

Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo

Víctor Lazo^{1,a}, Gina Hernández^{1,a}, Rafael Méndez^{1,b}

RESUMEN

Candida sp. constituye el microorganismo más frecuentemente implicado en las infecciones por hongos en pacientes críticamente enfermos. La candidemia es la forma más común de candidiasis invasiva, ingresando al torrente sanguíneo por el tracto gastrointestinal y la piel. A nivel mundial la candidemia se destaca como una de las principales causas de morbilidad con aumentos significativos en la incidencia y prevalencia en los últimos años. Además, eleva los costos de la atención hospitalaria.

Aunque diversos estudios demuestran que el inicio temprano del tratamiento antifúngico mejora el pronóstico de los pacientes, se tienen dificultades con las pruebas diagnósticas existentes, debido a que no tienen un nivel adecuado de sensibilidad y un óptimo rendimiento. Por tal razón, en la actualidad se vienen utilizando diversos índices clínicos predictores de candidiasis invasiva como Ostrosky, Candida Score, Escala de Pittet, entre otros, los cuales tienen un alto valor predictivo negativo que permite reconocer los pacientes que no se benefician de un inicio temprano de un tratamiento antifúngico mientras se confirma el diagnóstico por laboratorio. La terapia antifúngica disponible para el tratamiento de las candidemias en UCI está compuesta básicamente por tres grupos de medicamentos, los azoles, los polienos y las equinocandinas.

A pesar de la validación de los índices predictores de candidiasis invasiva en otros países, se desconoce cuál de estos sería el más efectivo para predecir esta patología en la región.

Palabras clave: *Candida albicans*; infección; candidiasis invasiva; candidemia (Fuente: DeCS BIREME).

Systemic candidiasis in critical patients: risk predictors

ABSTRACT

Candida sp. is the microorganism most frequently involved in fungal infections in critically ill patients. Candidemia is the most common form of invasive candidiasis entering the bloodstream from the gastrointestinal tract and skin. Worldwide candidemia stands out as one of the leading causes of morbidity with significant increases in its incidence and prevalence in recent years. In addition, it raises the costs of hospital care.

Although several studies show that early initiation of antifungal treatment improves patients' prognosis, there are difficulties with existing diagnostic tests, because they do not have an adequate level of sensitivity and optimum performance. For this reason, various clinical indices are currently being used as predictors of invasive candidiasis, such as Ostrosky Candida Score, Candida Score, Pittet Candida Colonization Index, among others, which have a high negative predictive value that allows to recognize patients who do not benefit from an early initiation of an antifungal treatment while the diagnosis is confirmed by laboratory. Antifungal therapy available for the treatment of candidemia in the ICU consists basically of three groups of drugs: azoles, polyenes and echinocandins.

Despite the validation of predictors of invasive candidiasis in other countries, it is still unknown which of these would be the most effective for predicting this disease in the region.

Keywords: *Candida albicans*; infection; candidiasis, invasive; candidemia (Source: MeSH NLM).

1. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de medicina. Tunja, Boyacá, Colombia.

a. Estudiantes de Medicina.

b. MSc. Investigación Clínica, Médico Internista, Profesor Asistente.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones micóticas se dividen en superficiales y profundas, dentro de las superficiales se encuentran las infecciones de piel, uñas y mucosas orofaríngea y vaginal y en cuanto a las profundas comprometen órganos, mucosa gastrointestinal o torrente sanguíneo. El presente estudio aborda principalmente las infecciones invasivas causadas por *Candida* sp, es decir, las de origen profundo. Recientemente se asocian a infecciones sistémicas en pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), generando un incremento en la morbilidad y mortalidad, especialmente las especies *Candida* ⁽¹⁻⁹⁾.

Las especies del género *Candida* sp. son hongos en forma de levaduras ovales que conviven como microorganismos comensales, en el individuo inmunocompetente, ya que hacen parte de la flora normal de piel y mucosa en la

mayoría de sistemas del cuerpo humano (gastrointestinal, respiratorio y genitourinario); este microorganismo es el más frecuentemente implicado en las infecciones por hongos en pacientes críticos, pero para que se llegue a generar la infección del torrente sanguíneo se requiere un aumento considerable en el número de levaduras. Las especies más frecuentes de *Candida* sp son: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. guilliermondii* y *C. lusitania* (Tabla 1). Una de las principales diferencias entre la *C. albicans* y *C. no albicans* es que la primera es dimórfica ^(1,10-14).

La candidemia es la forma más común de candidiasis invasiva, la cual corresponde a un 30 %. Se conocen muchos orígenes o puertas de entrada de la candidemia, sin embargo, las más destacadas son el tracto gastrointestinal y la piel ^(1,8).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de síndrome de embolia grasa de Lindeque et al ^(1, 15-21)

Distribución clínica de candida	Especie de candida
<i>Candida albicans</i>	<i>C. albicans</i>
<i>Candida no albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
	<i>C. tropicalis</i>
	<i>C. parapsilosis</i>
	<i>C. krusei</i>
	<i>C. haemulonii</i>
	<i>C. guilliermondii</i>
	<i>C. lusitaniae</i>

Es de vital importancia conocer cuáles son los diferentes factores de riesgo que predisponen a padecer una infección como son hospitalización prologada, terapia antibiótica, catéter intravascular, enfermedades subyacentes o malignas y estados de inmunosupresión. Las especies de *Candida* son una causa creciente de infección nosocomial del torrente sanguíneo correspondiendo a un 8-10 % del total, en especial en pacientes críticamente enfermos, esto ha aumentado a través de las décadas la tasa de mortalidad entre 35-60 % ^(1-9,13,22).

Se deben tener claros los conceptos candidemia y candidiasis invasora para el presente estudio. La candidemia consiste en la presencia de al menos un hemocultivo periférico positivo para *Candida* sp. obtenido en pacientes que presenten signos y síntomas clínicos compatibles. La candidiasis invasora diseminada consiste en un síndrome febril sin foco claro y sin respuesta al manejo con antibióticos de amplio espectro, en un paciente con factores de riesgo y con dos hemocultivos positivos para esta especie ^(4, 15, 16, 20).

La candidiasis invasora se manifiesta como un síndrome febril sin foco claro en pacientes con factores de riesgo, es cada vez una complicación más frecuente entre los pacientes hospitalizados. Las presentaciones clínicas tienen un amplio espectro de manifestación, siendo la candidemia la más frecuente; las formas de presentación y sus manifestaciones clínicas son: ^(15, 20).

- Candidemia: se manifiesta en pacientes de la UCI, posquirúrgicos, neutropénicos e inmunodeprimidos como sepsis, sepsis grave o shock séptico de origen nosocomial ⁽¹⁵⁾.
- Esofagitis por candida: es común en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), inmunodeprimidos o con patología de la motilidad esofágica. Se manifiesta por afección oral, odinofagia, disfagia y dolor retroesternal ⁽²³⁾.
- Candidiasis peritoneal: se presenta en pacientes ingresados a la UCIL, con riesgo aumentado en sexo femenino de perforación del tracto digestivo alto, generalmente como una peritonitis polimicrobiana ⁽¹¹⁾.

- Candidiasis ocular se ha observado una relación con la candidemia, se manifiesta clínicamente como endoftalmítis o coriorretinitis, siendo esta última la más frecuente. No hay afección de la agudeza ni el campo visual⁽²⁰⁾.
- Endocarditis e infección de dispositivos cardíacos se puede manifestar como una endocarditis de válvula nativa o protésica, en ambos casos requieren tratamiento quirúrgico y antifúngico^(11,24).
- Infección urinaria, se relaciona con sondaje vesical en pacientes hospitalizados y pacientes inmunocomprometidos, la principal manifestación clínica es la candiduria, acompañada clínicamente de cistitis, pielonefritis o bolas fúngicas⁽¹²⁾.
- Candidiasis osteoarticular se presenta como una ostiomielitis o artritis dependiendo de la zona afectada⁽¹⁴⁾.
- Candidiasis del sistema nervioso central, puede ser causada por procedimientos neuroquirúrgicos, candidiasis diseminada o infección aislada. Su principal manifestación es la meningitis⁽²⁰⁾.
- Candidiasis crónica diseminada o hepatoesplénica, es casi exclusiva de los pacientes oncohematológicos cuando se recuperan de la neutropenia. Se puede considerar como un síndrome de recostitución inmune⁽²³⁾.

Epidemiología

A nivel mundial la candidemia constituye una causa común de morbilidad y mortalidad. Un estudio prospectivo en Estados Unidos que analizó 24179 casos de infecciones nosocomiales encontró que fue la cuarta causa más común de ingreso hospitalario, otro estudio realizado en el mismo país, señaló además que la candidiasis invasiva representa el 9 % de las infecciones del torrente sanguíneo^(3, 25-27). En Suiza un estudio que duró aproximadamente 10 años reportó que *Candida sp* fue la séptima causa más común de infección intrahospitalaria del torrente sanguíneo en hospitales de mediana complejidad⁽²⁸⁾. En Colombia los estudios muestran una distribución similar a los datos obtenidos en el resto del mundo, siendo la quinta causa de infección del torrente sanguíneo^(16, 29).

Con relación a la incidencia, estudios en algunos países señalaron lo siguiente: en Noruega, Dinamarca e Islandia realizaron varios estudios durante una década, los cuales mostraron un incremento en la incidencia, de 2 a 3/100.000 habitantes por año^(30, 31). En España e Italia se realizó un ensayo multicéntrico que tuvo como eje cinco hospitales analizados entre 2008 y 2010; con 995 casos positivos para *Candida* señalando una incidencia de 1,55/1000 admisiones hospitalarias⁽³²⁾. La incidencia en Corea de Sur fue 29/100.000 habitantes-año. En Australia un estudio entre 2001 y 2004 identificó 1095 casos y demostró una incidencia de 1,81/100.000 habitantes-año^(1, 4). En México, de 1938 casos positivos en cultivos de sangre, 74 fueron confirmados como candidemia con una tasa de incidencia de 2,8/1000 admisiones hospitalarias⁽²⁶⁾. Un estudio realizado en América Latina entre los años 2008 y 2010 que incluyó

siete países de la región, señaló una incidencia por 1.000 camas hospitalarias /año de: 1,95 en Argentina, 1,72 en Venezuela, 1,38 en Honduras, 0,90 en Ecuador y 0,33 en Chile⁽²⁰⁾. En Colombia se reportan incidencias de 2,3 casos/ 1.000 pacientes-día en UCI⁽¹⁶⁾.

Al estudiar la prevalencia se encontraron los siguientes datos: en el continente asiático estudios realizados en Nueva Delhi han reportado prevalencias entre 6 y 18 % para infecciones por *Candida sp*^(33,34). En el norte de India una prevalencia del 8,1 % para aislamientos de *Candida sp*. en septicemia neonatal y en el Sur de India la candidemia reveló una prevalencia de 5,7 % en pacientes pediátricos con tumores hematológicos malignos^(35,36). En Estados Unidos y Brasil, se revisaron de forma retrospectiva 2890 pacientes en 9 hospitales reportando una prevalencia de candidiasis invasiva del 3 % (88 casos)⁽²⁷⁾. En América Latina la prevalencia fue de 1,18/1000 admisiones hospitalarias y estudios en Colombia señalan prevalencias del 1,4 %^(16, 20).

En cuanto a mortalidad, en España los estudios muestran cifras de 49,5 %, en Estados Unidos se señalan cifras de mortalidad hasta del 40 %, en Corea del Sur revelan cifras del 53 %^(1,4). En América Latina un estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile del año 2001 al año 2003 donde evaluaron 53 pacientes, encontraron una mortalidad de 31,8 % de pacientes con candidiasis invasiva diseminada. Otro estudio realizado en el mismo país señala una mortalidad atribuible del 20 a 40 % en paciente que presentan factores de riesgo para adquirir una candidiasis invasiva^(15,37). En el estudio colombiano de incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos señala una mortalidad atribuible entre 47 y 59 % en pacientes con ciertos factores de riesgo, además, identifica a la *C. albicans* como el germen asociados a mayor mortalidad con tasas atribuibles entre 38 y 52 %⁽¹⁶⁾.

En los diversos estudios revisados se encontró que el principal agente etiológico de la candidiasis invasiva es *C. albicans* con una frecuencia de 44 % a 58 % en los hemocultivos, esta es seguida por las especies de *Candida* no *albicans*, las cuales han aumentado en la última década, que podría explicarse por la aparición de resistencia a los tratamientos farmacológicos^(1, 4, 8-9, 14, 16, 17, 38) (Tabla 2).

Un estudio de costos realizado en Estados Unidos, en relación con el manejo de candidiasis invasiva con fluconazol como medicamento de primera línea, mostró que del total de pacientes estudiados (7170), los costos del tratamiento fueron de 36 319 dólares en los paciente que recibieron fluconazol como única terapia, con una estancia hospitalaria en UCI de 17,9 +/- 7,1 días, con respecto a los paciente que requirieron una terapia adicional los costos aumentaron a 76 326 dólares con un promedio de estancia en UCI de 31,7 +/- 14,8 días. En cuanto a mortalidad la tasa global fue de 27,1 %, con un aumento a 34,5 % en el paciente con tratamiento adicional⁽³⁹⁾.

Es de resaltar que en América Latina, y específicamente en Colombia, existen escasos estudios que señalen las cifras de morbilidad y mortalidad específicas para

su región y a la vez carecen de estudios de costos asociados a la atención en salud de pacientes con candidiasis invasiva.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de síndrome de embolia grasa de Lindeque et al ^(1, 15-21)

País de estudio	C. albicans	C. no albicans	C. glabrata	C. tropicalis	C. parapsilosis	C. krusei	Estudio
España e Italia	58 %	37,1%	8,3%	9,3 %	19,5 %		Bassetti ⁽²⁸⁾
Italia	48 %	44 %	26 %		18		De Luca ⁽¹⁵⁾
Corea del Sur	44 %	51 %	11 %	22 %	18 %		Kim S ⁽⁴⁾
México	46 %	45 %	13,5 %	19,26 %	4,5 %	4,5 %	Corzo ⁽²¹⁾
Brasil	36 %	64 %	20 %	42 %		2 %	Almeida ⁽¹²⁾
Chile	44,4 %	55,6 %		27,7			Ajenjo ⁽¹³⁾
Colombia	56 % 56,5 %	44 % 43,5 %	17,6 %	13 %	11,1 %	1 %	Cortés ⁽²²⁾ Chi H ⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a infecciones por Candida se pueden dividir en dos grandes grupos: los relacionados a la atención en salud como uso de catéteres, nutrición parenteral total, intervenciones quirúrgicas y uso de drogas antimicrobianas y los asociados a estado del paciente como edad, enfermedades inmunosupresivas, deterioro clínico y comorbilidades ⁽⁶⁾.

La atención en salud está relacionada a la aparición de infecciones por Candida, secundaria al uso de dispositivos invasivos, antibióticos de amplio espectro

y nutrición parenteral ⁽⁴⁰⁾. Los factores de riesgo para infecciones micóticas en paciente críticamente enfermo son quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inmunosupresión uso reciente o recurrente de antibióticos, colonización micótica, malnutrición, estancia prolongada en UCI, sepsis y puntaje elevado en la escala de APACHE, entre otros ⁽²⁾. La colonización por Candida se presenta en el 60 % de los pacientes no neutropénicos que permanecen más de una semana en la Unidad, pero solo el 5 % de los pacientes desarrollan candidiasis invasiva; además, se considera que un tercio de las candidemias que se presentan son originadas en la Unidad de Cuidado Intensivo ⁽¹⁾ (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo para infecciones invasivas por candida ^(4,6, 19, 25, 40, 41)

FACTOR DE RIESGO	OR	IC 95 %	VALOR P
Hospitalización prolongada	2,09	1,53-2,84	0,018
Estancia prolongada en UCI	1,68	1,53-1,87	0,002
Ventilación mecánica	0,77	0,36-1,76	0,002
Catéter intravascular	4,42	1,95-10,02	0,001
Sonda vesical	2,38	1,09-5,19	0,02
Nutrición parenteral total	1,93	0,65-5,74	0,021
Cirugías	0,68	0,29-1,61	0,017
Antibioterapia	6,74	2,06-22,33	0,001
Corticosteroides	8,551	0,741-98,631	0,018

Inmunosupresión	2,15	1,07-4,34	0,045
Sepsis	7,68	4,14-14,22	0,051
Shock	19,4	2,53-149,5	0,004
Baja función renal	1035	1,001-1,071	0,04
Hemodiálisis	0,302	0,036-2,556	0,012
Diabetes mellitus	1,06	0,62-1,80	0,992
Pancreatitis	1,51	0,27-8,40	0,642
Transfusión de glóbulos rojos	2,921	0,342-24,977	0,003

Los niños menores de 1 año, la prematuridad, el uso de drogas antifúngicas y la nutrición parenteral, son los factores de riesgo asociados a la aparición de infección por otras especies de candida ⁽²²⁾.

Dentro del uso de antibióticos de amplio espectro se debe incluir el uso previo de agentes antifúngicos, los cuales también han demostrado generar resistencias en diferentes especies de Candida en pacientes con infecciones recurrentes. Las comorbilidades relacionadas con el desarrollo de infecciones por Candida son la edad, diabetes mellitus, enfermedad hepática, enfermedad renal, neoplasia, neutropenia, terapia inmunosupresiva, uso de corticoides y prematuridad ⁽⁴²⁾. Otros factores de riesgo son: estancia hospitalaria prolongada, presencia y larga duración tanto de catéter central como catéter de sistema nervioso central, cirugía abdominal o torácica, transfusión de glóbulos rojos ⁽¹⁹⁾. Desde hace varios años se viene relacionando al SIDA con mayor riesgo para sobreinfección oportunista por Candida sp. ⁽²²⁾. Otro grupo importante a tener en cuenta son los pacientes trasplantados ⁽²²⁾. La cirugía intestinal también puede generar infección por Candida al ser una región donde normalmente se encuentra flora micótica que no produce daño pero con la intervención quirúrgica se puede diseminar (por traslocación bacteriana) a vía hematogena y desarrollar candidemia ⁽⁴³⁾.

Los factores de riesgo más prevalentes para desarrollar candidemia fueron: uso de catéter venosos central 93,9 %, uso de antibióticos 93 %, uso de agentes antifúngicos 79,6 %, ventilación mecánica 73,5 % y nutrición parenteral 60,2 %. Y de estos, la ventilación mecánica junto con la presencia de cáncer sólido, quimioterapia, género femenino y en los recién nacidos el bajo peso al nacer, son los factores significativamente asociados con mortalidad ⁽⁴²⁾. Otro estudio revela como factores de riesgo independientes asociados a candidemia la

presencia de sonda vesical, uso de antibióticos previo, transfusión de glóbulos rojos y nutrición parenteral ⁽¹⁹⁾.

A pesar de la presencia de factores de riesgo relacionados con mejores o peores pronósticos en los pacientes, en un estudio se encontró que no hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia a 6 semanas en pacientes en términos de características demográficas, comorbilidades, hospitalizaciones previas, origen de candidemia o especie de candida responsable de candidemia ⁽⁴⁾.

La identificación de los factores de riesgo no solo sirven para sospechar y dar tratamiento a una infección micótica, sino también para tomar medidas preventivas e iniciar una terapia profiláctica que conllevaría a un mejor pronóstico de los pacientes ⁽⁴²⁾.

Características clínicas

La presentación clínica de la candidemia puede simular una infección causada por bacterias, de hecho esta infección fúngica puede compartir algunos factores de riesgo que conllevan a las infecciones provocadas por bacterias multirresistentes, el problema surge ya que no hay signos o síntomas patognomónicos o específicos que nos permitan diferenciarlas ⁽¹⁾. El diagnóstico oportuno y el tratamiento acertado son de vital importancia para evitar el aumento de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos ⁽²⁾.

Los espectros clínicos de la candidiasis invasiva que se describen en la literatura con mayor frecuencia son: candidemia, endoftalmitis, peritonitis, esofagitis, meningitis y endocarditis infecciosa ⁽²⁰⁾. La candidiasis diseminada crónica (CDC) se observa a nivel hepatoesplénico y se produce principalmente en pacientes oncohematológicos ⁽⁴³⁾.

La esofagitis por *Candida* es una complicación muy frecuente en inmunodeprimidos, generalmente, se suele acompañar de afectación oral, y las manifestaciones clínicas que incluyen odinofagia, disfagia y dolor retroesternal⁽²⁰⁾. En cuanto a las afecciones oculares, la coriorretinitis es la lesión que se encuentra con mayor frecuencia; esto lo expone uno de los mayores estudios prospectivos que se han realizado para observar las anomalías oculares asociadas a *Candida*, en este estudio se identificó que las lesiones oculares ocurrieron en el 16 % de 370 pacientes con candidemia; la coriorretinitis fue la más frecuente (9,2 %), mientras que la endoftalmitis fue rara (1,6 %)⁽⁴⁴⁾. En la endocarditis con afección valvular la combinación quirúrgica con la terapia antifúngica se asocia con mayor supervivencia mientras que la infección peritoneal por *Candida* puede conducir hasta el estado de choque y su aislamiento en líquido peritoneal conlleva a un peor pronóstico⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con candiduria asociada a sondaje vesical son asintomáticos y la retirada de la sonda vesical es tan eficaz como la administración de tratamiento antifúngico^(48, 49).

Métodos diagnósticos

Aunque en la literatura se encuentra el hemocultivo como el goldstandar para el diagnóstico de la candidemia, este presenta una baja sensibilidad (30 %-50 %) y requiere mucho tiempo para dar un resultado^(43, 50). Los tiempos promedio para que el cultivo sea positivo varían según la especie, se requieren entre 35,3 ± 18,1 horas para el crecimiento de colonias de *Candida albicans* y 80,0 ± 22,4 horas para crecimiento de *Candida glabrata*⁽⁵¹⁾. El mejor sistema de cultivo para el diagnóstico de candidemia es el desarrollo de tubos con lisis y centrifugación y el monitoreo automatizado

de los frascos de hemocultivo, los cuales son mucho más sensibles, tienen un mejor rendimiento diagnóstico, pero aumentan los costos, generan alta carga de trabajo y se contaminan fácilmente⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Para el diagnóstico de candidemia se vienen utilizando otras técnicas diagnósticas que al igual que los hemocultivos presentan ciertos inconvenientes. Dentro de estas pruebas se encuentran la detección de⁽¹⁻³⁾ B D glucano que sirve únicamente en los hongos que tengan este componente en su pared celular, presenta una sensibilidad del 87 % y especificidad del 73 %, y su positividad se observa entre 4 a 8 días antes que los hemocultivos^(24, 55).

En la tabla 4 se presenta las características operativas diagnósticas de las pruebas serológicas para candidemia. Estas pruebas serológicas, aunque constituyen una opción para el diagnóstico de candidemia, no tienen un nivel deseado de sensibilidad y no reportan un mejor rendimiento en cuanto al diagnóstico temprano por laboratorio en comparación con otras pruebas⁽⁵⁶⁾.

La reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (RPC-TR) de ADN es una prueba molecular que tiene un buen rendimiento diagnóstico con un tiempo entre -1 y +5 días, presenta una sensibilidad de 87 %, especificidad del 100 % y valor predictivo negativo de 99,6 %. Sin embargo, su sensibilidad disminuye a 72 % al estudiar pacientes clasificados como casos probables⁽⁵⁶⁾.

El examen histopatológico de secreciones de tejido es un método fiable para el diagnóstico de candidemia, pero la detección del hongo patógeno depende de la cantidad de tejido comprometido con el germen y esta para candidemia prueba no es factible en la mayoría de los pacientes que ingresan a la UCI. Se buscan las blastósporas típicas y pseudohifas de la *Candida* spp⁽⁵⁴⁾.

Tabla 4. Pruebas serológicas

Prueba serológica	S (%)	E (%)	LR +	LR -	ORD	IC 95 % ORD	p ORD	Observaciones
Anticuerpos	47,5	82,6	1,41-6,62	0,32-1,07	6,085	1,42-26,08	0,047	Datos estadísticamente no significativos
Antigenemia	18	90,4	1,266	0,845	1,51	0,032-70,964	0,001	Significancia estadística
Anticuerpos más antígenos	96	81	4,731	0,098	49,697	6,43-383,94	0,27	Datos suficientes para análisis

S: sensibilidad, E: especificidad, LR+ cociente de probabilidad positivo, LR-: cociente de probabilidad negativo, ORD: Odds Ratio diagnóstica

El diagnóstico tardío de la candidemia se debe a que los métodos diagnósticos no son altamente sensibles, no tienen un adecuado rendimiento diagnóstico o no están disponibles. Otros factores involucrados son el inadecuado volumen de muestra para los cultivos, los resultados falsos negativos debido al uso de agentes antimicóticos en la profilaxis y la frecuente colonización de los pacientes por hongos que no constituye una razón para inicio de terapia antifúngica^(50, 51).

Debido a las dificultades que se tienen con respecto a los métodos diagnósticos para identificar las infecciones causadas por las especies de *Candida* y a la evidencia científica que demuestra que un inicio temprano de la terapia antifúngica profiláctica o empírica temprana mejora el pronóstico de los pacientes, se dispone de unos índices clínicos predictores de candidiasis que ayudan a identificar los pacientes con alta probabilidad de desarrollar una candidiasis invasiva^(1,57). La importancia

de estos índices radica en la capacidad de hallar el valor predictivo negativo es decir, reconocer los pacientes que no se benefician del inicio de una terapia antifúngica temprana ⁽⁵⁸⁾ (Tabla 5).

Estos diversos índices predictores de candidiasis invasiva utilizan tanto parámetros clínicos como bioquímicos para su predicción y van dirigidos específicamente a pacientes

críticamente enfermos con diversas condiciones como alta estancia en UCI (mayor a 7 días), infección por *Candida* al ingreso hospitalario, pacientes sin tratamiento antifúngico previo, pacientes quirúrgico con riesgo de peritonitis por *Candida*, pacientes de UCI cardiorrástica. Sin embargo, los más utilizados y conocidos son el índice de colonización de Pittet 1991, el puntaje de *Candida* Score- León 2006 y Ostrosky-Zeichner ⁽⁵²⁾.

Tabla 5. Índices clínicos predictores de candidiasis invasiva ^(1, 23, 57-62)

Índice clínico	Parámetros de evaluación	Características de los pacientes
Índice de colonización de Pittet	Relación entre el número de lugares colonizados por <i>Candida</i> spp. y el número total de sitios cultivados	Pacientes críticos quirúrgicos
Índice de colonización de corregido de Pittet	Relación entre el número de lugares con colonización pesada por <i>Candida</i> spp. y el número total cultivado	Pacientes críticos quirúrgicos
Nebraska Medical Center rule	Antibióticos de amplio espectro Presencia de un catéter venoso central Recepción de la nutrición parenteral total Cirugía abdominal en los últimos 7 días Uso de esteroides Duración de la estancia en el hospital	Sin tratamiento antifúngico previo
Ostroski-Zeichner	Ventilación mecánica ≥48 h Uso de antibióticos Catéter venoso central Presencia de al menos uno de los siguientes criterios: • Cirugía mayor • Pancreatitis • Nutrición parenteral • Terapia de reemplazo renal • Terapia inmunosupresora Uso de incluye esteroides	Pacientes inmunocompetentes. Sin tratamiento antifúngico previo
Modelo de León (<i>Candida</i> score)	Colonización multifocal • Cirugía • Nutrición parenteral • Sepsis grave	Pacientes ingresados en la UCI Al menos 7 días de estancia
Paphitou's prediction rule	Nueva hemodiálisis Diabetes Antibióticos de amplio espectro	Pacientes no neutropénicos con estancia en UCI mayor a 4 días
<i>Candida</i> colonización index	Nutrición parenteral Cirugía Sepsis grave Antibióticos de amplio espectro Catéter venosos central Inmunosupresores Diálisis Pancreatitis Corticosteroides Insuficiencia renal aguda Perforación intestinal Infección nosocomial APACHE II > 20 Bacteremia por <i>Enterobacter</i> Colonización fúngica Neutropenia	Estancia en UCI mayor de 48 horas

Estudio de factores de riesgo de Michalopoulos	Ventilación mecánica invasiva > 10 días Infección bacteriana nosocomial y/o bacteremia Duración de bypass cardiopulmonar > 120 minutos	Pacientes de UCI cardiotorácica
Score-matching	Colonización multifocal Cirugía Enfermedades subyacentes Factores de riesgo: cateter urinario, cateter venoso central, ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro, antifúngico profiláctico, cateter arterial, nutrición enteral, nutrición parenteral, corticosteroides, terapia de remplazo renal	Pacientes no neutropénicos con estancia en UCI mayor a 7 días
Modelo de Shorr (risk-score)	Edad menor de 65 años Temperatura de 98 ° F o graves alteraciones del estado mental. Caquexia Hospitalización anterior (30 días) Remisión de otro Centro de Salud Necesidad de ventilación mecánica	Identificación de pacientes con infección por cándida al ingreso al hospital
Identificación de factores de riesgo de Dupont	Fracaso cardiovascular Peritonitis originada en tracto gastrointestinal superior. Sexo femenino Terapia antimicrobiana previa	Pacientes quirúrgicos con factores de riesgo de peritonitis por cándida
Estudio de Hall	Emplea escalas de Ostrosky y Candida score	Infección por cándida en pacientes con pancreatitis
Modelo de Harrison	Se emplean diferentes variables al ingreso, a las 24 horas y a los 3 días	Pacientes admitidos con enfermedad fúngica invasiva al ingreso, a las 24 horas y a los 3 días

Tratamiento de candidiasis invasora en UCI

En el tratamiento de las candidemias en UCI se han perfilado tres grupos de medicamentos, usados en varias estrategias de manejo: los azoles que constituyen los medicamentos de primera elección, con el fluconazol como principal exponente, los polienos como la anfotericina B y el grupo de las equinocandinas con caspofungina, que se caracterizan por reducir el riesgo de resistencia a los antifúngicos ^(22, 63-65).

Las recomendaciones de tratamiento de candidiasis invasora en UCI, para los enfoques de profilaxis, tratamiento preventivo, tratamiento empírico y tratamiento directo contra el agente etiológico identificado, en los cuales los medicamentos disponibles

se usan con base a evidencia clínica, significancia estadística y recomendaciones y consensos de expertos ^(2, 56, 66) (Tabla 6).

Para el manejo profiláctico, primero debe analizarse si el paciente está expuesto a factores de riesgo, lo cual justifique el uso de los medicamentos ^(2, 66, 67). Estudios clínicos y consensos de expertos como la IDSA (Infectious Disease Society of America), entre otros, han propuesto como manejo de primera elección el uso del fluconazol, seguido de equinocandinas, especialmente la caspofungina ^(2, 20, 22, 68). Además, se ha mostrado en múltiples estudios una disminución en la mortalidad por candidemia cuando se ha utilizado manejo profiláctico en los pacientes críticos internados en la unidad de cuidados intensivos ^(2, 20, 40, 56, 69).

Tabla 6. Índices clínicos predictores de candidiasis invasiva ^(1, 23, 57-62)

Especie de candida	Tratamiento sugerido	Dosis	Efectos adversos frecuentes	Estudio
C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis	Fluconazol Itraconazol	400 mg día, 800 mg dosis inicial 200 mg c/12 horas	Elevación de transaminasas	Almeida 2013 ⁽¹²⁾ , De Luca 2012 ⁽¹⁵⁾ , Cortés 2012 ⁽³⁶⁾

C. krusei y C. glabrata	Anfotericina B liposomal Anfotericina B complejo lipídicoa	3-5 mg día 5 mg/kg/día	Falla renal en menor frecuencia, disnea y otros efectos infusionales	Almeida 2013 ⁽¹²⁾ , Giri 2012 ⁽¹¹⁾ , Nucci 2013 ⁽³⁵⁾ , Cortés 2012 ⁽³⁶⁾
C. glabrata	Caspofungina	50 mg/día 70 mg dosis inicial	Limitados	Giri 2012 ⁽¹¹⁾ , Neoh 2014 ⁽⁶⁰⁾ , Cortés 2011 ⁽⁶¹⁾ , Eschenauer 2013 ⁽⁶⁸⁾ , Cortés 2012 ⁽³⁶⁾

^a Usado solo cuando hay falla terapéutica con azoles y equinocandinas, por alta toxicidad.

Tanto la IDSA como la ESCMID establecen el fluconazol como primera elección en casos de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, incluso se recomienda un cambio de equinocandinas a fluconazol en caso de que se haya iniciado un tratamiento previo con esos medicamentos^(20, 67). Por otro lado, especies como *C. krusei* y *C. glabrata* han mostrado indicios de disminución de susceptibilidad y resistencia al fluconazol, siendo en estos casos recomendado el uso de equinocandinas y anfotericina B en caso de fracaso en el tratamiento^(14, 18, 67, 68).

Un gran problema que se está presentando en el manejo de las candidemias, es el desarrollo de resistencia a los antifúngicos^(22, 32). El uso repetitivo y prolongado de azoles sin justificación terapéutica es una práctica que debe evitarse, ya que ha sido uno de los motivos generadores de dicha resistencia^(2, 67, 68).

En conclusión, la candidiasis invasiva al constituir una de las principales causas de infección y complicaciones en los pacientes de las Unidades de Cuidado Intensivo Adulto requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno, pero debido a que las pruebas de laboratorio existentes no permiten identificar estos gérmenes de una forma rápida y oportuna, se han descrito diversos índices predictores de candidiasis invasiva los cuales utilizan tanto parámetros clínicos como bioquímicos para identificar los pacientes en riesgo de presentar una infección micótica. Sin embargo, se hace necesario realizar un estudio que demuestre cuál de estos índices es el más efectivo para predecir la probabilidad de desarrollar una candidiasis invasiva en las Unidades de Cuidado intensivo Adulto de la región.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, De Piappón MR-P, García-Cabrera E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(6):338-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X12001206>
- Dimopoulos G, Antonopoulou A, Armaganidis A, Vincent J-L. How to select an antifungal agent in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013;28(5):717-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944113001159>
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (3):309-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306996>
- Kim S, Yoon Y, Kim M, Sohn J. Clinical impact of time to positivity

for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68 (12):2890-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23825380>

- Fortún J, Martín-Dávila P, Gómez-García de la Pedrosa E, Pintado V, Cobo J, Fresco G, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect.* 2012; 65 (1):64-70. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445312000412>
- Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10:95-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928396/>
- Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (11):4200-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020865/>
- Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol.* 2014; 31 (1):42-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140613001010>
- Wisplinghoff H, Ebberts J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43 (1):78-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182454>
- Cortés JA. Epidemiology of the *Candida* spp. in Colombia and susceptibility in woman. *Infect.* 2009;13(1):3-5.
- Giri S, Kindo A. A review of *Candida* species causing blood stream infection. *Indian J Med Microbiol.* 2012;30 (3): 270-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22885191>
- Almeida A, Mesquita C, Svidzinski T, Oliveira K. Antifungal susceptibility and distribution of *Candida* spp. isolates from the University Hospital in the municipality of Dourados, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46 (3):335-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856873>
- Ajenjo H, Aquevedo S, Guzmán D, Poggi M, Calvo A, Castillo V, et al. Epidemiological profile of invasive candidiasis in intensive care units at a university hospital. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28 (2):118-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720690>
- Chi H, Yang Y, Shang S, Chen K, Yeh K, Chang F, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011; 44 (5):369-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21524971>
- De Luca C, Guglielminetti M, Ferrario A, Calabr M, Casari E. Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. *New Microbiol.* 2012; 35 (4):459-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109013>
- Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study. *Med Mycol.* 2011; 49 (1):26-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20662635>
- Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol*

- Clin. 2012; 30 (8):483-491. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X12001073>
18. Samonis G, Kofteridis DP, Saloustros E, Giannopoulou KP, Ntziora F, Christidou A, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infection in patients in a tertiary hospital: an analysis of microbiological data. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(5):414-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18418802>
 19. Messer S, Jones R, Fritsche T. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol.* 2006;44 (5):1782-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792007>
 20. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care.* 2011;15(4):R198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/213387640/>
 21. Corzo-Leon DE, Alvarado-Matute T, Colombo AL, Cornejo-Juarez P, Cortes J, Echevarria JI, et al. Surveillance of *Candida* spp bloodstream infections: epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals. *PLoS one.* 2014;9(5):e97325. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097325>
 22. Cortés J, Jaimes J, Leal A. Incidence and prevalence of candidemia in critically ill patients in Colombia. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30 (6):599-604. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522301>
 23. Shorr AF, Tabak YP, Johannes RS, Sun X, Spalding J, Kollef MH. Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score. *Crit Care.* 2009;13(5):R156. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19788756>
 24. Gambero G, Gonçalves M, Martins M, Basile A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015, 48(1):77-82. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822015000100077&script=sci_abstract
 25. Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20 (1):133-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1797637/>
 26. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila V, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9 (8):985-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13020607/>
 27. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 (3):311-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14727199>
 28. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Díaz-Martín A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol.* 2013;51 (12):4167-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838046/>
 29. Menzin J, Meyers J, Friedman M, Perfect J, Langston A, Danna R, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(19):1711-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767376>
 30. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67 (5):1181-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22351683>
 31. Tortorano A, Prgitano A, Lazzarini C, Passera M, Deiana M, Cavinato S, et al. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection.* 2013;41 (3):655-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559357>
 32. Goel N, Ranjan P, Aggarwal R, Chaudhary U, Sanjeev N. Emergence of non-*albicans* *Candida* in neonatal septicemia and antifungal susceptibility: experience from a tertiary care center. *J Lab Physicians.* 2009; 1 (2):53-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1764917/>
 33. Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee U. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of north India: 5-year study. *Infection.* 2007; 35 (4):256-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1764917/>
 34. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Marriott D, Playford EG, Ellis D, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12 (10):1508-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792007/>
 35. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013; 8 (3):e59373. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527176>
 36. Cortés JA, Prada G. Protocolo de estudio y manejo de pacientes con candidiasis sistémica en adultos. *Infect.* 2012; 16 (3): 118-122. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-protocolo-estudio-manejo-pacientes-con-S0123939212700371>
 37. Craver CW, Tarallo M, Roberts CS, Blanchette CM, Ernst FR. Cost and resource utilization associated with fluconazole as first-line therapy for invasive candidiasis: a retrospective database analysis. *Clin Ther.* 2010;32(14):2467-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353115>
 38. Ostrosky-Zeichner L, Soble C, Sobel J, Alexander B, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(4): 271-276. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17333081>
 39. Cortés J, Concha M, Cediél T, Castillo J. Métodos diagnósticos en candidemia: una revisión sistemática de la literatura con meta-análisis. *Rev Chil Infectol.* 2011;28 (5):423-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000600006&script=sci_arttext
 40. Mondelli A, Niérol L, Bagagli E, Camargo C, Bruder A, Sugizaki MF, et al. Candidemia in a Brazilian tertiary hospital: microbiological and clinical features over a six-year period. *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases.* 2012;18 (2): 244-252. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1678-91992012000200015&script=sci_arttext&lng=es
 41. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive Fungal Infections in the ICU: How to Approach, How to Treat. *Molecules.* 2014; 19(1): 1085-1119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445340>
 42. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Corey GR, Li JS, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect.* 2005;51(3):230-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230221>
 43. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts J. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis?. *Crit Care Med.* 2003;31 (3): 752-757. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626979>
 44. Astrid M, Lashof O, Rothova A, Sobel J, Ruhnke M, Pappas P, et al. Ocular Manifestations of Candidemia. *Clin Infect Dis.* 2011; 53 (3):262-268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21765074>
 45. Tambyah P, Maki D. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic. A prospective study of 1497 Catheterized patients. *Arc Intern Med.* 2000;160(5): 678-682. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724054>
 46. Kauffman C, Vazquez J, Sobel J, Gallis H, McKinsey D, Karchmer

- A, et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(1):14-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619726>
47. Lopes Colombo A, Cortes JA, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado Matute T, Queiroz Telles Fd, et al. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30(1):150-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-recomendaciones-el-diagnostico-candidemia-america-S1130140613000545>
 48. Fernandez J, Erstad B, Petty W, David E. Time to positive culture and identification for Candida blood stream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(4): 402-407. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446982>
 49. Kauffman C, Peter G, Jack D, Sobel, William E. *Essentials of Clinical Mycology*. 2ª ed. New York, United States: Springer; 2011
 50. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeasts from lysis-centrifugation and a conventional blood culture system. *J Clin Microbiol*. 1983;18(2):300-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC270795/>
 51. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol*. 2005;43(1):65-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15765060>
 52. Pemán J, Zaragoza R. Hacia el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora en el paciente crítico. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29(2):71-75. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-hacia-el-diagnostico-temprano-candidiasis-S1130140612000381>
 53. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodríguez J, Finkelman MA, Rex JH, et al. Prospective survey of (1 β -3)-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):58-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048005>
 54. Ahmed A, Azim A, Baronia AK, Marak KRS, Gurjar M. Risk prediction for invasive candidiasis. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(10):682-688. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195199/>
 55. Bruyère R, Quenot J-P, Prin S, Dalle F, Vigneron C, Aho S, et al. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic Candida score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015848>
 56. Serefhanoglu K, Timurkaynak F, Can F, Cagır U, Arslan H, Ozdemir FN. Risk factors for candidemia with non-albicans Candida spp. in intensive care unit patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(6):325-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748623>
 57. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1695-703. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19441981>
 58. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *CHEST Journal*. 2003;124(6):2244-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215316858>
 59. González MF, León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Group CIS. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit care*. 2012;16(3):R105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698004>
 60. Neoh C, Slavin M, Chen S, Stewart K, Kong D. Echinocandins in the treatment of candidaemia and invasive candidiasis: clinical and economic perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43 (3):207-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670423>
 61. Cortés J, Russi J. Equinocandinas. *Rev Chil Infect*. 2011; 28 (6):529-36. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000700004
 62. Skrobik Y, Laverdiere M. Why Candida sepsis should matter to ICU physicians. *Crit Care Clin*. 2013;29(4):853-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094381>
 63. Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamin D, Calandra T, Edwards J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 (5):503-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191635>
 64. Chahoud J, Kanafani ZA, Kanj SS. Management of candidaemia and invasive candidiasis in critically ill patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2013;42:S29-S35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664579>
 65. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, Hadley S, León C, Nucci M, et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol*. 2011; 49 (2):113-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818922>
 66. Gedik H, Şimşek F, Yıldırım T, Kantürk A, Arca D, Aydın D, et al. Primary or secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies: efficacy and damage. *Therapeutics and clinical risk management*. 2014;10:305-312. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011927/>
 67. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906271>
 68. Eschenauer G, Carver P, Lin S, Klinker K, Chen Y, Potoski B, et al. Fluconazole versus an echinocandin for Candida glabrata fungaemia: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (4):922-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23212115>
 69. Gómez J, García E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: prognostic factors and impact of early empiric treatment on outcome (2002-2005). *Med Clin (Barc)*. 2010;134(1):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913258>

Fuentes de financiamiento:

Este artículo ha sido financiado por los autores.


Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.




Correspondencia:

Gina Paola Hernández Duarte
 Dirección: Kra 9 N° 59-39. Tunja (Boyacá), Colombia.
 Teléfono: 3016903005
 Correo electrónico: gypaito@gmail.com

Recibido: 29 de noviembre de 2016
 Evaluado: 02 de diciembre de 2016
 Aprobado: 15 de marzo de 2017

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Víctor Manuel Lazo Santafe  <https://orcid.org/0000-0002-7263-8738>
 Gina Paola Hernández Duarte  <https://orcid.org/0000-0002-9532-7529>
 Yardany Rafael Méndez Fandiño  <https://orcid.org/0000-0003-1528-2672>