etiología y epidemiología de las candidiasis invasoras^{2,5,6,11-15}.

Según diversos autores, la incidencia de las candidemias oscila entre 0,2-10/1000 ingresos/año. Según B. Almirante et al.¹⁴ la incidencia en España (0,73/10000 pacientes-día) parece ser ligeramente más alta que la de otros países europeos (0,27 en Noruega, 0,35 en Francia, 0,54 en Suiza, 0,75 en Holanda) pero menor que la de Estados Unidos (1,5/10000 pacientes-día).

El hongo más frecuentemente aislado en sangre es *C. albicans*, seguido de *C. glabrata* ó *C. parapsilosis* según las áreas geográficas, *C. tropicalis* y con menor frecuencia *C. krusei*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*^{2,3,5}. En nuestra experiencia¹², entre los años 2003-2005 hubo un predominio del grupo de *Candida no-albicans* sobre *C. albicans* mientras que esta última especie fue la más frecuente (67%) en el estudio histórico (1993-1998)¹.

MICROBIOLOGÍA

Existen más de 150 especies de *Candida*, de ellas aproximadamente 17 se consideran patógenas habituales para el ser humano. De las 17, sólo 5 producen más del 90% de las infecciones invasivas por *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Otras menos frecuentes son: *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. dubliniensis*, *C. lipolytica*, *C. zeylanoides* y *C. pelliculosa*. *C. dubliniensis* es una especie de reciente descripción que antes se incluía dentro de *C. albicans*.

La lista de especies de *Candida* aisladas va creciendo cada año, esto se debe en parte al avance de las técnicas micológicas de identificación. Sin embargo no podemos olvidar el incremento del número de pacientes inmunodeprimidos que ha aumentado en paralelo al número de especies en principio no patógenas que han emergido como patógenos oportunistas⁴.

A pesar de todo, las resistencias globales a los antifúngicos siguen siendo infrecuentes¹⁶. Globalmente la frecuencia de resistencias a fluconazol oscilan entre 3-13% (en un estudio de candidemias en España⁶, se observó una resistencia del 6%). Sin embargo el uso previo de fluconazol se asocia significativamente con candidemias por *C. no albicans*, especialmente *C. glabrata*, sobre todo en pacientes críticos con leucemias o trasplantados de medula ósea, y es en estos pacientes en los que fluconazol y otros azoles pueden tener problemas de resistencia¹³⁻¹⁶. En nuestra experiencia¹⁶, la resistencia de *C. no albicans* a azoles es del 12,7%, siendo en 5% una resistencia total (CMI > 64 mg/L) e intermedia o dosis dependiente en el 7,7%, no asociándose la misma al uso previo de fluconazol, probablemente en relación con la menor presencia de pacientes inmunocomprometidos críticos.

En Europa⁴ la proporción de *C. glabrata* se estima alrededor de un 14% y la mortalidad asociada es mayor que en *C. albicans*; como hemos mencionado su frecuencia ha aumentado en relación con la exposición previa a dosis bajas de fluconazol¹³ y a antibacterianos, con la edad avanzada, la enfermedad de base grave de los pacientes y la estancia en UC^{4, 14-16}.

C. parapsilosis puede encontrarse en la piel más que en las superficies mucosas y es notoria su capacidad de formar biofilms en los catéteres, su asociación con la nutrición parenteral^{15-17,21} y su predilección por los neonatos, sobre todo los prematuros y/o de bajo peso al nacer¹⁶⁻¹⁸; otros autores añaden su relación con los enfermos receptores de trasplantes y los que han recibido terapia antifúngica previa, principalmente con fluconazol. La mayoría de los aislamientos de esta levadura son sensibles a fluconazol. En España³⁰ representa un 23% de todas las candidemias. Las tasas de mortalidad por *C. parapsilosis* son más bajas que las de otras especies de *Candida*^{17,30}.

C. tropicales supone un 10% de los aislamientos en USA y Europa⁴, es un hongo patógeno que se asocia preferentemente a pacientes con neutropenia y aquellos con enfermedades malignas hematológicas^{21,23}.

Al igual que *C. tropicalis*, *C. krusei* es un patógeno importante en pacientes con leucemia y también en trasplantados de médula ósea. Presenta resistencia intrínseca a fluconazol¹⁸ y supone del 2 al 4% de las candidemias. Las frecuencias más altas se han recogido en pacientes con neoplasia. Aunque *C. krusei* ha emergido entre los pacientes neutropénicos, hematológicos y trasplantados que habían recibido profilaxis con fluconazol^{6,19,20}, también se ha vinculado su incremento con otros factores ya que en ocasiones la colonización por esta levadura era previa al uso de fluconazol y en este sentido Lin et al.²¹ encontraron que era más importante la exposición previa a antibacterianos como piperacilina-tazobactam y vancomicina que el uso previo de fluconazol, al parecer en relación con que estos antibióticos podrían favorecer la colonización de la piel y el tracto gastrointestinal por la levadura, alterando la flora normal y descendiendo las resistencias del huésped a la colonización por este.

Otras especies patógenas menos frecuentes son *C. lusitanae*, que recientemente ha sido identificada como un patógeno nosocomial emergente particularmente en pacientes inmunocomprometidos y frecuentemente asociado con resistencias a anfotericina B^{16,22,23}; *C. guilliermondii* y *C. rugosa* que han demostrado descensos en su susceptibilidad a fluconazol y *C. inconspicua* y *C. norvegensis*, más frecuentes en Hungría y Noruega respectivamente y que como *C. krusei* presenta resistencias intrínsecas a fluconazol. *C. inconspicua* se relaciona con fungemia en pacientes VIH y con enfermedades malignas hematológicas⁴. *C. dubliniensis*²⁴, descrita por primera vez en 1995, es difícil de diferenciar de *C. albicans* por ser fenotípicamente similar y se asocia principalmente a pacientes VIH y a candidiasis oral.

En algunos casos poco frecuentes podemos encontrar más de un tipo de *Candida* en los hemocultivos¹⁵. En estos casos el origen más frecuente de *Candida* suelen ser los catéteres vasculares y su retirada junto con el inicio de la terapia antifúngica es una importante medida en el tratamiento de estos pacientes.

Actualmente, las resistencias a fluconazol en tres de las especies más frecuentes (*C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*) son raras. Aislamientos intrínsecamente resistentes como *C. krusei* o con descensos en la sensibilidad a fluconazol como *C. glabrata*, fueron muy susceptibles al nuevo triazol, voriconazol^{6,11,35} aunque su indicación es discutible en estos casos. Las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) también han demostrado excelente actividad in vitro frente a las especies más comúnmente aisladas, excepto *C. parapsilosis*¹¹. En cuanto a las resistencias a la anfotericina B, son infrecuentes entre aislamientos de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. *C. lusitanae* con más frecuencia ha demostrado resistencia a este antifúngico, así como una no despreciable proporción de aislamientos de *C. glabrata* y *C. krusei* podrían ser resistentes a la anfotericina B²⁵.

Las variaciones geográficas y temporales son relevantes en la epidemiología de la candidemia y su conocimiento temprano fundamental a la hora de aplicar el tratamiento empírico

precoz más adecuado que mejore la supervivencia de estos pacientes.

FACTORES DE RIESGO

Se ha demostrado la capacidad que tiene *Candida* de adherirse a las células de la vagina, del aparato digestivo y de la boca, a la fibronectina, a los coágulos de fibrina plaquetaria, al acrílico, al endotelio, a los linfocitos y a los plásticos⁹. Para que este microorganismo comensal del ser humano se convierta en patógeno es necesario que exista una interrupción de los mecanismos normales de defensa. Los factores responsables de este compromiso inmunitario suelen ser de origen iatrogénico (quimioterapia, inmunosupresión, catéteres endovasculares).

Las infecciones por *Candida*, principalmente las invasivas, se desarrollan en el contexto de enfermedades graves y con frecuencia son concomitantes con otras causadas por otros patógenos oportunistas: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Clostridium difficile*, bacilos gramnegativos y enterococos.

De entre los factores de riesgo^{1-5,7,8} de padecer candidemia destacan la presencia de catéteres venosos centrales (CVC) y la nutrición parenteral, el uso de antibióticos de amplio espectro (alteran la flora bacteriana favoreciendo el desarrollo de las levaduras a nivel del tracto digestivo), los corticosteroides (por disminuir la respuesta linfocitaria), los agentes quimioterápicos, el cáncer en fases avanzadas, las enfermedades malignas hematológicas, el trasplante de médula ósea o de órgano sólido, la neutropenia, la cirugía abdominal, los grandes quemados, la hemodiálisis, la ventilación mecánica, el ingreso en UCI y la colonización previa por hongos.

CLÍNICA

La candidemia se puede considerar una forma de candidiasis sistémica, previa a la afectación de otros órganos profundos. La invasión del torrente sanguíneo y su posterior diseminación con múltiples localizaciones metastásicas es lo que caracteriza a los pacientes inmunodeprimidos que desarrollan una infección fúngica⁹.

La clínica de la candidemia se caracteriza por fiebre alta de hasta 39-40°C, aunque también hay casos con fiebre moderada o febrícula e incluso hipotermia, acompañada de taquicardia persistente, crisis de escalofríos y en ocasiones rash cutáneo en tronco y extremidades que asemejan una reacción anafiláctica (en el 60% de los casos en que se asocian manifestaciones cutáneas y candidemia, se trata de *C. tropicalis*).

Se ha considerado como diagnóstico de candidiasis diseminada, la demostración de dos hemocultivos positivos en un intervalo de 24 horas y mediante punción percutánea distante de un CVC colonizado. Sin embargo, algunos autores están en total desacuerdo con esta afirmación considerando que es suficiente el tener un solo hemocultivo positivo⁴.

La candidemia raramente ocurre en los primeros días tras la hospitalización o después de una intervención quirúrgica, sino que se asocia más bien con periodos prolongados de hospitalización (especialmente en UCI), debido al tiempo necesario para que *Candida* en fase colonizante se multiplique en la puerta de entrada, se adhiera a las mucosas y posteriormente invada y se disemine. La neutropenia facilitaría la diseminación visceral y una mayor tasa de mortalidad^{26,27}.

En los pacientes con inmunodepresión grave puede ser muy peligroso asumir que un hemocultivo positivo para *Candida* represente la existencia de una candidemia "benigna", por lo que debería realizarse una evaluación exhaustiva para descartar la presencia de una enfermedad diseminada. Esta evaluación debe consistir en la realización de hemocultivos repetidos, junto con una exploración física cuidadosa dirigida a buscar manifestaciones tales como afectación ocular, osteomielitis, afectación cutánea, hepática y cardíaca⁹.

En la actualidad⁹ y basándose en que la estratificación de los pacientes de acuerdo con la probabilidad de que tengan una candidemia "benigna" ha sido con frecuencia inútil, la tasa de mortalidad asociada a la candidemia es de al menos el 40%, el número de pacientes que presentan complicaciones derivadas de la candidemia no tratada (artritis, endoftalmitis, endocarditis y osteomielitis) es elevado y que se dispone de antifúngicos poco tóxicos como el fluconazol, voriconazol o las equinocandinas, se recomienda tratar a todo paciente con candidemia sea o no inmunodeprimido y retirar el catéter venoso central del que pueda ser portador.

DIAGNÓSTICO

Como en toda la patología infecciosa un diagnóstico etiológico correcto y precoz es imprescindible para instaurar el tratamiento adecuado y de esta forma mejorar el pronóstico del enfermo. Sin embargo esto no es sencillo en las infecciones fúngicas. Algunos hongos crecen lentamente o infectan tejidos poco accesibles por lo que el diagnóstico por los métodos tradicionales, observación directa y cultivo, pueden ser tardíos o tener una sensibilidad muy baja. Clasificaremos por tanto las técnicas diagnósticas en convencionales (microscopía directa y cultivos) y en no convencionales (serológicas)²⁸.

En los casos de infección fúngica invasiva debería realizarse un examen microscópico directo, con blanco de calcofluor o con una tinción (técnica de impregnación) argéntica, que permita realizar el diagnóstico de micosis invasiva de forma precoz. Tras el examen microscópico, las muestras deben sembrarse en varios medios de cultivo. Aunque la mayoría de los hongos crecen en medios habituales como el agar sangre y el agar chocolate, también deben emplearse medios específicos para hongos como el agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol y con o sin gentamicina. En el diagnóstico micológico también se emplean medios diferenciales cromogénicos que permiten reconocer varias especies de levaduras por el color de la colonia, lo que permitiría adelantar entre 24 y 48 horas el diagnóstico de

infección mixta y, sobre todo, la presencia de levaduras resistentes a fluconazol como *C. krusei* o *C. glabrata*. En el caso de hemocultivos, las técnicas basadas en el método de lisis-centrifugación pueden mejorar la sensibilidad de los cultivos tradicionales (bifásicos) y de los sistemas automatizados, por lo que debe valorarse su utilización en enfermos de alto riesgo de padecer micosis invasivas.

La aparición de especies patógenas con resistencia intrínseca a los antifúngicos y de cepas con resistencia secundaria ha determinado la necesidad de desarrollar y estandarizar las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos. En los últimos años se han desarrollado varias técnicas para la detección de resistencias *in vitro* que muestran cierta correlación con la evolución clínica de los enfermos.

Para el diagnóstico de las candidiasis invasivas disponemos también de técnicas menos convencionales y más recientes, las serológicas, que se basan en la detección de diversos componentes fúngicos que se liberan durante la infección y de la respuesta de anticuerpos que se produce frente a ellos. La mayoría de los estudios²⁹ sobre detección de antígeno en pacientes con candidiasis invasora se realizan en la actualidad con la prueba Platelia *Candida* Ag. Esta prueba es un ELISA que detecta manano, el antígeno mayoritario de la pared celular de *Candida*, que debe ser liberado de su unión con los anticuerpos anti-manano para poder ser detectado en el suero de los pacientes. Dado que el Platelia *Candida* Ag detecta residuos de manosa unidos por enlaces α -Man, la combinación de esta prueba con un ELISA que detecta residuos de manosa unidos por enlaces β -Man permite aumentar la sensibilidad diagnóstica, ya que ambos antígenos tienen cinéticas de aclaramiento diferentes³⁰.

En cuanto a la detección de anticuerpos, la prueba *C. albicans* IFA IgG permite el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 94%. El interés de la detección de los anticuerpos antimicelio reside en que estos anticuerpos van dirigidos frente a antígenos de *C. albicans* que se expresan mayoritariamente en la superficie de la pared celular de la fase micelial del hongo y que se asocian a la invasión tisular. Actualmente se han identificado varios genes que codifican antígenos específicos de la superficie de la pared celular del micelio de *C. albicans*, entre los que destacan HWP-1, ALS3, ECE1 y HYR1. Los resultados obtenidos detectando anticuerpos contra la HWP-1 fueron muy similares a los obtenidos detectando anticuerpos anti-micelio, sobre todo en los pacientes infectados por *C. albicans*. Aunque los pacientes con infección por especies diferentes de *C. albicans* suelen tener títulos más bajos de anticuerpos anti-HWP-1 que los infectados por *C. albicans*, Lain et al.³¹ han detectado anticuerpos anti-HWP-1 en pacientes con candidemia por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. utilis* y *C. dublinensis*⁴⁴.

Pero los avances más significativos en el campo de la detección de componentes no antigénicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora se han producido en la detección de (1-3)- β -D-glucano y ADN. El (1-3)- β -D-glucano es un

componente de la pared celular de la mayoría de los hongos incluyendo *Candida*. Al ser un marcador panfúngico, la identificación a nivel de género debe hacerse combinándola con otras técnicas como el galactomanano en la aspergilosis invasora o los anticuerpos anti-micelio en la candidiasis invasiva. La detección de (1-3)- β -D-glucano se ha utilizado con éxito en el diagnóstico de la candidemia y en particular las asociadas a la existencia de biopelículas en catéteres, ya que Nett et al.³² han observado que las biopelículas producidas por *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* liberan cantidades importantes de (1-3)- β -D-glucano que pueden ser detectadas por la prueba Fungitest^{33,44}. La detección de ADN utilizando la tecnología de la PCR en tiempo real es probablemente el mayor avance que se ha producido en este campo en los últimos años, ya que aunque un hemocultivo positivo para *Candida* siga siendo la prueba "gold standard" para el diagnóstico de la candidemia, un resultado positivo en la PCR en pacientes con factores de riesgo para candidemia a pesar de que tengan un hemocultivo negativo puede suponer para algunos autores evidencia suficiente para la introducción de tratamiento antifúngico empírico temprano³⁴. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios utilizan técnicas desarrolladas en cada uno de ellos, lo que hace difícil la comparación entre estudios y como consecuencia no existe ninguna prueba ampliamente evaluada que sea utilizada universalmente⁴⁴.

En conclusión, en los últimos años se ha producido avances en el diagnóstico serológico de las micosis por hongos levaduriformes, en la detección de anticuerpos frente a antígenos recombinantes y en la detección de (1-3)- β -D-

glucano. Los estudios más recientes sugieren que será necesaria la combinación de dos técnicas que detecten antígeno, anticuerpos, (1-3)- β -D-glucano y ADN para optimizar este diagnóstico^{35,36,44}.

TRATAMIENTO

En la tabla 1 se muestran los principales antifúngicos empleados en el tratamiento de las candidemias. Durante muchos años anfotericina B desoxicolato (AnBD), que obtuvo licencia para su comercialización en 1958, fue la única opción de tratamiento de las candidiasis invasivas. Y esto a pesar de los ya conocidos efectos adversos como la nefrotoxicidad y las relativas a la infusión de fármaco. Todo esto unido al aumento de la tasa de infecciones por *Candida* spp. ha animado el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos.

Anfotericina B y flucitosina eran las únicas opciones de tratamiento disponibles hasta 1981, fecha en que el primer azol oral, ketoconazol, salió al mercado. A pesar de que esto representó un avance importante, su errática biodisponibilidad, su escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo, sus efectos adversos antiandrogénicos y las potenciales interacciones con fármacos que se metabolizan por el citocromo P-450 (CYP) limitan su papel. Flucitosina tiene actividad anticandidiásica pero su toxicidad limita su uso.

La introducción de fluconazol en 1990 e itraconazol en 1992, redujeron el uso de ketoconazol. Fluconazol representó un gran avance en el tratamiento de las candidiasis invasivas debido a su actividad in vitro frente a *C. albicans*, excelente tolerabilidad y favorable farmacocinética. Desde su

Tabla 1

Antifúngicos empleados en el tratamiento de las candidemias

CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS HABITUAL
POLIENOS	Unión al ergosterol de la membrana del hongo, altera su permeabilidad	Anfotericina B desoxicolato	Intravenosa	0,6-1,0 mg/Kg/día
		Anfotericina B complejo lipídico		3-5 mg/Kg/día
		Anfotericina B dispersión coloidal		3-4 mg/Kg/día
		Anfotericina B liposomal		3-5 mg/Kg/día
AZOLES	Inhiben la síntesis de ergosterol	Fluconazol	Intravenosa/oral	400-600 mg/día
		Voriconazol		6mg/Kg/12h; luego 4mg/Kg/12h
EQUINOCANDINAS	Inhiben la síntesis de β -D-glucano	Caspofungina	Intravenosa	70 mg (dosis de carga); luego 50 mg/día
		Micafungina		100 mg/día
		Anidulafungina		200 mg (dosis de carga), luego 100 mg/día

introducción ha sido ampliamente usado tanto en el tratamiento como en la profilaxis de las infecciones por *Candida*.

Las opciones disponibles para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas se han expandido en los últimos años con la aparición a mediados de los noventa de las tres anfotericinas B asociadas a lípidos: anfotericina B en dispersión coloidal, anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B (en España solo se comercializan las dos últimas), que ofrecen la ventaja frente a anfotericina B desoxicolato de haber permitido aumentar las dosis de este fármaco con menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión (escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y cefalea), especialmente en el caso de la formulación liposomal, con un descenso marcado de la neurotoxicidad y la desventaja de su mayor coste económico^{9,37-39}.

Clásicamente, AnBD se infundía durante un periodo de 2-6 horas aunque diversos estudios han mostrado que su infusión continua durante 24 horas disminuye significativamente la tasa de efectos adversos, incluida la insuficiencia renal, y ello permite alcanzar dosis más elevadas; hay que resaltar que la perfusión durante 24 horas necesita una vía venosa específica. La insuficiencia renal también es menos frecuente si la AnBD se administra junto a 500-1000 ml/día de suero fisiológico. Por ello, siempre que se administre AnBD debe considerarse su uso en perfusión continua y con sobrecarga salina^{37,53}.

Al inicio de esta década aparecían la primera equinocandina antifúngica, caspofungina, y el penúltimo triazol, voriconazol; este último mostraba más actividad in vitro e in vivo frente a algunas cepas de *C. no albicans* resistentes a otros azoles, especialmente *C. krusei*³⁸ y caspofungina representó un importante avance en el tratamiento de las candidiasis. La segunda equinocandina en comercializarse fue micafungina y la última por el momento, la anidulafungina^{39,40} se introdujo en el mercado en septiembre de 2007, año en que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó su uso para el tratamiento de la candidiasis invasiva, incluyendo candidemia en pacientes adultos no neutropénicos. En 2006, la FDA (Food and Drug Administration) ya había aprobado su uso en el tratamiento de la candidemia.

Los cambios epidemiológicos, la actividad de los distintos agentes antifúngicos y el incremento de las resistencias han generado múltiples controversias en relación al tratamiento empírico más óptimo. Para la elección del fármaco inicial es imprescindible conocer la epidemiología del hospital. En general la sensibilidad es constante entre especies y por tanto, conociendo la epidemiología, el tratamiento empírico es adecuado en un elevado porcentaje de los casos. Por tanto, es esencial identificar la levadura a nivel de especie y es recomendable determinar su patrón de sensibilidad. Así mismo, es imprescindible valorar el estado clínico del paciente y conocer si estaba recibiendo profilaxis con antifúngicos^{39,41,42}.

Fluconazol es, en aquellas especies susceptibles, tan eficaz como anfotericina B para el tratamiento de la candidemia y con un perfil de seguridad superior, principalmente en pacientes no

neutropénicos ni inmunodeprimidos, donde se evidencia una tasa equivalente de éxitos con una toxicidad renal significativamente menor⁵⁴, aunque la mayoría de estudios se han limitado a pacientes no neutropénicos, estudios observacionales sugieren que fluconazol y AnBD son igual de efectivos en pacientes neutropénicos con infecciones por especies de *Candida* sensibles a fluconazol^{39,43}. La fácil administración del fluconazol junto con su biodisponibilidad, tanto en la forma oral como en la intravenosa han sido los factores determinantes para que se convierta en la alternativa más atractiva y racional frente a la anfotericina B, tanto en el tratamiento como en la profilaxis de la candidemia.

Caspofungina es tan eficaz como anfotericina en el tratamiento de *C. albicans* y *no albicans*, incluyendo *C. krusei*^{34,44}. Por otro lado ya se han descrito resistencias cruzadas entre los azoles (fluconazol, voriconazol y posaconazol) en pacientes que habían recibido ciclos previos de fluconazol, aunque inicialmente hubieran sido susceptibles in vitro a estos, de lo que se deduce que habría que ser cauteloso a la hora de tratar con un azol a un paciente que ya hubiera recibido previamente un antifúngico de este grupo, especialmente cuando se trate de levaduras como *C. glabrata*⁴⁵.

La anidulafungina⁵⁶ es un nuevo y atractivo antifúngico que tiene las ventajas, según los primeros estudios, de no necesitar ajustes en enfermos con insuficiencia renal o hepática^{46,47}, tener menos interacciones con otros fármacos (no se metaboliza por el citocromo P-450) y ser activo frente a cepas resistentes a otros antifúngicos⁴⁸.

De acuerdo con las Guías de la IDSA³⁹ se considera como tratamiento de elección, en función de la gravedad clínica y las características epidemiológicas del paciente con sospecha de candidemia:

En primer lugar y de forma fundamental, retirada precoz de catéter venoso central, después se valorará el paciente de la siguiente forma:

- Paciente estable, sin neutropenia, sin afectación metastásica, sin antecedente de colonización por *C. krusei* o *C. glabrata* y que no ha recibido previamente azoles: fluconazol, a dosis altas de 400mg/12h o voriconazol a dosis inicial de 400mg/12h iv; tras conocer el tipo de *Candida* y su sensibilidad se puede consolidar tratamiento con voriconazol vía oral 200mg/12h si se trata de una *Candida no albicans* (en caso de *C. glabrata* plantear el uso de una equinocandina si es resistente a fluconazol) o con fluconazol si es *Candida albicans*.

- Paciente que no cumple alguno de los requisitos anteriores: el tratamiento de elección es una equinocandina (caspofungina, anidulafungina o micafungina en la población pediátrica), o de igual forma una formulación lipídica de anfotericina; en pacientes neutropénicos que no cumplen ninguno de los otros criterios podría utilizarse fluconazol o voriconazol de forma empírica.

- Paciente con sepsis grave o shock séptico: el tratamiento recomendado sería equinocandinas y de ellas anidulafungina

tendría la ventaja de obtener elevadas concentraciones en las primeras 24 horas; en pacientes con insuficiencia hepática anidulafungina no precisa ajuste de dosis.

Actualmente no está establecido el tratamiento combinado de la candidemia. En un ensayo clínico aleatorizado, el uso de fluconazol 800 mg/día junto a AnBD durante los primeros 5-6 días demostró tasas similares de éxito a las de la monoterapia con fluconazol (800 mg/día), aunque con una tendencia hacia un aclaramiento más rápido de la fungemia en el grupo de tratamiento combinado. También se ha estudiado la asociación de otros antifúngicos como anidulafungina⁵⁶ y voriconazol^{49,54} y se ha comprobado que existe sinergia in vitro⁵⁰.

Un comentario aparte merecen las infecciones fúngicas invasivas en los pacientes neutropénicos, debido a su frecuencia y a que se asocian con altas tasas de mortalidad⁵⁰⁻⁵². Los test diagnósticos microbiológicos, clínicos y radiológicos poseen una sensibilidad hasta ahora insuficiente, lo que justifica la necesidad de tratamiento empírico. El reconocimiento de las manifestaciones clínicas en enfermos neutropénicos es muy importante. La persistencia de la fiebre a pesar de 4 o más días de terapia antibiótica de amplio espectro, la aparición de hipotensión, mialgias y el desarrollo de unas pequeñas lesiones cutáneas máculo-papulares rojizas son indicativas de candidemia⁶⁹. En pacientes neutropénicos, la recuperación de la cifra de neutrófilos es casi tan importante para la resolución de la candidemia como la terapéutica antifúngica, por lo cual está indicado el uso de citocinas como los estimuladores del crecimiento de las colonias de granulocitos o macrófagos (G-CSF o GM-CSF)^{39,58}. Cuando diagnostiquemos o sospechemos candidemia en un paciente neutropénico que haya recibido previamente profilaxis con fluconazol, deberíamos sospechar que la *Candida* causante, incluyendo *C. albicans*, podría ser resistente a los azoles y por tanto tendríamos que tratar al paciente con anfotericina B ó una equinocandina, sobre todo hasta recuperar los niveles de neutrófilos³⁹.

Si es factible en el enfoque inicial de la candidemia se debe incluir la retirada del catéter venoso central. La evidencia de esta recomendación es mayor en la población de pacientes no neutropénicos. Hasta ahora la retirada del catéter era obligada sólo cuando la especie aislada era *C. parapsilosis*, cuando existía un foco de infección en la puerta de entrada del catéter o cuando existían criterios de sepsis o falta de respuesta clínica al cabo de 72 horas de iniciado el tratamiento con una pauta antifúngica correcta. Actualmente se recomienda la retirada de los catéteres intravenosos como norma general, aunque no siempre sea este el origen de la infección. En pacientes neutropénicos, el papel del intestino como origen de la candidiasis diseminada es evidente en los estudios de autopsias realizados, pero en el paciente individual es difícil determinar la relativa contribución del intestino frente a la del catéter como el punto de origen de la candidemia³⁹.

Una vez se conozca la especie de *Candida* responsable de la candidemia, se adecuará el tratamiento antifúngico atendiendo a la sensibilidad de la misma y se debe mantener

hasta dos semanas después del último hemocultivo positivo y de la resolución de los signos y síntomas de la infección. Si se constata afectación visceral se mantendrá el tratamiento un mínimo de 4 semanas³⁹. Es por ello que en un paciente con hemocultivos positivos para *Candida* spp. debe realizarse siempre la exploración del fondo de ojo, para descartar endoftalmítis; si existe afectación retiniana se considera que es una forma diseminada y por lo tanto hay que proseguir el tratamiento durante un mínimo de cuatro semanas o hasta la desaparición de la lesión³⁹. En general prolongar el tratamiento más allá de dos semanas, si la respuesta ha sido favorable y no se ha constatado afectación visceral, no es necesario y no previene la aparición de posteriores complicaciones⁵³. En los casos en que la candidemia persista a pesar de tratamiento o sin origen claro de la misma se recomienda realizar ecocardiograma para descartar posible endocarditis.

En resumen, ante el primer hemocultivo positivo para *Candida* spp. se recomienda la retirada de la vía venosa central y el inicio precoz del tratamiento empírico antifúngico según las recomendaciones antes señaladas^{39,54}.

En cuanto a las resistencias de las diferentes tipos de *Candida* a los principales antifúngicos son todavía poco frecuentes en general. Frente a anfotericina B, tradicionalmente las resistencias son raras con *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*; con *C. lusitanae* son más frecuentes pero no universales. La actividad de anfotericina B frente a *C. albicans* es significativamente menor que frente a *C. albicans*⁵¹.

Los puntos de corte para *C. albicans* del fluconazol son: sensible CMI ≤ 8 mg/L, intermedio o dosis dependiente CMI 16-32 mg/L y resistente CMI >64 mg/L. Los datos obtenidos sugieren que *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* se consideran sensibles a fluconazol. *C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol y *C. glabrata* presenta sensibilidad intermedia, en general se acepta que es resistente a dosis estándar de dicho fármaco. Sin embargo la reciente o repetida exposición a azoles puede dar lugar a resistencias en especies antes sensibles^{2,5}.

Los puntos de corte para voriconazol, estudiados por Pfaller⁵⁵, son: sensible CMI ≤ 1 mg/L, sensible dosis dependiente CMI=2 mg/L y resistente CMI ≥ 4 mg/L. Voriconazol tiene igual actividad in vitro que fluconazol contra *C. albicans*, pero CMI más baja frente a todas las *Candida* spp. incluyendo *C. krusei* y *C. glabrata*. En el estudio anteriormente citado⁷² se observó que a pesar de la estrecha correlación entre la CMI de fluconazol y la de voriconazol, la mayoría de las cepas que no fueron sensibles (CMI ≥ 16 mg/L) a fluconazol fueron inhibidas por concentraciones de voriconazol (≤ 1 mg/L) que pueden alcanzarse clínicamente utilizando las dosis recomendadas de este antifúngico. Estudios in vitro previos indican que las CMI de voriconazol pueden ser altas frente a las cepas de *Candida* con una sensibilidad reducida a fluconazol, lo que sugiere la posible aparición de resistencia cruzada con voriconazol y otros azoles^{56,72}. Pero el grado de resistencia cruzada varía considerablemente según la especie de *Candida*. Es muy

Tabla 2 Sensibilidad de *Candida* spp.⁷¹ frente a los distintos antifúngicos

Especie	Flucitosina	Anfotericina B	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Equinocandinas
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S-I
<i>C. glabrata</i>	S	S-I	S-DD a R	S-DD a R	S-I	S
<i>C. krusei</i>	I-R	S-I	R	S-DD a R	S-I	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S a R	S	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S	S	S	S	S	S

S: sensible; S-DD: sensibilidad dosis dependiente; I: intermedia; R: resistente

importante con *C. glabrata* y parece ser mínimo en la mayoría de las otras especies de *Candida*^{67,72,73}.

Las equinocandinas (casposfungina, anidulafungina) son activas frente a todas las *Candida* spp, aunque la CMI para algunos aislados de *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* son mayores que para las otras *Candida* spp. La sensibilidad a las distintas especies de *Candida* se refleja en la tabla 2.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La mortalidad relacionada con la candidemia se estima alrededor del 40% (30-60%)^{2,4,6,13,14,57}. Según Pfaller et al.⁴ la mortalidad por candidemia se incrementó estadísticamente desde 1980 a 1989, siguiéndose de un gradual descenso hasta alrededor de 1997 y desde entonces se ha mantenido más o menos estable. Las razones que se especulan para explicar estos cambios son por un lado la introducción de nuevos fármacos antifúngicos más efectivos y menos tóxicos y por otro lado el aumento de los enfermos inmunosuprimidos en relación con las agresivas terapias hospitalarias.

En cuanto a la mortalidad directamente atribuible a la candidemia, Viudes et al.⁵⁸ observaron una tasa de mortalidad del 50% con una mortalidad atribuible del 33%. En otro estudio⁵⁹ también retrospectivo esta fue del 38%. En más de la mitad de los casos de los episodios de candidemia, la muerte ocurre en la primera semana tras el aislamiento de *Candida* en la sangre. En pacientes quirúrgicos graves la mortalidad es ligeramente más baja. En general, la mortalidad atribuible a la candidemia nosocomial continúa siendo bastante alta, más elevada que la esperada sólo por su enfermedad de base.

Wenzel et al.⁹ encontró que la candidemia era un factor predictor de mortalidad independientemente de la enfermedad de base y estos datos se reproducen en otros estudios^{60,61}.

Dada la alarmante mortalidad asociada a esta infección y el reconocimiento de complicaciones graves tardías, como ya hemos mencionado, se considera hoy en día que debe

instaurarse una terapia antifúngica precoz en todos aquellos pacientes con candidemia, independientemente de la puerta de entrada. Con ello se pretende reducir la mortalidad directamente atribuible a la candidemia. La instauración precoz de una terapia antifúngica ha mejorado la evolución de la fungemia en numerosos estudios. En nuestra experiencia clínica, con una mortalidad del 49,5%, el tratamiento antifúngico precoz, junto con la retirada precoz del catéter venoso central, fueron los únicos factores asociados de forma independiente significativamente con una menor mortalidad⁶².

Para Pfaller et al.⁴ la mortalidad atribuible a la candidemia es en gran parte debida al retraso en la administración de la terapia antifúngica apropiada. En el estudio de Morell et al.⁴⁹ la administración del tratamiento después de 12 horas de recibir la información microbiológica se asoció a mayor mortalidad.

Son múltiples los estudios que constatan que el tratamiento antifúngico precoz disminuye de forma considerable la mortalidad de los pacientes con candidemia^{63-68, 80}.

PROFILAXIS

Estudios prospectivos randomizados han demostrado que el tratamiento empírico precoz en pacientes neutropénicos con factores de riesgo y que presentan fiebre inexplicable y persistente (5-6 días) a pesar de estar recibiendo antibióticos de amplio espectro reduce la frecuencia de desarrollar fungemia clínicamente manifiesta y la morbimortalidad que esta conlleva. En la actualidad³⁹ se recomienda profilaxis durante la quimioterapia de inducción y hasta recuperar la neutropenia o en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea; la profilaxis se puede hacer con fluconazol 400 mg al día, posaconazol 200 mg 3 veces al día, casposfungina 50 mg al día o micafungina 50 mg al día.

En los pacientes sometidos a trasplante, se recomienda profilaxis con fluconazol a dosis de 200-400 mg al día durante

7-14 días tras la cirugía en caso de trasplante de hígado, páncreas o intestino delgado³⁹.

No existe un consenso general sobre la profilaxis en los pacientes no neutropénicos ingresados en UCI. Las guías más recientes de la IDSA recomiendan el uso de fluconazol a dosis de 400 mg al día en UCIs con alta tasa de candidemias y en pacientes de alto riesgo ("Candida Score")⁸². Esta práctica no parece haberse asociado con la aparición de resistencias a fluconazol o con un cambio en las especies de *Candida* responsables de patología en esas UCI.

En cuanto a *C. parapsilosis*, al ser un patógeno exógeno que se encuentra principalmente en la piel y que coloniza los catéteres y diversa instrumentación hospitalaria, los pacientes se pueden beneficiar de técnicas de máxima asepsia y del reemplazo del catéter.

AGRADECIMIENTOS

José Miguel Gómez Verdú, alumno de 6º de Medicina de la Universidad de Murcia por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez J, Baños V, Simarro E, Ruiz J, Requena L, Pérez J et al. Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:304-7.
- Snydman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest* 2003; 123 (5 Suppl):500S-3S.
- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J et al; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research treatment of Cancer. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38:311-20.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63.
- Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:425-33.
- Pemán J, Cantón E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on *Candidaemia*. 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.
- Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storf S, Meddof G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15:414-21.
- Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1531-4.
- Edwards JE Jr. Especies de *Candida*. En: Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2938-57.
- Luzzati R, Allegranzi B, Antozzi L, Masala L, Pegoraro E, Azzini A et al. Secular trends in nosocomial candidemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:908-13.
- Marco F, Danés C, Almela M, Jurado A, Mensa J, de la Bellacasa JP et al. Trends and frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46:259-64.
- Gómez J, García Vazquez 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 versus 2002-2003). *Rev Iberoam Micol* 2009; 26:184-8.
- Samra Z, Yardeni M, Peled N, Bishara J. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in a tertiary medical center in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:592-5.
- Swinne D, Watelle M, Suetens C, Mertens K, Fonteyne PA, Nollard N. A one year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiol Infect.* 2004; 132:1175-80.
- Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1086-8.
- Matsumoto FE, Gandra RF, Ruiz LS, Auler MS, Marques SA, Pires MF et al. Yeasts isolated from blood and catheter in children from a public Hospital of São Paulo, Brazil. *Mycopathologia* 2002; 154: 63-9.
- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:634-43.
- Flórez C, Martín-Mazuelos E, Ruiz M, Cisneros JM, Herrero M, García MV et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* spp: results from a multicenter active surveillance in Andalucía. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:518-22.
- Jarque I, Saavedra S, Martín G, Pemán J, Pérez-Bellés C, Sanz MA. Delay of onset of candidemia and emergence of *Candida krusei* fungemia in hematologic patients receiving prophylactic fluconazole. *Haematologica* 2000; 85:441-3.
- Pan SC, Hsieh SM, Chang SC, Lee HT, Chen YC. Septic *Candida krusei* thrombophlebitis of inferior vena cava with persistent fungemia successfully treated by new antifungal agents. *Med Mycol* 2005; 43:731-4.
- Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramaju P et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4555-60.
- Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. *Candida* species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:329-33.
- Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (suppl 2):1-7.
- Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman

- DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: new phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidiasis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995; 141:1507-21.
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
 26. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw D, Bennett JE, Bille J, Crokaert F et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
 27. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998; 104: 238-45.
 28. Gadea I, Cuenca-Estrella M; Infección Fúngica Invasora (MICO-MED); Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA); Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Recomendaciones para el diagnóstico micológico y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:32-9.
 29. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, Klingspor L, Grandjean M, Bonnin A et al. Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen test to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4551-8.
 30. Pontón J, del Palacio A. Avances y limitaciones del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por levaduras. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24:181-6.
 31. Lain A, Elguezabal N, Brena S, García-Ruiz JC, Del Palacio A, Moragues MD et al. Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-terminal fragment of *Candida albicans* hyphal wall protein 1. *BMC Microbiol* 2007; 7:35.
 32. Nett J, Lincoln N, Marchillo K, Andes D. Beta-1,3 glucan as a test for central venous catheter biofilm infection. *J Infect Dis* 2007; 195:1705-12.
 33. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1-3)- β -D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5957-62.
 34. Moreira-Oliveira MS, Mikami Y, Miyaji M, Imai T, Schreiber AZ, Moretti ML. Diagnosis of candidemia by polymerase 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.
 35. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640-5.
 36. Martino P, Girmenia C. Making the diagnosis of fungal infection: when to start treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:323-9.
 37. Pachón J, Cisneros JM, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano de León-Naranjo F, Parra-Ruiz J et al. Tratamiento de las Infecciones fúngicas invasoras. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:254-63.
 38. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-55.
 39. Acuña C. Anidulafungina. Actualización microbiológica y clínica. *Drugs today* 2008; 44 (Suppl. 2):3S-25S.
 40. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al; Anidulafungin study group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Int Med* 2007; 356:2472-82.
 41. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva por *Candida* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:498-508.
 42. Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Serrano R, Menéndez R et al. Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado e inmunodepresión. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:127-142.
 43. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108:282-9.
 44. Colombo AL, Perfect J, DiNubile M, Bartizal K, Motyl M, Hicks P et al. Global distribution and outcomes for *Candida* species causing invasive candidiasis: results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:470-4.
 45. Magill SS, Shields S, Sears CL, Choti M, Merz WC. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44:529-35.
 46. Kim R, Khachikian D, reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:1479-92.
 47. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degree of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:461-70.
 48. Aperis G, Myriounis N, Spanakis EK, Mylonakis E. Developments in the treatment of candidiasis: more choices and new challenges. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15:1319-36.
 49. Rex JH, Pappas PG, Karschmer AW, Sobel J, Edward JE, Hadley S et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1221-8.
 50. Philip A, Odabasi Z, Rodríguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH et al. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3572-4.
 51. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KW. Infections in the neutropenic patient—new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:113-139.

52. Klasterky J, Aoun M. Opportunistic infections in patients with cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl 4): S329-S35.
53. Oude Lashof AM, Donnelly JP, Meis JF, van der Meer JW, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with *candidaemia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:43-8.
54. Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with *candidaemia*: analysis of prognostics factor from a long term, nationwide study in Iceland. *Scand J Infect Dis* 2005; 37:111-20.
55. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, Johnson EM, Andes D et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol* 2006;44:819-26.
56. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concerns for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4419-31.
57. Alonso-Valle H, Acha O, Salesa R, García Palomo JD, Mariñas MC. Fungemia in a tertiary care hospital, 1995-2000. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:254-7.
58. Viudes A, Pemán J, Cantón E, Ubeda P, López-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:767-74.
59. 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.
60. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988; 148:2642-45.
61. Blot SI, Vandewoude KH. Estimating attributable mortality of candidemia: clinical judgement vs matched cohort studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:132-3.
62. 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* 2010;134:1-5.
63. Charles PE. Multifocal *Candida* species colonization as a trigger for early antifungal therapy in critically ill patients: what about other risk factors for fungal infection? *Crit Care Med* 2006; 34:913-4.