

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS CAMBIANTES DE LA CANDIDEMIA Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICO-TERAPÉUTICAS

Miguel Salavert<sup>1</sup>, Isidro Jarque<sup>2</sup> y Javier Pemán<sup>3</sup>

Unidad de Enfermedades Infecciosas<sup>1</sup>, Servicio de Hematología<sup>2</sup> y Servicio de Microbiología<sup>3</sup> del Hospital Universitario La Fe, Valencia

Durante las últimas décadas se han observado cambios en la epidemiología y formas de presentación clínica de las infecciones por *Candida*, así como un aumento de incidencia debido, en parte, al mayor número de pacientes susceptibles (neoplasias, trasplantes, enfermedades crónicas debilitantes, inmunosupresores más potentes, mayor número de procedimientos invasivos, diseminación de la infección por el VIH). Las levaduras del género *Candida* son comensales humanos muy ubicuos, que pueden causar infección oportunista en casi cualquier localización del organismo. En conjunto, las especies de *Candida* representan casi el 80% de todos los hongos patógenos causantes de infecciones nosocomiales, oscilando la incidencia de candidemia de 0,2 a 0,46 casos por 10.000 pacientes-días. Así, las especies de *Candida* constituyen la cuarta causa de aislamientos en hemocultivos en los EEUU (7,6%), como destaca el estudio multicéntrico de Edmond *et al.*, sobre más de 10.000 infecciones de unos 50 hospitales. En este estudio, la mortalidad cruda relacionada con la candidemia fue del 40% (en otras series oscila entre el 35 y el 75%). La candidemia es una importante carga clínica y económica para el sistema sanitario, estimándose los costes asociados con un episodio de candidemia entre 34.000 y 45.000 dólares. La prolongación de la hospitalización como resultado de la candidemia se ha calculado en una media de 34 días (Rentz *et al.*). La candidemia y la candidiasis invasiva (CI), como forma de afectación parenquimatosa que ocurre a consecuencia de la diseminación hematológica de especies de *Candida* en ausencia de endocarditis, son factores independientes de mortalidad y contribuyen al incremento del gasto sanitario. Pese a los avances científicos, técnicos y asistenciales, la mortalidad atribuible a la candidemia no ha variado significativamente en los últimos 15 años, como muestran los estudios de cohortes retrospectivas (Gudlaugsson *et al.*).

En la presente revisión se analizarán los cambios epidemiológicos y clínicos más relevantes de la candidemia y de la CI ocurridos en las últimas dos décadas, así como su influencia en la terapéutica actual de estas infecciones, poniendo especial énfasis en el paciente onco-hematológico, sometido o no a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Asimismo, se revisarán las posibilidades terapéuticas derivadas de la disponibilidad de nuevos antifúngicos frente a las infecciones fúngicas invasivas (IFI).

### CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Si bien la incidencia global de las infecciones nosocomiales se ha incrementado en los últimos años, las producidas por el género *Candida* han presentado un aumento muy superior, siendo la candidemia la infección por levaduras más frecuente en nuestro medio. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla una infección nosocomial y, de éstas, el 5% son causadas por alguna especie de *Candida*. Comparando con la década de 1980, en los hospitales terciarios se ha producido un incremento superior al 500%, siendo considerablemente inferior en los hospitales comarcales (75%). En nuestro país, según un estudio multicéntrico realizado entre 1994 y 1997 en el que participaron 24 hospitales (Sota *et al.*), las infecciones fúngicas representaron el 3,1% de las infecciones hematológicas diseminadas, siendo el género *Candida* el octavo agente causal. En este

estudio, el 72% de los casos de funguemia fue de origen nosocomial, con una tasa de mortalidad del 33%.

La epidemiología de las infecciones hematógenas diseminadas ha cambiado en los pacientes neoplásicos durante los últimos años, con un leve aumento de los microorganismos grampositivos y una ligera reducción de las bacterias gramnegativas (Wisplinghoff *et al.*). Sin embargo, en ese período (de 1995 hasta 2001), el porcentaje de infección fúngica hematógena (10% de los 2.711 aislamientos), especialmente debida a especies de *Candida*, tuvo fluctuaciones, con un pico del 15% en 1995 y un valle del 6% en 1998. La proporción de estas infecciones entre pacientes neutropénicos (9%) y no neutropénicos (8%) fue muy similar, y la media de duración de la estancia hospitalaria previa a la funguemia fue de 18 días. En esta misma serie, la mortalidad atribuible a candidemia fue del 45%, sin diferencias estadísticamente significativas entre los enfermos neutropénicos y no neutropénicos (48% y 43%, respectivamente).

El incremento en la incidencia de candidemia se ha atribuido a varios factores, entre los que destacan: a) uso de catéteres venosos centrales (CVC) en mayor número, b) nutrición parenteral, c) quimioterapia antineoplásica más intensa que produce neutropenia más prolongada y mayor grado de mucositis, d) creciente número de TPH y de trasplantes de órgano sólidos (TOS) con sus correspondientes progresos en la inmunomodulación, e) los avances en el control del *shock* séptico y la reducción de la mortalidad por bacterias gramnegativas, f) el incremento general del empleo de antibióticos de amplio espectro, y en particular entre los enfermos neutropénicos, y g) la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en los recién nacidos de bajo peso, como la administración prenatal de corticoesteroides y el reemplazo postnatal del surfactante (Canton *et al.*).

Las condiciones predisponentes más influyentes en el desarrollo de la candidemia son la neutropenia, los defectos en la inmunidad celular y la alteración de la flora microbiana normal. Se han reconocido mediante análisis multivariante como factores de riesgo independientes la colonización previa, la antibioterapia, la presencia de CVC, la neutropenia y la disfunción renal. En el recién nacido, además de los factores seleccionados en los adultos, se han identificado también como factores de riesgo la prematuridad, el bajo peso y la nutrición parenteral (Saiman *et al.*).

## **CAMBIOS EN LOS GRUPOS DE RIESGO Y EXTENSIÓN DE LA POBLACIÓN SUSCEPTIBLE**

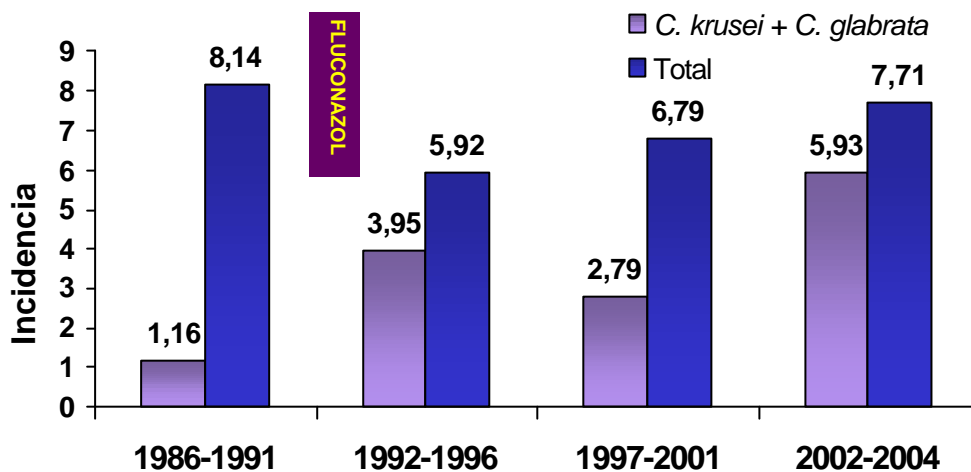
Aparte de los enfermos neutropénicos o los sometidos a TPH, otros grupos de pacientes tienen un riesgo particular que favorece las infecciones graves por *Candida*, como los que sufren inmunodeficiencias primarias o adquiridas, TOS, inmunodeprimidos de otras causas, o los sometidos a procedimientos invasivos, instrumentales, traumatológicos y quirúrgicos complejos. A ellos se añaden los enfermos con edades extremas, como neonatos y ancianos.

### **Pacientes neutropénicos o receptores de TPH**

En estos pacientes se ha observado un notable descenso en la frecuencia y mortalidad asociada con la candidemia, junto a una desviación hacia el aislamiento de especies distintas de *Candida albicans* (Marr *et al.*, 2000<sup>1</sup>) (Figura 1), algunas con resistencia intrínseca a los azoles (*Candida krusei*) o fácilmente adquirida (*Candida glabrata*), en especial al fluconazol, que es el principal agente empleado en la profilaxis primaria (Jarque *et al.*). Esta profilaxis ha llevado a una reducción de la incidencia de candidemia del 12 al 4,5%. Sin embargo, las especies predominantes, *C. albicans* y *Candida tropicalis*, han sido

sustituidas por *C. glabrata* y *C. krusei*. Los factores de riesgo tradicionales de la candidemia, como la enfermedad del injerto contra el huésped, la neutropenia, el uso de corticosteroides y la irradiación corporal total, han cambiado en los pacientes sometidos a TPH que reciben profilaxis con fluconazol. Así, la bacteriemia, el uso de quinolonas y la enfermedad por citomegalovirus se han configurado como predictores significativos de candidemia en esta población (Marr *et al.*, 2000<sup>II</sup>). Sin embargo, paralelamente a este declinar en la candidemia, el fenómeno que actualmente preocupa en el paciente con TPH es el incremento de las infecciones por *Aspergillus* y otros mohos emergentes, a lo que han contribuido no sólo las prácticas de profilaxis antifúngica, sino la introducción de nuevas modalidades de TPH, el empleo de otras estrategias profilácticas (ganciclovir frente a citomegalovirus) y los avances en las técnicas diagnósticas del laboratorio micológico (biología molecular, antígeno galactomanano).

Gráfica A



Gráfica B

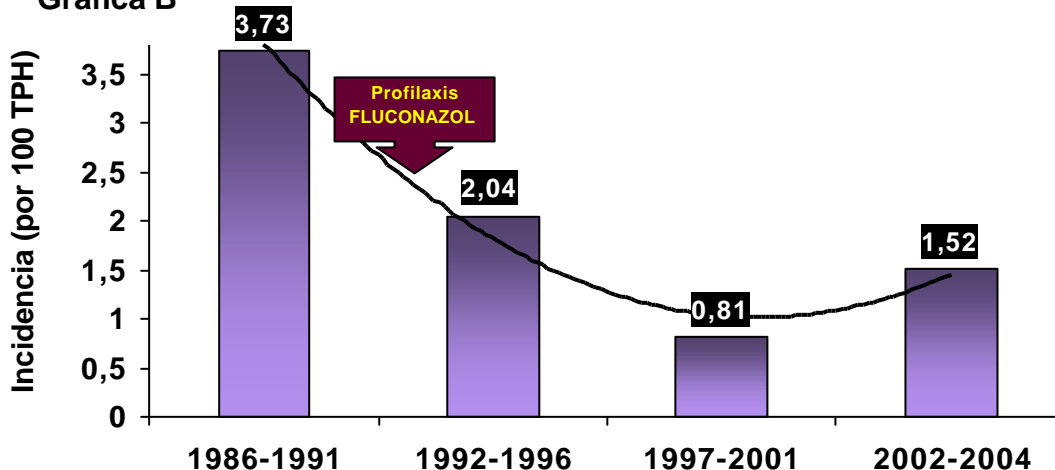


Figura 1. Epidemiología de la candidemia en pacientes con neoplasias hematológicas. Gráfica A: incidencia por periodos en los pacientes onco-hematológicos (episodios/1000 ingresos). Gráfica B: incidencia en los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos [(TPH) casos/100 trasplantes]. La profilaxis con fluconazol fue introducida en 1992. (Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe, Valencia, periodo 1986-2004).

## Pacientes receptores de trasplante de órgano sólido

El impacto de la CI en los receptores de un TOS es mayor en el contexto del trasplante de hígado y de páncreas, respecto a otros órganos. No obstante, en algunos centros y tipos de trasplante existe una tendencia hacia un notable declinar en la incidencia de la candidemia y un incremento de las infecciones por hongos filamentosos. Aunque en series más antiguas de trasplante hepático, la CI se detectaba en el 15-30% de los pacientes, en estudios más recientes la incidencia es menor al 10%, incluso en ausencia de profilaxis antifúngica sistémica. Un manejo más conservador de la inmunosupresión junto a una mayor experiencia y los avances tecnológicos en la cirugía han reducido el riesgo de colonización e infección por el género *Candida*. Los factores de riesgo de IFI en el trasplante hepático están bien establecidos, destacando el fracaso renal, los requerimientos transfusionales, el retrasplante, la coledocoyunostomía y la colonización fúngica. En el trasplante pulmonar o cardiopulmonar, *Candida* y *Aspergillus* compiten según las series y la experiencia de cada centro por la primacía en el número de IFI, si bien las complicaciones y la trascendencia de cada una de ellas son diferentes.

## Pacientes de unidades de cuidados intensivos

Una proporción substancial de pacientes se colonizan por el género *Candida* durante su estancia hospitalaria, pero sólo unos pocos llegan a desarrollar una infección diseminada. La CI ocurre en sólo el 1-8% de los enfermos ingresados, pero esta cifra se eleva al 10-30% en los pacientes que requieren cuidados intensivos, lo que representa cerca de un 15% de las infecciones nosocomiales. Blumberg *et al.*, comunicaron 9,8 candidemias por 1.000 ingresos en unidades de cuidados intensivos quirúrgicas en los EEUU, mientras que en Europa, Leleu *et al.*, encontraron una frecuencia de 3 casos por 1.000 ingresos. Por tanto, la identificación de enfermos críticos con mayor riesgo de CI, el valor de la intensidad y densidad de la colonización y el desarrollo de nuevas estrategias profilácticas con azoles se han convertido en un área de investigación prioritaria.

## Pacientes de unidades de grandes quemados

Constituyen un subgrupo especial dentro de los pacientes que requieren cuidados críticos. La diseminación hematógena es una de las infecciones más frecuentes en el gran quemado (cerca del 50%) y, en concreto, la candidemia representa el 8% de las infecciones hematógenas diseminadas. *Candida albicans* causa el 3% de éstas últimas y cerca del 30% de las infecciones del tracto urinario, la mayoría asociadas al uso de sonda vesical. Respecto a las infecciones de la herida por quemadura, *C. albicans* representa el 3,5% de los aislamientos (Mayhall, 2003), según un estudio del *National Nosocomial Infections Study System*. En otros estudios, aunque la tasa de infecciones por *Candida* en el gran quemado es similar (7,6%), se ha constatado que la mayoría de infecciones por levaduras ocurren en el grupo de edad más joven, se asocian a infección bacteriana (polimicrobianas), y la especie más frecuente es *C. krusei*.

## Población pediátrica crítica y unidades de neonatos

En la población pediátrica, la CI representa casi el 16% de las infecciones nosocomiales y es la segunda infección hematógena diseminada en las unidades de cuidados intensivos pediátricos en EEUU (Grohskopf *et al.*). Las especies de *Candida* también han incrementado su importancia como patógenos nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El 80% de las cepas causantes de funguemia se identifican como *C. albicans* en los neonatos, frente a sólo el 40% en niños con neoplasias. En las cepas de especies de *Candida* distintas de *C. albicans* (CNA) aisladas en neonatos

ninguna fue resistente al fluconazol, a diferencia del 23% de las cepas en el otro grupo (Krcmery *et al.*, 2002<sup>1</sup>). Aunque la forma más común de presentación es la funguemia, las especies de *Candida* pueden diseminarse y causar meningitis, abscesos viscerales (esplénicos, hepáticos, renales), endoftalmítis, osteomielítis o dermatitis invasiva. La mortalidad cruda producida por las IFI neonatales oscila entre el 25 y 50%. Algunas de las características innatas de los nacidos pretérmino predisponentes a IFI incluyen la inmadurez del sistema inmunitario (disfunción de células T y de neutrófilos), hospitalización prolongada, uso de catéteres vasculares, administración parenteral de productos con alto contenido lipídico, inmadurez de los tegumentos cutáneos y disrupción de las barreras cutaneomucosas. Otros factores de riesgo incluyen el uso prolongado de antibióticos, empleo de fármacos anti-H<sub>2</sub>, intubación endotraqueal, administración de corticoesteroides y colonización fúngica preexistente. También se han documentado brotes nosocomiales de *Candida* en unidades críticas de neonatos, particularmente de *Candida parapsilosis* y de *Candida lusitanae*, a través de las manos del personal sanitario u otras formas de transmisión nosocomial. La colonización del tracto gastrointestinal precede a la candidemia en un 43% de los casos. En los neonatos de bajo peso se ha demostrado que la administración de fluconazol en las primeras seis semanas de vida es eficaz en la prevención de la colonización fúngica y de la IFI, sin cambios apreciables en la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos micológicos durante el periodo del estudio (Kaufman *et al.*).

### **Población anciana**

Las IFI son un problema creciente en los adultos de mayor edad y las infecciones por hongos oportunistas han aumentado en los ancianos debido a que reciben fármacos inmunosupresores para enfermedades no neoplásicas, o regímenes agresivos de quimioterapia para el cáncer, incluso trasplantes. Las manifestaciones clínicas y detalles de manejo de la CI y de la candidemia son similares a las de los adultos más jóvenes, aunque el incremento de la edad se ha relacionado con mortalidad más elevada. En algunos centros, la proporción de funguemia por *C. glabrata* es bastante más alta en los pacientes mayores de 60 años. En esta población preocupa también la emergencia de cepas resistentes a los azoles. Además, estos fármacos, aunque menos tóxicos que la anfotericina B, deben usarse cuidadosamente por el mayor riesgo de interacciones farmacológicas graves en estas edades.

### **CAMBIOS EN LA INCIDENCIA Y TENDENCIAS DE DISTRIBUCIÓN POR ESPECIES**

En las últimas dos décadas, la proporción de infecciones causadas por especies de CNA se ha incrementado exponencialmente (Abi-Said *et al.*) y, actualmente, el 50-80% de los casos de candidiasis hematógenas se deben a dichas especies (Krcmery V *et al.*, 2002<sup>1</sup>). Dada la menor o nula sensibilidad de algunas de estas especies a los antifúngicos disponibles, esta tendencia emergente posee una especial relevancia clínica y terapéutica (Tabla 1). Aunque controvertida, la utilización de los azoles, y en particular del fluconazol, se ha considerado uno de los factores que más han contribuido al cambio epidemiológico de la CI (Girmenia *et al.*). En un reciente estudio multicéntrico europeo, las especies de CNA se identificaron en el 46% de los casos, y se aislaron más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas (65%) (Tortorano *et al.*). En esta serie se incluyeron, entre 1997 y 1999, 2.089 casos de candidemia procedentes de 106 hospitales de siete países y la tasa de candidemia osciló entre 0,20 y 0,38 por 1.000 ingresos. La mortalidad cruda a los 30 días fue del 38% y, con el incremento de la edad de los enfermos, se apreció también un aumento en la incidencia de *C. glabrata*. Este incremento en la proporción de infecciones por especies de CNA, particularmente *C. glabrata* y *C. krusei*, se ha relacionado con el empleo de azoles en varios estudios (Wingard *et al.*, 1991). En el subanálisis de la contribución española al estudio multicéntrico europeo sobre candidemia (290 episodios), *C.*



*albicans* constituyó el 43% de los aislamientos y la suma de *C. glabrata* y *C. krusei* sólo alcanzó el 11% (Pemán *et al.*). La incidencia anual media fue 3,5 por 100.000 habitantes. La mortalidad a los 30 días fue del 40,6% y la especie más frecuentemente asociada a una evolución fatal fue *C. krusei* (60%).

**Tabla 1. Patrones de sensibilidad de las principales especies de *Candida* y otras levaduras a anfotericina B, azoles y equinocandinas<sup>a</sup>.**

Patógeno	Anfotericina B	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol, Posaconazol	Caspofungina
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S <sup>b</sup>
<i>C. glabrata</i>	S a I	SDD a R <sup>c</sup>	SDD a R <sup>d</sup>	S <sup>b</sup>	S
<i>C. krusei</i>	S a I	R	SDD a R <sup>d</sup>	S <sup>b</sup>	S
<i>C. lusitaniae</i>	S a R <sup>e</sup>	S	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S a R	S a SDD	S	S	S
<i>C. dubliniensis</i>	S a I <sup>b</sup>	S, SDD o R	S	S	S
<i>Trichosporon</i>	S a R	S, SDD o R	S, SDD	S	R
<i>Blastoschizomyces</i>	S a R	S, SDD o R	S, SDD	S	R
<i>Malassezia</i>	S a I	S	S	S	ND
<i>Rhodotorula</i>	S	S, SDD	S, SDD	S, SDD	R

<sup>a</sup>S: Sensible; I: Intermedio; R: Resistente; SDD: Sensibilidad dependiente de la dosis; ND: datos no disponibles.

<sup>b</sup>Sensible, pero los datos clínicos son limitados.

<sup>c</sup>10-15% de *C. glabrata* son resistentes al fluconazol.

<sup>d</sup>Son resistentes al itraconazol ~ 50% de aislamientos de *C. glabrata* y ~ 30% de *C. krusei*.

<sup>e</sup>Un 20% de los aislamientos son resistentes a anfotericina B.

Durante los años ochenta, el género *Candida* causaba el 10-15% de las infecciones hematógenas diseminadas en receptores de alo-TPH cada año, especialmente las especies *C. albicans* y *C. tropicalis*, acompañándose de una tasa de mortalidad del 30-40%. Esta elevada incidencia y mortalidad condujo al uso generalizado de profilaxis antifúngica. La profilaxis, junto con el amplio uso de antifúngicos en el contexto de la neutropenia febril persistente, tuvo como resultado la aparición de especies de CNA, especialmente *C. krusei* y *C. glabrata*, como patógenos en los enfermos onco-hematológicos (Wingard *et al.*, 1993). En un estudio australiano reciente no se detectaron cambios en la incidencia global de candidemia, pero se apreció un ligero declinar en el porcentaje de aislamientos de *C. albicans*, con un incremento paralelo en la incidencia de especies de CNA (Hope *et al.*). *Candida krusei* se asoció con la exposición al fluconazol y, mediante técnicas de tipado molecular (*random amplification of polymorphic DNA*), no se demostró la existencia de diseminación nosocomial ni de brotes epidémicos, lo que implica que la aparición de esta especie fue debida a la presión de selección ejercida por dicho antifúngico. En este estudio, la tasa general de candidemia fue de 0,052 casos/1.000 pacientes-día y de 0,27/1.000 ingresos. En centros monográficos de pacientes inmunodeprimidos onco-hematológicos, como el M. D. Anderson Cancer Center, el diagnóstico de candidemia por *C. krusei* se incrementó tras el amplio uso de profilaxis con fluconazol (Abbas *et al.*). Además, la mortalidad relacionada con la candidemia por *C. krusei* fue del 49%, muy superior a la de *C. albicans* (28%). Sin embargo, este fenómeno epidemiológico continúa siendo debatido y otros grupos no corroboran el impacto del uso de fluconazol sobre la etiología de las infecciones por *Candida*, ya que la emergencia de infecciones por *C. krusei* en asociación con la profilaxis de fluconazol se ha apreciado sólo en determinados centros. Recientemente, un grupo multicéntrico suizo ha comunicado una incidencia estable durante un periodo de diez años, sin desviación hacia especies resistentes a azoles pese al incremento de las prácticas hospitalarias de riesgo y el aumento de trasplantes (Marchetti *et al.*). Además, en este estudio, *C. albicans* siguió siendo la especie predominante (66%),

seguida de *C. glabrata* (15%), *C. tropicalis* (9%), *C. krusei* (2%) y *C. parapsilosis* (1%). Sin embargo, las diferencias geográficas dentro de un mismo continente pueden ser llamativas, y así, en Dinamarca, Arendrup *et al.* han mostrado que, aunque *C. albicans* sigue siendo la especie principal con el 63% de los aislamientos entre los 303 episodios de funguemia registrados en el 53% de la población danesa, se ha producido un incremento continuo en la tasa anual de funguemia (11 casos/100.000 habitantes, o 0,49 episodios/1000 altas hospitalarias), mayor en el 2003-2004 que en otros países, y que, además, la proporción de aislamientos con sensibilidad reducida al fluconazol y al itraconazol también ha aumentado en cepas diferentes a *C. krusei* o *C. glabrata*. En nuestro país, el estudio multicéntrico realizado en Barcelona por Almirante *et al.*, ha registrado un porcentaje del 51% de aislamientos de *C. albicans* entre los 345 episodios de candidemia, seguido de *C. parapsilosis* (23%) y *C. tropicalis* (10%). En esta serie, la incidencia anual media fue de 4,3 casos/100.000 habitantes y de 0,53 episodios/1000 altas hospitalarias, destacando un 11% de los casos de origen extrahospitalario. Además, el 89% de los pacientes eran portadores de un CVC en el momento del diagnóstico y en un 7% de las cepas se detectó sensibilidad disminuida al fluconazol.

**Tabla 2. Características de las principales especies de *Candida* distintas de *C. albicans* y otras levaduras emergentes causantes de infecciones fúngicas invasivas<sup>a</sup>.**

Género/especie	Frecuencia y características	Factores de riesgo	Mortalidad
<i>C. krusei</i>	2-25% de las funguemias. 13% en pacientes con cáncer. 13-25% en pacientes con leucemia.	Leucemia, TPH, neutropenia, profilaxis con fluconazol.	Global 30-70%; Atribuible 40%
<i>C. glabrata</i>	8-37% de las candidemias. 4,5-13% en pacientes con cáncer	Tumor sólido, cirugía abdominal, profilaxis con fluconazol.	Global 45%
<i>C. parapsilosis</i>	12-15% de las candidemias en pacientes con cáncer.	Dispositivos intravasculares.	Global 8%
<i>C. tropicalis</i>	4-25% de las candidemias. 11-25% en TPH. 18% en neoplasias hematológicas. 4-9% en tumores sólidos.	Leucemia aguda, neutropenia, mucositis.	Global 33-90%
<i>C. lusitanae</i>	2-9% de las candidemias. Causa de candidemia de brecha	TPH, neutropenia, quimioterapia a altas dosis, neoplasia hematológica.	Global 35%; Atribuible 25%
<i>C. guilliermondii</i>	0,7-5,5% de las funguemias	Cáncer, TPH, neutropenia.	Atribuible 24%
<i>C. dubliniensis</i>	3-25% de candidiasis orofaríngeas en enfermos VIH.	Neutropenia, mucositis, lesiones orofaríngeas en enfermos VIH.	No hay datos
Género <i>Trichosporon</i>	Funguemia, endocarditis, formas hepatoesplénicas, pápulas purpúricas, coriorretinitis.	Leucemia, CVC, ADVP, válvulas protésicas.	80% en los neutropénicos
<i>B. capitatus</i>	Funguemia, neumonía, formas hepatoesplénicas, nódulos cutáneos rojizos	Leucemia, CVC, antibióticos previos, lácteos contaminados.	>50% en los neutropénicos
Género <i>Malassezia</i>	Relacionada con formulaciones lipídicas parenterales; requiere lípidos para su crecimiento.	Neonatos (RNBP), leucemia, CVC, quemados, TOS.	Baja, salvo afectación pulmonar
Género <i>Hansenula</i>	Desde funguemias asintomáticas a formas graves (con endocarditis).	Neonatos (RNBP), leucemia, CVC, ADVP.	Baja, <10%
Género <i>Saccharomyces</i>	Funguemia, endocarditis; 0,5% de las funguemias por levaduras en cuidados intensivos	Estancia prolongada en UCI, neonatos, quemados, uso de corticoides y probióticos, CVC.	Global 30%

<sup>a</sup>Abreviaturas. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; CVC: catéter vascular central; TOS: trasplante de órgano sólido; ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; RNBP: recién nacidos de bajo peso; UCI: unidades de cuidados intensivos.

Así pues, en el momento actual, las especies de CNA causan entre el 35 y 65% de todas las candidemias en la población general (Tabla 2). No obstante, ocurren con más frecuencia en enfermos con neoplasias onco-hematológicas y en receptores de TPH (40-70%), y son menos frecuentes en los pacientes quirúrgicos o de cuidados intensivos (35-55%), en niños (1-35%) o en enfermos con infección por el VIH (0-30%). Las especies más frecuentes son *C. parapsilosis* (20-40% del total, estrechamente relacionada con los CVC y con la nutrición parenteral), *C. tropicalis* (10-30%), *C. krusei* (10-35%) y *C. glabrata* (5-40%). Al menos otras dos especies poseen el carácter de emergentes: *C. lusitaniae* (Minari *et al.*, Viudes *et al.*) (2-8%) y *Candida guilliermondii* (1-5%). Otras especies, como *Candida rugosa*, *Candida kefyr*, *Candida famata* y *Candida stellatoidea* son muy raras y causan menos del 1% de todas las funguemias.

Por último, el perfil de la candidemia por *C. krusei* en nuestro medio ha sido revisado recientemente por Muñoz *et al.*<sup>1</sup>, describiendo 13 episodios en un periodo de 15 años en su centro. Es una entidad infrecuente, cuya incidencia sigue siendo baja y estable pese al amplio uso de los azoles, y que ocurre preferentemente en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo la infección por el VIH. En comparación con *C. albicans*, los episodios de candidemia por *C. krusei* aparecieron en pacientes que habían recibido con más frecuencia antifúngicos previamente, tenían una enfermedad hematológica o neutropenia, habían sido sometidos a TOS o tomaban corticoesteroides. Por el contrario, la presencia de sonda vesical o de intervenciones quirúrgicas era más habitual en los que padecieron candidemia por *C. albicans*. Las lesiones cutáneas papulomaculares fueron más frecuentes en pacientes neutropénicos con aislamiento de *C. krusei* en el hemocultivo. La funguemia primaria, sin foco de origen evidente, fue más frecuente en *C. krusei*, lo cual sugiere un foco endógeno gastrointestinal como más probable. La mortalidad global fue del 38% para *C. krusei* y del 49% para *C. albicans*, en contraste con otras experiencias. Excepto para el voriconazol (CIM<sub>90</sub> 0,125 mg/L), los azoles y la 5-fluocitosina tuvieron una actividad escasa o nula frente a *C. krusei*, mientras que la anfotericina B (CIM<sub>90</sub> 1 mg/L) mostró buena actividad.

## CAMBIOS CLÍNICOS

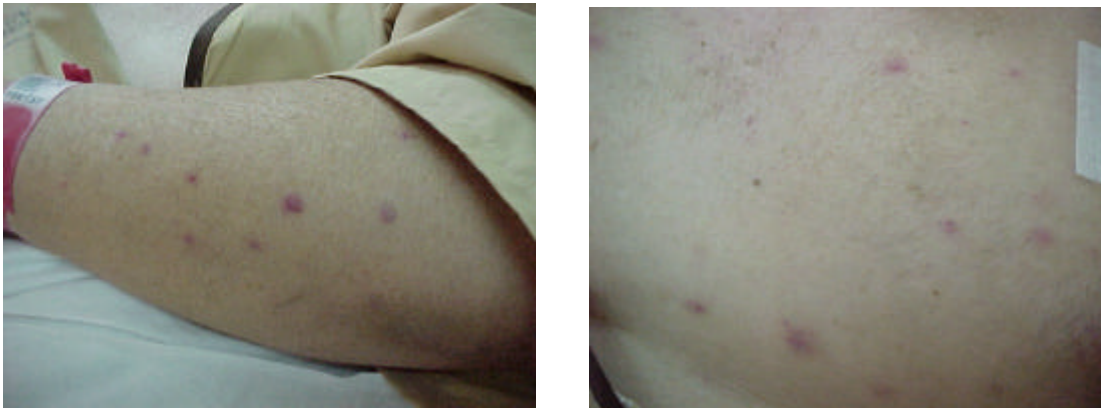
Se reconocen varias formas clínicas de candidemia y CI, con evidentes implicaciones terapéuticas: a) candidemia *de brecha*, o intercurrente, b) candidiasis hepato-esplénica o crónica diseminada, c) candidiasis recurrente tardía, d) candidiasis localizadas (endocarditis, osteomielitis, artritis, candiduria, abscesos), y e) infecciones relacionadas con cuerpos extraños y prótesis, en especial la asociada con los CVC.

**La candidemia intercurrente o de brecha** es la que acontece al menos cinco días después de iniciar un tratamiento antifúngico sistémico. La estancia en unidades de cuidados intensivos, la duración de la neutropenia, el uso de corticoesteroides y la exposición previa y prolongada a antibióticos son factores de riesgo (Uzum *et al.*, Nucci *et al.*). La implicación causal del CVC es motivo de controversia. La mortalidad de la candidemia intercurrente parece superior. No en todos los estudios de este tipo de candidemia predominan los aislamientos de *Candida* resistentes a los azoles, pero se observa una tendencia a que cepas de *C. krusei* y *C. glabrata* sean más frecuentes. Por otra parte, también *C. lusitaniae* puede causar candidemia intercurrente en enfermos con cáncer o neutropenia, asociándose con fallo de tratamiento de la anfotericina B, y precisando combinación de anfotericina B más fluconazol.

En la mayoría de los pacientes con candidemia, la fiebre fue el único signo de infección y sólo se documenta afectación orgánica en el 10% de los casos. Por otra parte, la candidiasis diseminada aguda es un cuadro grave, y debuta como *shock* séptico en el 10%



de los pacientes. Algunos pacientes presentan lesiones cutáneas papulomaculares o nodulares, de color rojizo-purpúreo (Figura 2), como resultado de la masiva diseminación hematogena de alto inóculo y las múltiples metástasis sépticas viscerales y en tegumentos. La afectación pulmonar consiste en nódulos bilaterales que progresan a un infiltrado difuso y que eventualmente pueden cavitarse. La afectación ocular es muy rara en pacientes neutropénicos pero existen casos de coriorretinitis, endoftalmitis y afectación orbitaria.

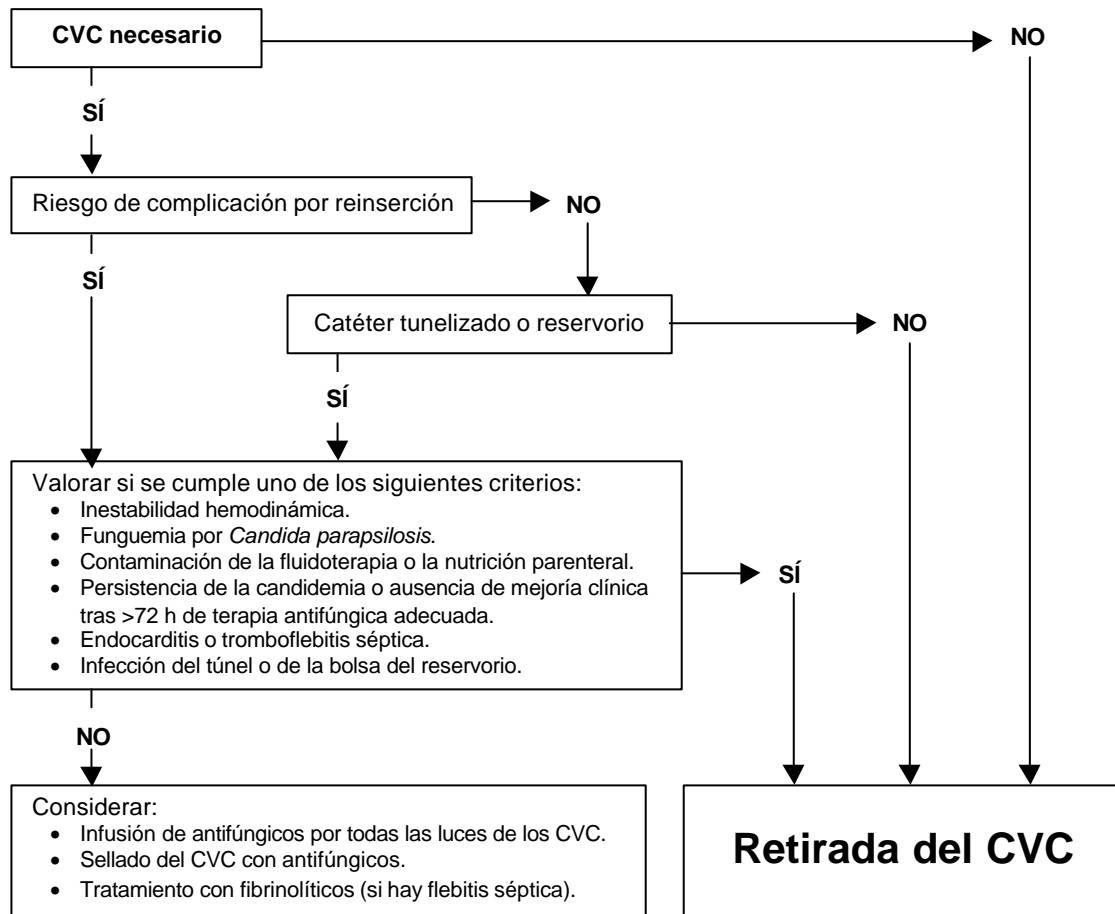


**Figura 2.** Lesiones cutáneas rojizo-purpúricas pseudonodulares muestra de la diseminación hematogena con metástasis sépticas múltiples a distancia en un caso de candidemia por *C. krusei* en un paciente hematológico con leucemia mieloide aguda y neutropenia tras quimioterapia de inducción que recibía profilaxis con fluconazol (100 mg/día, vía oral).

**La candidiasis diseminada crónica (CDC) o candidiasis hepatoesplénica** es una entidad bien conocida como causa de fiebre en pacientes leucémicos en fase de recuperación de la aplasia post-quimioterapia. Ocurre en torno al 7% de los pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia, aunque ha disminuido en los últimos años, posiblemente en relación con las profilaxis y los tratamientos antifúngicos empíricos de la fiebre persistente. La CDC se hace patente clínicamente tras la recuperación de la neutropenia. En la CDC, los hemocultivos suelen ser negativos y la siembra fúngica de los órganos diana ocurre mientras los pacientes están neutropénicos. Aunque puede afectar a diversos órganos, el más habitual es el hígado. La ecografía y la TAC abdominal son útiles para el diagnóstico, pero la resonancia magnética es la prueba de imagen de mayor sensibilidad y especificidad. Como es habitual en los pacientes hematológicos, la biopsia hepática diagnóstica no suele ser factible en casi la mitad de ellos por diversas circunstancias clínicas que la contraindican, como la frecuente trombocitopenia asociada. La mortalidad de esta complicación *per se* es baja, pero interfiere y causa retraso en el tratamiento antileucémico, con el consiguiente riesgo de progresión de la enfermedad hematológica (Pagano *et al.*), aunque algunos autores no consideran que la CDC sea una contraindicación para una posterior quimioterapia y TPH.

**La candidemia recurrente tardía** es la que ocurre al menos un mes después de la aparente resolución de un episodio previo causado por la misma especie de *Candida*. Generalmente, la recurrencia se produce pese a la terapia antifúngica, existe un periodo prolongado entre el episodio inicial y el recurrente (de 1 a 8 meses), y los factores predisponentes son los corticoesteroides, la neutropenia y la permanencia de los catéteres (Clancy *et al.*). No suele encontrarse aparición de resistencias a los antifúngicos entre ambos episodios y la recidiva de la infección es debida a una recurrencia de la cepa original más que a la reinfección por una nueva cepa de *Candida*. La morbimortalidad de esta entidad es elevada y recuerda la necesidad de retirar los catéteres intravasculares como parte del tratamiento de la candidemia, así como de evaluar el papel de la profilaxis

antifúngica en pacientes tratados con quimioterapia o inmunosupresores (Figura 3). La infección recurrente puede tardar meses en reaparecer y debe destacarse que la negatividad de los hemocultivos de control no siempre es sinónimo de erradicación microbiológica. La importancia de la retirada del CVC se ha constatado también mediante análisis multivariante en el reciente trabajo de Almirante *et al.*, en el cual fueron factores protectores de muerte precoz el tratamiento con antifúngicos de la candidemia y la retirada del catéter, frente al diagnóstico de neoplasia hematológica, que se asoció de forma independiente con muerte temprana.



**Figura 3. Algoritmo de evaluación de la retirada del catéter vascular central (CVC) en pacientes con neoplasias hematológicas y candidemia.**

Una descripción pormenorizada de las formas especiales de CI localizadas en diversos órganos o de la candidemia relacionada con CVC supera los objetivos de esta revisión y, por otro lado, han sido magníficamente expuestas recientemente (Nucci *et al.*<sup>ii</sup>, Walsh *et al.*).

### CAMBIOS MICOLÓGICOS

Los progresos en la Micología que más están ayudando en el planteamiento clínico y en el manejo terapéutico actual de la candidemia y de la CI se materializan en tres aspectos: a) los avances en procedimientos diagnósticos microbiológicos que permiten recuperar, identificar y tipificar con mayor precisión y de forma más rápida los hongos levaduriformes; b) la estandarización de las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos; y c) la aparición de especies emergentes de levaduras diferentes al género *Candida* (Tablas 1 y 2).

En relación con la candidemia, es necesario esforzarse para identificar la especie de levadura implicada. También es aconsejable ocasionalmente incluir técnicas que ayuden a distinguir *C. albicans* de *C. dubliniensis* (patógeno fúngico tal vez subestimado por su similitud con *C. albicans* al producir también tubos germinales en suero pero que desarrolla con más facilidad resistencia a los azoles), tal como se ha comentado en una de las últimas revisiones micológicas del Control de Calidad de la SEIMC. Por último, se dispone de diferentes métodos estandarizados para detectar resistencias *in vitro* a los antifúngicos, determinando la concentración inhibitoria mínima.

**Tabla 3. Categoría de la recomendación de las técnicas diagnósticas para levaduras y de los estudios de sensibilidad a los antifúngicos.**

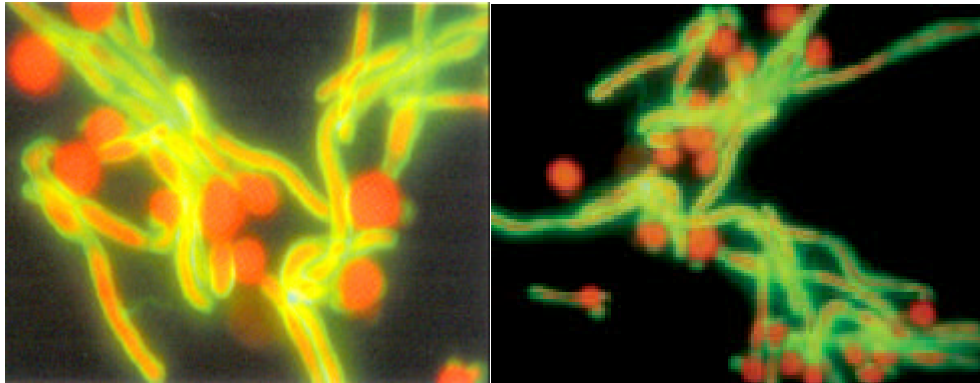
	Categoría de la recomendación <sup>a, b</sup>
<b>Técnicas diagnósticas</b>	
Métodos convencionales de cultivo e identificación de levaduras	I-A, II-A
Detección de Ag y Ac mediante técnicas de ELISA	II-B
Detección de Ac frente a tubos germinales de <i>Candida</i> y Ac anti-micelio	II-B
Técnicas basadas en la aglutinación	II-C
Detección del Ag capsular en el diagnóstico de la criptococosis	I-A
Diagnóstico genérico de micosis invasiva con detección de $\beta$ (1,3)-glucano	II-B
Técnicas moleculares	II-B, II-C
<b>Puebas de sensibilidad a los antifúngicos</b>	
Cepas procedentes de cualquier infección invasiva	III-C
Cepas procedentes de enfermos inmunodeprimidos	III-C
Cepas procedentes de enfermos con fracaso terapéutico	II-B
Cepas procedentes de enfermos que han recibido profilaxis	II-B
Cepas pertenecientes a especies poco frecuentes	III-B
Estudios epidemiológicos	II-B

<sup>a</sup>Grados de la calidad científica de las pruebas: I: Evidencias basadas en al menos un estudio aleatorizado y controlado; II: Evidencias apoyadas en al menos un estudio bien diseñado sin aleatorización, estudios de series temporales, pequeños estudios, pero con resultados de importancia capital; III: Opiniones de expertos, experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités.

<sup>b</sup>Categorías que indican la potencia estadística de la recomendación: A: Evidencia de potencia estadística elevada apoyando la utilización; B: Evidencia de potencia estadística moderada apoyando su empleo; C: Pocas evidencias para apoyar o desaconsejar su uso; D: Evidencia de potencia estadística moderada desaconsejando su empleo; E: Evidencia de potencia estadística alta en contra de su utilización.

Antes de la introducción de los azoles no había necesidad real de realizar pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, puesto que la anfotericina B era el único agente disponible para tratar la CI. El desarrollo de resistencia a los azoles por parte de *C. albicans*, la pérdida de sensibilidad en *C. glabrata* y la resistencia intrínseca al fluconazol de *C. krusei* condujeron al desarrollo de los actuales métodos de estudio de sensibilidad a los antifúngicos. Se remite al lector interesado a una reciente revisión y guía de recomendaciones avalada por la SEIMC (Gadea *et al.*) que describe las pruebas disponibles y la opinión de expertos en torno al diagnóstico micológico y los estudios de sensibilidad a los antifúngicos (Tabla 3). No obstante, queremos mencionar una técnica de detección de anticuerpos frente a los tubos germinales de *C. albicans*, y en concreto a una mejora de la misma que detecta anticuerpos antimicelio de especies de *Candida* (Figura 4), cuyo desarrollo técnico, estudio y validación clínica ha sido realizado por investigadores españoles y ha sido recientemente comercializada (García-Ruiz *et al.*). Los ensayos realizados con este método muestran una buena sensibilidad (85-88%) para la detección de CI cuando el hemocultivo es negativo (Moragues *et al.*), al menos en la candidemia de los pacientes críticos. La técnica debe aún ser contrastada en otro tipo de pacientes, como los onco-hematológicos y trasplantados, para evaluar su reproducibilidad en otros contextos. La

sensibilidad es mejor para *C. albicans*, pero también puede detectar infecciones por otras especies. A su vez, permitiría realizar una monitorización de la respuesta al tratamiento.



**Figura 4.** Prueba de anticuerpos antimicelio frente a *C. albicans*; observación mediante inmunofluorescencia indirecta de los anticuerpos contra antígenos del micelio de *Candida* (Cortesía del Dr. Guillermo Quindós, Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Bilbao).

Además de la frecuencia cada vez mayor de aislamientos de especies de CNA, otras levaduras, entre las que se incluyen los géneros *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, *Geotrichum*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Hansenula* y *Rhodotorula* (Tablas 1 y 2), están irrumpiendo como causantes de enfermedad grave, focal o diseminada, en los inmunodeprimidos. Entre las levaduras emergentes causantes de funguemia destacan *Blastoschizomyces capitatus*, *Trichosporon asahii* y *Saccharomyces cerevisiae* cuyas características y patrón de comportamiento han sido revisados recientemente en casuísticas de nuestro país (Martino *et al.*, Peláez *et al.*, Muñoz *et al.*<sup>11</sup>).

## REPERCUSIÓN TERAPÉUTICA

Los aspectos cambiantes comentados tienen implicaciones terapéuticas directas en las IFI por *Candida*, pudiendo resumirse en los siguientes aspectos: a) la publicación de numerosas recomendaciones (Pappas *et al.*; Gavaldá *et al.*; Büchner *et al.*) que detallan las opciones de antifúngicos de primera elección y sus alternativas para cada situación y entidad, a las que remitimos al lector para su valoración personal, b) la duración no claramente establecida del tratamiento de la candidemia y su posible relación con el desarrollo de complicaciones metastásicas tardías, c) el papel de los nuevos antifúngicos (Lewis RE), especialmente los nuevos azoles (como el voriconazol) y las equinocandinas (caspofungina), basándose en los estudios de sensibilidad *in vitro* de múltiples aislamientos de *Candida* (Marco *et al*) y en la experiencia clínica acumulada (Mora-Duarte *et al.*; Ostrosky-Zeichner *et al.*), y d) el conocimiento de laboratorio y experimental que fundamentará el papel que ocupa y podrá tener el tratamiento antifúngico combinado.

La duración óptima del tratamiento antifúngico de la candidemia es desconocida. Hasta ahora se ha promovido un tratamiento prolongado con el fin de prevenir complicaciones tardías debidas a focos metastásicos a distancia. Es posible que su duración y el desarrollo de complicaciones diferidas no tengan una relación tan lineal, como parece mostrar algún estudio (Oude Lashof *et al.*), sugiriendo que un tratamiento de dos semanas o menos podría ser suficiente, siempre que la respuesta inicial sea favorable.

Pese a la excelente actividad *in vitro* de muchos de los nuevos antifúngicos frente a diversas especies de *Candida*, incluyendo los nuevos azoles (voriconazol, posaconazol,



avuconazol) y las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina), la experiencia clínica es aún reducida para afianzarlos como tratamientos de primera línea. De los comercializados, se ha publicado un estudio aleatorizado, doble ciego, y comparativo entre la anfotericina B desoxicolato y la caspofungina en CI (Mora-Duarte *et al.*). Esta última fue, al menos, tan efectiva como la anfotericina B para el tratamiento de la CI y la candidemia en el análisis por intención de tratamiento (72% de respuestas favorables frente al 63%, respectivamente). No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad, pero sí en los aspectos relacionados con la toxicidad (desfavorable para anfotericina B). Pese a las características de la población estudiada, con escasos enfermos con cáncer, neutropenia o sometidos a trasplantes, la indicación de caspofungina en el tratamiento de la candidemia se ha visto consolidada no sólo en pacientes críticos, estables o inestables, sino también en el enfermo onco-hematológico con neutropenia grave. Ciertas dudas quedan por aclarar sobre su eficacia *in vivo* ante CI causadas por determinadas especies de CNA, como *C. parapsilosis*.

Respecto al voriconazol, hasta ahora sólo se disponía de estudios observacionales, basados en los enfermos incluidos en los programas de uso compasivo para tratamiento de rescate de IFI graves, entre ellas la CI refractarias o intolerantes a otros tratamientos antifúngicos (Ostrosky-Zeichner *et al.*). En estos estudios se alcanzaron porcentajes de respuesta global del 56%, menores al 50% para *C. albicans* y *C. glabrata*, pero casi del 70% para *C. krusei* y *C. tropicalis*. La tasa de respuesta en pacientes con fracaso previo de otros azoles fue del 58%. Acaba de ser publicado un importante ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó el voriconazol frente a una pauta de anfotericina B seguida de fluconazol en el tratamiento de la candidemia primaria en pacientes sin neutropenia, con una metodología de diseño y de evaluación de la respuesta muy rigurosa y exigente (Kullberg *et al.*). En el análisis primario, la proporción con resultados satisfactorios a las 12 semanas fue del 40,72% con voriconazol y del 40,70% en el otro grupo. La supervivencia actuarial el día 98 fue del 63,3% con voriconazol y del 57,7% en la otra rama, y los perfiles de efectos adversos fueron comparables, salvo por la mayor incidencia de problemas renales comunicados en el grupo de la anfotericina B-fluconazol. La principal incertidumbre no es sólo la cuantía del incremento de las CMI para voriconazol en los aislamientos de *Candida* resistentes al fluconazol, sino la potencial emergencia de resistencia cruzada. Sin embargo, en un trabajo de Cuenca-Estrella *et al.*, publicado recientemente sobre la sensibilidad *in vitro* de 351 aislamientos de especies de *Candida* procedentes de hemocultivos a 6 antifúngicos, el voriconazol fue activo frente a la mayoría de los aislamientos, incluso de aquellos resistentes al fluconazol. Casi el 7% (24 cepas) mostraron sensibilidad disminuida al fluconazol (CIM  $\geq 16$  mg/L) y un 12% (43 aislamientos) al itraconazol. La CIM de voriconazol frente a los aislamientos con sensibilidad reducida al fluconazol fue de 0,01-8 mg/L, rango similar al de la distribución respecto al total de las cepas. Sólo se encontraron 3 cepas con CIM  $\geq 1$  mg/L para voriconazol (0,85%).

Por último, es muy escasa la información disponible acerca del tratamiento antifúngico de combinación, tanto para la CI en particular como para las IFI en general (Johnson *et al.*). Aunque los datos obtenidos *in vitro* con estudios de sinergia y los resultados en algunos modelos animales son alentadores, pocas son las pruebas disponibles sobre eficacia y tolerancia (Vázquez, 2003). Además de distanciarse del dogma clásico entre el posible antagonismo de azoles y anfotericina B, un trabajo multicéntrico, aleatorizado y ciego de tratamiento de la candidemia comparando dosis altas de fluconazol (800 mg/día) más placebo frente a la combinación de fluconazol con anfotericina B desoxicolato, en enfermos no neutropénicos y por especies diferentes a *C. krusei* (Rex *et al.*), demostró que la combinación conseguía un “aclaramiento” de la candidemia más precoz que la monoterapia, sin diferencias en los porcentajes de éxito a los 30 días, aunque sí en cuanto a la respuesta global (69% frente a 56%,  $P=0,02$ ). No obstante, por el momento



no es posible precisar cuál es el régimen antifúngico de combinación más eficaz para la CI en diferentes tipos de huéspedes y para cada una de las especies de *Candida*, ni tampoco los potenciales efectos secundarios de las combinaciones.

## ORIENTACIONES FUTURAS Y CONCLUSIONES

El incremento de la resistencia a los antifúngicos en las distintas especies de *Candida* estimula a seguir investigando y desarrollando nuevos agentes antimicóticos con mecanismos de acción alternativos, menor toxicidad y escaso potencial de interacciones farmacológicas. La posibilidad de una rápida y correcta identificación de especie y el acceso a las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, junto con la disponibilidad de métodos y técnicas modernas de diagnóstico más precoz de la CI y de la candidemia, promoverán las estrategias basadas en la estratificación de riesgos y en la terapia anticipada, y motivarán una reflexión sobre el papel de la profilaxis antifúngica y del tratamiento empírico. Frente al potencial patogénico de las levaduras clásicas y emergentes debe erigirse una actitud terapéutica integral, donde el estado de inmunosupresión, el control de los factores nosocomiales, las opciones quirúrgicas, la inmunoterapia adyuvante y los fármacos inmunomoduladores, el uso de factores de crecimiento, la retirada de los CVC, además de los antifúngicos tradicionales y nuevos, deben formar parte de un todo indivisible.

## BIBLIOGRAFÍA

- ABBAS J, BODEY GP, HANNA HA, MARDANI M, GIRGAWY E, ABI-SAID D, *ET AL.* *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. Arch Intern Med 2000; 160:2659-2964.
- ABI-SAID D, ANAISSIE E, UZUM O, RAAD I, PINZCOWSKI H, VARTIVARIAN S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997; 24:1122-1128.
- ALMIRANTE B, RODRIGUEZ D, PARK BJ, CUENCA-ESTRELLA M, PLANES AM, ALMELA M, *ET AL.*, AND THE BARCELONA CANDIDEMIA PROJECT STUDY GROUP. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005; 43:1829-1835.
- ARENDRUP MC, FUURSTED K, GAHRN-HANSEN B, JENSEN IM, KNUDSEN JD, LUNDGREN B, *ET AL.* Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. J Clin Microbiol 2005; 43:4434-4440.
- BLUMBERG HM, JARVIS WR, SOUCIE JM, *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; 33:177-186.
- BÜCHNER T, FEGELER W, BERNHARDT H, BROCKMEYER N, DUSWALD KH, HERRMANN M, *ET AL.* Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: Consensus formed by a panel of interdisciplinary Investigators. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21:337-352.
- CANTÓN E, VIUDES A, PEMÁN J. Infección sistémica nosocomial por levaduras. Rev Iberoam Micol 2001; 18:51-55.

- CLANCY CJ, BARCHIESI F, FALCONI DIFRANCESCO L, MORRIS AJ, SNYDMAN DR, YU VL, *ET AL.* Clinical manifestations and molecular epidemiology of late recurrent candidemia, and implications for management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:585-592.
- CUENCA-ESTRELLA M, RODRÍGUEZ D, ALMIRANTE B, MORGAN J, PLANES AM, ALMELA M, *ET AL.*, ON BEHALF OF THE BARCELONA CANDIDEMIA PROJECT STUDY GROUP. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:194-199.
- 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; 29:239-244.
- GADEA I, CUENCA-ESTRELLA M Y GRUPOS MICOMED Y GESITRA DE LA 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; 22:32-39.
- GARCÍA-RUIZ JC, ARILLA MC, REGÚLEZ P, QUINDOS G, ÁLVAREZ A, PONTÓN J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1997; 35:3284-3287.
- GAVALDÁ J, RUIZ I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 498-508.
- GIRMENIA C, MARTINO P. Fluconazole and the changing epidemiology of candidemia. *Clin Infect Dis* 1998; 27:232-233.
- GROHSKOPF LA, SINKOWITZ-COCHRAN RL, GARRETT DO, SOHN AH, LEVINE GL, SIEGEL JD, *ET AL.* A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr* 2002; 140:432-438.
- 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; 37:1172-1177.
- HOPE W, MORTON A, EISEN DP. Increase in prevalence of nosocomial non-*Candida albicans* candidaemia and the association of *Candida krusei* with fluconazole use. *J Hosp Infect* 2002; 50:56-65.
- 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 haematological patients receiving prophylactic fluconazole. *Haematologica* 2000; 85:441-442.
- JOHNSON MD, MACDOUGALL C, OSTROSKY-ZEICHNER L, PERFECT JR, REX JH. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:693-715.
- KAUFMAN D, BOYLE R, HAZEN KC, PATRIE JT, ROBINSON M, DONOWITZ LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660-1666.

- KRCMERY<sup>1</sup> V, LAHO L, HUTTOVA M, ONDRUSOVA A, KRALINSKY K, PEVALOVA L, *ET AL.* Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. *J Med Microbiol* 2002; 51:110-116.
- KRCMERY<sup>1</sup> V, BARNES AJ. Non-*albicans Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50:243-260.
- KULLBERG BJ, SOBEL JD, RUHNKE M, PAPPAS PG, VISCOLI C, REX JH, *ET AL.* Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366:1435-1442.
- LELEU G, AEGERTER P, GUIDET B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17:168-175.
- LEWIS RE. Pharmacotherapy of *Candida* bloodstream infections: new treatment options, new era. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:1039-1057.
- MARCHETTI O, BILLE J, FLUCKIGER U, EGGIMANN P, RUEF C, GARBINO J, *ET AL.* AND FUNGAL INFECTION NETWORK OF SWITZERLAND. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:311-320.
- MARCO F, DANÉS C, ALMELA M, JURADO A, MENSA J, PUIG DE LA BELLACASA J, *ET AL.* Trends in frequency and *in vitro* susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). *Diag Microbiol Infect Dis* 2003; 46:259-264.
- MARR KA<sup>1</sup>, SEIDEL K, SLAVIN MA, BORDEN RA, SCHOCH HG, FLOWERS ME, *ET AL.* Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055-2061.
- MARR KA<sup>1</sup>, SEIDEL K, WHITE TC, BORDEN RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181:309-316.
- MARTINO R, SALAVERT M, PARODY R, TOMAS JF, DE LA CÁMARA R, VÁZQUEZ L, *ET AL.* *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38:335-341.
- MAYHALL CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis* 2003; 37:543-550.
- MINARI A, HACHEM R, RAAD I. *Candida lusitanae*: A cause of breakthrough fungemia in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:186-190.
- MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, LOPES COLOMBO A, THOMPSON-MOYA L, SMIETANA J, *ET AL.* FOR THE CASPOFUNGIN INVASIVE CANDIDIASIS STUDY GROUP. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-2029.

- MORAGUES MD, ORTIZ N, IRURETAGOYENA JR, GARCÍA-RUIZ JC, AMUTIO E, ROJAS A, MENDOZA J, QUINDÓS G, PONTÓN-SAN EMETERIO J. Evaluation of a new commercial test (*Candida albicans* IFA IgG) for the serodiagnosis of invasive candidiasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22:83-88.
- MUÑOZ<sup>I</sup> P, BOUZA E, CUENCA-ESTRELLA M, EIROS JM, PEREZ MJ, SANCHEZ-SOMOLINOS M, *ET AL.* *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1625-1634.
- MUÑOZ<sup>II</sup> P, SÁNCHEZ-SOMOLINOS, ALCALÁ L, RODRÍGUEZ-CREIXEMS, PELÁEZ T, BOUZA E. *Candida krusei* fungaemia: antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:188-193.
- NUCCI<sup>I</sup> M, ANAISSIE EJ. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34:591-599.
- NUCCI<sup>II</sup> M, COLOMBO AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:209–211.
- OSTROSKY-ZEICHNER L, OUDE LASHOFF AML, KULLBERG BJ, REX JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-655.
- OUDE LASHOF AML, DONNELLY JP, MEIS JFGM, MEER JWM, KULLBERG BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:43-48.
- PAGANO L, MELE L, FIANCHI L, *ET AL.* Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica* 2002; 87:535-541.
- PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD, FILLER SG, DISMUKES WE, WALSH TJ, *ET AL.* Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
- PELÁEZ T, GARCÍA-ARIAS V, ALCALÁ L, FERNÁNDEZ-CHICO A, BLÁZQUEZ A, GUINEA JV, *ET AL.* Epidemiology and *in vitro* antifungal susceptibilities of *Trichosporon* spp.: An overview of a 15-year period. 43<sup>rd</sup> ICAAC, September 2003, pag 468. Abstract M-1222.
- PEMÁN J, CANTÓN E, GOBERNADO M, AND THE SPANISH ECMM WORKING GROUP ON CANDIDEMIA. 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.
- RENTZ A, HALPERN MT, BOWDEN R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 781-788.
- REX JH, PAPPAS PG, KARCHMER AW, SOBEL J, EDWARDS JE, HADLEY S, *ET AL.*, FOR THE 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; 36:1221-1228.

- SAIMAN L, LUDINGTON E, PFALLER M, RANGEL-FRAUSTO S, WIBLIN RT, DAWSON J *ET AL.* Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-324.
- SOTA M, EZPELETA C, CISTERNA R Y PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO MULTICÉNTRICO SEPSIS DATA DEL GRUPO PARA EL ESTUDIO DE LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL DE LA SEIMC. Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16:30-35.
- TORTORANO AM, PEMÁN J, BERNHARDT H, KLINGSPOR L, KIBBLER CC, FAURE O, *ET AL.* AND THE ECMM WORKING GROUP OF CANDIDEMIA. Epidemiology of candidemia in Europe: Results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:317–322.
- UZUM O, ASCIOGLU S, ANAISSIE EJ, REX JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1713-1717.
- VÁZQUEZ JA. Combination antifungal therapy against *Candida* species: the new frontier-are we there yet?. *Medical Mycology* 2003; 41:355-368.
- VIUDES A, PEMÁN J, CANTÓN E, SALAVERT M, ÚBEDA P, LÓPEZ-RIBOT JL, *ET AL.* Two cases of fungemia due to *Candida lusitanae* and a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:294-299.
- WALSH TJ, REX JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002; 34:600-602.
- WINGARD JR, MERZ WG, RINALDI MG, JOHNSON TR, KART JE, SARAL R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325:1274-1277.
- WINGARD JR, MERZ WG, RINALDI MG, MILLER CB, KARP JE, SARAL R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1847-1849.
- WISPLINGHOFF H, SEIFERT H, WENZEL RP, EDMOND MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1103-1110.