

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA  
HOSPITAL MILITAR CENTRAL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO

**DESCRIPCION DE LA FLORA CAUSANTE DE CANDIDEMIA EN  
PACIENTES ADULTOS CRITICAMENTE ENFERMOS Y  
DETERMINACION DE LOS FACTORES DE RIESGO  
RELACIONADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO  
DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL EN LOS AÑOS 2006 A 2011**

Investigadores:                   LUIS FERNANDO ZULUAGA C.  
Estudiante de Postgrado Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

MARIA NILSE GONZALEZ.  
Coordinadora de Sección de Microbiología del Laboratorio  
Clínico del HMC.

Asesor Metodológico:       Dr. FERNANDO PEÑA.  
Centro de Investigaciones Facultad de Medicina  
Universidad Militar Nueva Granada.

Asesor Temático:           Dr. CARLOS ALVAREZ.  
Infectólogo. Asoc. Colombiana de Infectología.

Bogota, DC, Enero de 2012.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCION	4
3. MARCO TEORICO	6
4. FORMULACION DEL PROBLEMA	13
5. JUSTIFICACION	14
6. OBJETIVOS	15
6.1 Objetivo General	15
6.2 Objetivos Específicos	15
7. METODOLOGIA	16
7.1 Definición de Variables	17
7.2 Procesamiento de Datos	19
8. CRONOGRAMA	21
9. PRESUPUESTO	22
10. ASPECTOS ETICOS	23
11. RESULTADOS	24
12. DISCUSION DE RESULTADOS	29
13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	31
14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	32
15. ANEXOS	51

### **3. RESUMEN**

El presente proyecto de investigación busca describir la distribución epidemiológica de las diferentes especies de *Cándida* spp, causantes de candidemia en los pacientes adultos ingresados a las Unidades de Cuidado Intensivo del Hospital Militar Central durante los años 2006 a 2011. Se trata de una investigación de diseño descriptivo analítico retrospectivo a realizarse mediante la revisión y recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes con hemocultivos positivos para *cándida* de acuerdo con los registros de la sección de Microbiología del Laboratorio Clínico del HMC.

### **3. ABSTRACT**

This research project describes the epidemiological distribution of the different species of *Candida* spp causing candidemia in adult patients admitted to the Intensive Care Unit of the HOSPITAL MILITAR CENTRAL (HMC) de Bogota – Colombia, during the years 2006 to 2011. This is a descriptive and analytical design research done by retrospective data collection and review of medical records of patients with positive blood cultures for *cándida* according to the records of the Microbiology section of Clinical Laboratory HMC.

**PALABRAS CLAVE:** CANDIDEMIA, CUIDADO INTENSIVO, CANDIDA ALBICANS, CANDIDA SPP, PACIENTE CRITICO.

## 4. INTRODUCCION

El tratamiento de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por hongos de la especie *Cándida* requiere el inicio de fármacos antimicóticos, sin la identificación plena de la especie causante ni de su sensibilidad a los antimicóticos. (1-3,5-8,17-18,22,24,29,30,32,33,34,36,38,47,53, 89, 90)

Del total de los pacientes con shock séptico, solo en el 23% el germen causante es una especie de *cándida* spp. (60), sin embargo la candidemia implica alta mortalidad que varía según la fuente consultada entre 16% y 68% (65, 89, 110, 112, 107) y las múltiples pruebas diagnósticas disponibles en el mercado ayudan a la confirmación del diagnóstico con sensibilidad y especificidad variable (14, 15, 21, 45, 66, 70, 93, 105,124), pero sin la rapidez que el clínico desearía, teniendo que esperar a los cultivos para la plena identificación del hongo causal.

La demora en iniciar la terapia o la utilización de un antimicótico inadecuado repercute negativamente en el desenlace del enfermo y aumenta los costos (51, 60,117).

Para la mayoría de autores, conocer la flora local, su distribución, frecuencia y su sensibilidad a los fármacos es de gran importancia para que la terapia empírica sea acertada, mientras el laboratorio nos provee la información necesaria para ajustar o continuar el tratamiento antimicótico.

La decisión de iniciar un manejo antibiótico y/o antimicótico se debe tomar muy frecuentemente con la sospecha clínica y simultáneamente se solicitan cultivos para la confirmación e identificación del o los posibles gérmenes.

Los cultivos son estudios que frecuentemente tardan 3 o más días para la plena caracterización de las bacterias o los hongos implicados por lo cual conocer la flora de la institución donde se está ubicado, es de capital importancia. (1)

Conocer la distribución porcentual de las especies de *Cándida* en nuestras Unidades de Cuidado Intensivo y su susceptibilidad a los fármacos, permitirá una mejor prescripción temprana del antimicótico adecuado con beneficios comprobados para los enfermos críticos (1, 53, 60,69, 117).

## 5. MARCO TEORICO:

Las infecciones micóticas han venido incrementando su incidencia y prevalencia en los últimos años y toman cada vez mayor relevancia en la población de pacientes críticamente enfermos, con valores entre 0,45 y 2,85 casos por 1000 días paciente. De igual manera se observa frecuencia entre 2,4 y 39 casos por 1000 ingresos a UCI. (1,2,3,5,6,7,8,17,18,22,24,29,30,32,33,34,36,38,47,53, 89, 90).

Este grupo de enfermos requieren para su tratamiento la utilización de múltiples dispositivos invasivos y soporte multimodal que ocasiona la vulneración de las barreras naturales de defensa, además de el uso de antimicrobianos de amplio espectro que alteran el equilibrio microbiológico del huésped facilitando la colonización por flora exógena patógena y la invasión a los tejidos por pobladores saprofitos como son los hongos.

La respuesta inmune a las infecciones micóticas es inespecífica y los signos reconocidos de respuesta inflamatoria sistémica, no permiten diferenciar la etiología entre bacterias y hongos. Los reactantes inflamatorios de fase aguda (IL 6, procalcitonina, PCR) no discriminan entre bacterias y hongos como etiología del cuadro (15).

El diagnostico de candidiasis invasivas cuenta hoy con muchos recursos tecnológicos entre los cuales pruebas de serologicas como la determinación de 1-3 beta D Glucan, Test de anticuerpos para Tubo germinal (CAGTA),PCR.(1,23,93,124, 95,105,120,96,14, 15, 21, 45, 46, 66, 70,99).

La sensibilidad y especificidad de cada método es variable, sin embargo los cultivos constituyen la prueba que finalmente permiten la identificación y la sensibilidad del hongo causal. El tiempo de crecimiento de los cultivos es crítico y algunos autores han establecido asociaciones entre el sitio de origen del germen y el tiempo de reporte de crecimiento (96). Los métodos de epidemiología molecular son dispendiosos pero permiten hacer seguimiento de cepas para estudio de brotes intrahospitalarios y establecer infecciones cruzadas (99).

En el estudio reciente publicado por Ortega M. y colaboradores, de la U de Barcelona (España), reportaron que el 3% de los hemocultivos solicitados en un lapso de 14 años (15628), presentaron crecimiento de *Candida* spp (53). A su vez, es estudio OASIS, de Italia (10), con amplia casuística publican que el 7% de los hemocultivos positivos identifican flora micótica, por lo cual se hace evidente que es un problema creciente de salud pública, máxime que se ha comprobado que aproximadamente el 67% de estos casos son causados por especies nosocomiales de *Candida*. Otros autores reportan 8-15% de hemocultivos positivos para *Candida* spp. (36).

De forma muy llamativa autores de la India reportan que en series de 401 casos de autopsia, recolectados durante 20 años, evidenciaron que las micosis invasivas aparecen hasta en el 8% como causa determinante o contributiva de muerte. Sin embargo de estos pacientes, con micosis confirmada, solo el 23% tuvieron cultivos positivos (11). Estos hallazgos revelan claramente que las micosis invasivas representan un desafío diagnóstico de difícil resolución.

Dentro de los hongos con importancia clínica por su frecuencia aparece la familia de la *Candida* spp, siendo la *Candida Albicans* la de mayor frecuencia en la mayoría de las publicaciones encontradas en la literatura reciente, sin embargo la predominancia de la *C. Albicans* está cambiando con el surgimiento de muchas especies de *Candida* No *albicans* entre las que se destacan la *C. Glabrata*, *C. Parapsilosis*, *C. Crusei*, *C. Tropicales*, *C. Rugosa*, entre otras (1,2,3,5,6,7,8,17,18,22,24,29,30,32,33,34,36,38,47,53, 89, 90).

La distribución geográfica de las distintas especies de *Candida* muestra algunas particularidades, que confirman la predominancia de la *Candida Albicans* pero con variaciones en la participación de las distintas especies de *C. No Albicans*, entre las cuales la *C. Parapsilosis* y la *C. Glabrata* comparten las mayores frecuencias. Están también descritas diferencias entre naciones y aun entre distintas regiones geográficas, como el caso de los Estados Unidos que registra mayor resistencia a azoles en la zona noreste del país (62).

Se han descrito muchos factores de riesgo relacionados con la aparición de candidemia; algunos de ellos propios del paciente como el sexo femenino (39), diabetes mellitus , anemia (65), infección abdominal, tumores malignos sólidos o hematológicos (34), sin embargo la mayoría de los factores estudiados se relacionan con las intervenciones terapéuticas como nutrición parenteral (47), el ingreso a unidades de cuidado crítico, especialmente si se relaciona con estancia prolongada (113) , uso de catéter central, tratamiento antibiótico de amplio espectro, cirugía abdominal, uso de ventilación mecánica (40), terapia dialítica, sonda urinaria, utilización de transfusión de derivados sanguíneos (GRE).

Mención especial debe darse a la nutrición parenteral (NTP) y al uso de catéteres centrales como factores de riesgo para candidemia, pues aunque la mayoría de autores están de acuerdo en esta correlación, autores de la U. de Tufts en Estados Unidos informaron resultados que atribuyen disminución de riesgo de candidemia por *C. No Albicans* al uso de NTP (102).

La presencia de diferentes especies de *Cándida* como colonizantes de sitios anatómicos del paciente (piel, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, tracto urinario) ha sido definido por múltiples autores (106, 89,90) como un factor de riesgo fuerte para que se desarrolle invasión al torrente sanguíneo (candidemia) entre 4% y 8% (108,84, 54).

La tendencia creciente de aparición de *Cándida No Albicans*, muchas de ellas nosocomiales, se ha relacionado con reportes de estudios que muestran también una resistencia mayor a los azoles, que son los medicamentos de primera línea en el tratamiento de las candidiasis invasivas (13,31, 33).

Muchas propuestas han sido publicadas buscando la prevención de la aparición de las *Cándidas* en sangre de los pacientes críticos (candidemia), entre las cuales se utilizó el esquema de profilaxis utilizando fármacos de tipo azoles desde el ingreso al área de UCI con impacto dudoso en las cifras de morbi y mortalidad (28,64). Otras estrategias propuestas para la prevención de candidemias son: retiro de catéteres centrales lo mas pronto posible (86), utilización de estatinas en pacientes diabéticos tipo 2 (26), campañas educativas



para mejorar la adherencia al lavado de manos entre los trabajadores de salud (118).

La publicación del grupo israelí que apareció en *European Journal Clinic Microbiology Infectious Disease* de 2008, confirma la no utilidad del tratamiento de candiduria aislada y recomienda el retiro de la sonda urinaria (103).

Igualmente las estrategias de limpieza ampliadas periódicas del entorno del paciente no mostraron ventajas sobre la limpieza convencional unida al adecuado lavado de manos (9).

Durante los últimos 10 años, se ha discutido ampliamente entre los distintos grupos investigadores, la utilización de una terapia preventiva (llamada “**preemptive therapy**”) que busca, una vez se ha confirmado la colonización de múltiples sitios anatómicos por parte de la cándida, evitar que esta llegue al torrente sanguíneo mediante el inicio de algún fármaco antifúngico, dentro de los cuales el más utilizado es el fluconazol (31). Poblaciones especiales de pacientes como son los quemados, tienen mayor riesgo de candidemia (hasta 43%) si se evidencia colonización de 3 o más sitios anatómicos, por lo cual se recomienda vigilancia estrecha y terapia preventiva con fluconazol (54).

Con la aparición cada vez más frecuente de cepas de C No Albicans, con cifras crecientes de resistencia a azoles entre 5% y 28% (6, 20, 62, 31, 33, 122), la terapia preventiva descrita, tiene menores probabilidades de éxito, llevando a incremento en la mortalidad, la estancia y los costos de atención de los pacientes con candidemia (38,40). Los beneficios de la terapia preventiva han sido cuestionados por algunos autores, por la aparición de cepas resistentes de Cándida no Albicans y el discutible impacto positivo en desenlaces como mortalidad, estancia y costos (64).

Muchos trabajos estudian los diferentes fármacos antimicóticos demostrando distintos niveles de efectividad entre azoles, equinocandinas y anfotericina B (85,69, 53, 33, 17,48). Todos los antifungicos disponibles en el mercado tienen ya reportes de resistencia (109). Es muy extensa la literatura referente al tratamiento farmacológico de la candidemia con reportes de sensibilidad,

resistencia y efectividad muy variables entre los diferentes investigadores (33). La resistencia a azoles ha variado recientemente y se relaciona con el aumento del uso de fluconazol en terapias de tipo preventivo utilizadas por grupos de todas las latitudes (32), sin embargo la recomendación es no escalar la profilaxis a otros fármacos, pues no se han demostrado efectos benéficos en costos, mortalidad o estancia (87). Cuando las especies implicadas son diferentes a *C. Albicans*, algunos autores recomiendan utilizar anfotericina B o equinocandinas (114).

Grupos de seguimiento a largo plazo con tratamientos repetidos con fluconazol, han permitido establecer que la resistencia a azoles aparece relacionada con la utilización previa a este fármaco (111).

La sensibilidad a antimicóticos en Colombia ha sido estudiada por varios autores que reportan cifras de sensibilidad a fluconazol entre 78% y 90% para *Cándida spp.*, enfatizando que las especies de *Cándida no albicans* muestran mayor resistencia. El grupo de medicamentos de la familia equinocandinas mantiene efectividad en el 94% de las especies de *Cándida* estudiadas por el grupo de A. Restrepo et al. (127, 129, 133).

Se encuentran publicaciones que hacen énfasis en la escogencia rápida y acertada del antifúngico apropiado señalando disminución de la mortalidad y estancia, si son iniciados prontamente (60,51)).

El desenlace de los pacientes con candidemia reportan mortalidad global entre 15 y 63% según la fuente consultada. La estancia de pacientes que se ven afectados con candidemia se ve incrementada entre 45 y 55 días, con el impacto negativo en costos que ha sido calculado entre U\$ 40.000 y 100000 (40) o UK\$ 8200 a 16500 por paciente (61). De igual manera se han reportado ahorro significativo de recursos cuando se inicia el tratamiento de forma mas temprana alcanzando reducción del costo en U\$ 18744. También el aumento de costos al demorar el tratamiento en U\$ 6392 (117).

Los gastos asociados al valor de los antimicóticos ha variado concurrentemente con la aparición de resistencia a azoles,

umentando de U\$780 a U\$2030 por paciente, lo cual enfatiza en la importancia de fortalecer las estrategias de prevención (119).

Las publicaciones relacionadas con candidemia en pacientes críticos, con mayor número de casos se han logrado de manera cooperativa entre múltiples instituciones del mismo o de distintos países (10,116,115,97,89,85,84,73,62,61,37,31,29,22,18).

Autores colombianos en series cooperativas multicéntricas informan, igual que en el resto del mundo, un incremento sostenido de las infecciones por *Candida* spp. especialmente en los pacientes inmunocomprometidos y en los pacientes de las unidades de cuidado intensivo de todos los grupos, incluido el periodo neonatal. Igualmente confirman la predominancia de la *Candida Albicans* sobre otras especies y una mayor frecuencia de resistencia a antimicóticos en las especies de *Candida* no *Albicans*. (125-133).

Es importante resaltar el trabajo gubernamental para hacer esfuerzos de vigilancia epidemiológica constituyendo grupos de estudio de resistencia bacteriana que recolectan la información y hacen seguimiento para mejorar el diseño de políticas de salud pública encaminadas al control de las causas infecciosas de mortalidad en la población (132) y que también sirven para participar en investigaciones colaborativas internacionales. (133).

Los trabajos nacionales concuerdan con las experiencias foráneas en hacer énfasis en las medidas de prevención para disminuir las incidencia de infecciones intrahospitalarias, dándole especial importancia a los programas de educación al personal sanitario. El lavado de manos es reconocido como la intervención más efectiva en la reducción de las infecciones nosocomiales (130).

En el contexto colombiano existen publicaciones como el texto de Gómez A, Álvarez C. y León A. nos arroja una revisión panorámica del tema y reporta la casuística del Hospital San Carlos en Bogotá, donde se encontró una incidencia de 3,15% del total de 2941 cultivos solicitados en 18 meses (125), reportando una predominancia de la *Candida albicans* sobre las demás especies con el 35% (125).

Las publicaciones latinoamericanas del grupo brasilero de Nucci M. en 2007 y el estudio venezolano de Panizzo en 2009 coinciden en sus hallazgos con la literatura regional y mundial. (85, 116, 133)

De forma global la mayoría de publicaciones hace énfasis en la importancia de conocer la flora local micótica para poder plantear estrategias de diagnóstico y tratamiento que se ajusten a los perfiles de sensibilidad a antimicóticos y a los recursos disponibles en cada institución.

En la mayoría de estudios la *Cándida Albicans* ocupa el primer lugar de frecuencia, con un 40-70% según la serie consultada. En segundo lugar se ubican las especies de *Cándida* No *Albicans*, entre las cuales las más frecuentes son la *C. Glabrata*, *C. Parapsilosis*, *C. Crusei* y *C. Tropicalis*.

La serie del grupo de Nucci en Brasil reporta 924 candidemias, donde la *C. Albicans* representó el 46% y el segundo lugar lo ocupó la *C. Tropicalis* con el 20%.

El grupo de Panizzo, en Venezuela publicó que la *C. Albicans* representó el 27% y las especies de *C. No Albicans* sumaron el 72%, después de estudiar 145 aislamientos de 15 instituciones hospitalarias, enfatizando que la resistencia a azoles es más frecuente en el grupo de *C. No Albicans*, entre las cuales la *C. Crusei* ocupa el primer lugar.

Muchas de los trabajos recomiendan que se hagan campañas de educación encaminadas a mejorar la adherencia al lavado de manos en todos los momentos de la atención al paciente, como prevención a la infección cruzada, teniendo en cuenta que los estudios de epidemiología molecular han permitido establecer que hasta el 67% de las cepas de *cándida* son adquiridas en el medio hospitalario, de acuerdo con el estudio OASIS realizado en Italia con 11637 casos de candidemia (10) y que además, un interesante estudio realizado en Turquía demostró que el 34% de los trabajadores hospitalarios, especialmente los no médicos (servicios generales, oficinistas) presentaron la mayor frecuencia de colonización con *cándida* spp. en las manos; especialmente los que utilizan guantes para sus labores (118).

## **6. FORMULACION DEL PROBLEMA:**

Las infecciones por *Candida* spp., han mostrado una tendencia creciente y la candidemia se presenta como una amenaza grave para la vida en el paciente crítico adulto. Los desenlaces negativos relacionados con la candidemia, así como los elevados costos del tratamiento antimicótico y el aumento de resistencia a los medicamentos utilizados, hacen que los grupos de trabajo de las unidades de Cuidado Crítico deban conocer con precisión la distribución epidemiológica, frecuencia, incidencia, prevalencia y sensibilidad de las especies de *Candida* de su sitio de trabajo, para poder formular con adecuados elementos de juicio, el mejor tratamiento.

Para el caso de las Unidades de Cuidado Intensivo colombianas, es preciso generar nueva información que se ajuste a nuestra realidad local y que permita definir las mejores estrategias de prevención, diagnóstico y manejo, con las alternativas económicas y tecnológicas disponibles.

El presente trabajo busca describir la flora micótica asociada a bacteremia en las Unidades de Cuidado Intensivo de una institución de IV nivel adscrita al sistema de Salud de las Fuerzas militares en Bogotá DC, Colombia.

## **7. JUSTIFICACION:**

En la literatura medica latinoamericana y colombiana, son relativamente escasos los trabajos que recopilen y describan las características epidemiológicas de las especies de hongos implicados en las enfermedades de los pacientes críticos.

Conocer la flora local de nuestra institución y su sensibilidad a los antimicóticos, aportará datos que podrán extrapolarse a grupos de pacientes comparables en nuestro país y además establecer un punto de partida para comparar nuestra situación en este tópico, con los resultados de otros autores de diferentes latitudes a nivel mundial, como punto de partida para estudios posteriores.

## **8. OBJETIVOS:**

### **8.1. OBJETIVO GENERAL:**

Describir la distribución epidemiológica de las diferentes especies de *Cándida* spp. y su perfil de sensibilidad a los antimicóticos, implicadas en las infecciones del torrente sanguíneo de los pacientes adultos de las Unidades de Cuidado Intensivo del Hospital Militar Central de Bogotá, DC. en el periodo 2006 al 2011.

### **8.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Describir la distribución porcentual de las diferentes especies de *Cándida* que se aislaron en los hemocultivos de los pacientes de las unidades de cuidado intensivo
- Describir el perfil de sensibilidad a los antimicóticos de las cepas aisladas en los hemocultivos de los pacientes de las unidades de cuidado intensivo
- Describir los factores de riesgo asociados a candidemia en la población de pacientes críticos adultos del Hospital Militar Central, de Bogotá DC.
- Comparar las características epidemiológicas encontradas en la población de pacientes críticos adultos del Hospital Militar Central, de Bogotá DC., con las descritas para otros grupos de otros países latinoamericanos y del mundo.
- Aportar datos locales que sirvan de base para otros estudios clínicos futuros en el área de infecciones micóticas en pacientes críticos.
- Establecer la prevalencia de las infecciones del torrente sanguíneo causadas por *cándida* en la población de pacientes críticos adultos a quienes se les realizaron hemocultivos.

## 9. METODOLOGIA:

Para la realización del presente estudio se adelantó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PUB MED, con los terminos: ((((((((((ICU)) OR (adults)) OR (critical illness)) OR (critical care patients)) OR (critical patients)) OR (critical ill)) OR (intensive care)) OR (intensive care unit))) AND (((mycotic infections)) OR (fungal infections)) OR (fungal colonization))) AND (((culture)) OR (growing)) OR (isolate)) OR (isolation)).

Posteriormente se limitó la búsqueda a los últimos 5 años, población de adultos (19 años o mas), artículos en idioma ingles o español, estudios realizados en humanos.

La búsqueda arrojó 3246 referencias bibliográficas. Se revisaron los títulos y abstracts escogiendo las 124 referencias de mayor relevancia a criterio de los investigadores, las cuales se estudiaron pareadamente extrayendo los datos más importantes, haciendo énfasis en la metodología, diseño del estudio, distribución epidemiológica de las diferentes especies de cándida, su sensibilidad a antimicóticos, mortalidad, estancia, desenlaces y costos.

Se elaboró el protocolo de investigación retrospectiva con diseño descriptivo analítico, para realizar la cuidadosa revisión de la base de datos de la sección de micología del Laboratorio de Microbiología del Hospital Militar Central, para detectar los aislamientos de especies de Cándida spp. en los registros de hemocultivos y antibiogramas, de los pacientes mayores de 18 años, de las Unidades de Cuidado Intensivo los años 2000 a octubre de 2011.

El protocolo de Investigación se radicó en el Centro de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, la División de Educación e Investigaciones del HMC y la Jefatura del Departamento de Cuidado Critico y Cuidado Intensivo del HOSMIL.

La recolección de datos se realizó de manera manual por los investigadores, mediante revisión de las historias clínicas de los pacientes, suministradas por el Servicio de Estadística del HMC,



previa solicitud escrita y autorización del Comité de Bioética del HOSMIL y del Comité de Investigaciones de la Universidad Militar N. Granada.

Una vez establecida la lista de los aislamientos positivos para candidemia, se procedió a la recolección de datos mediante la revisión de Historias clínicas, utilizando el siguiente instrumento diseñado para tal fin. (Anexo 1).

**Criterios de Inclusión:** La población a estudio se definió como todos los registros de hemocultivos tomados durante los años 2006 a octubre 2011 a los pacientes mayores de 18 años, de las 3 unidades de cuidado intensivo ( quirúrgica, medica y coronaria ) del Hospital Militar Central, de Bogotá, Colombia.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con diagnóstico microbiológico previo de candidemia en los 90 días anteriores. Los pacientes con candidemia en los 90 días previos se consideraron como un solo registro de candidemia.

#### 9.1. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

**Candidemia:** Reporte de por lo menos 1 hemocultivo con crecimiento de *Candida* spp. tomados con las normas técnicas incluidas en el protocolo de toma de muestras de la institución.

**Sensibilidad:** Reporte de inhibición del crecimiento en medio de cultivo específico para *Candida*, con una concentración inhibitoria mínima (MIC) menor de 1 para flucitocina y fluconazol y menor de 0,12 para voriconazol.

**Resistencia:** Reporte de inhibición de crecimiento en medio de cultivo específico para *Candida* con una concentración inhibitoria mínima (MIC) mayor de 1 para flucitocina y fluconazol y menor de 0,12 para voriconazol.

**Prevalencia:** Numero de casos total / población expuesta.

**Edad:** Registro de edad de acuerdo a la fecha de nacimiento registrada en el documento de admisión y hospitalización.

**Nutrición parenteral:** Soporte nutricional administrado por vía intravenosa por espacio mayor a 24 horas durante la hospitalización en cuidado intensivo.

**Cirugía abdominal:** Procedimiento quirúrgico que implica laparotomía como vía de abordaje.

**Tratamiento antibiótico de amplio espectro:** Administración sistémica de antimicrobianos con intención terapéutica por vía intravenosa por espacio de 48 horas o más.

**Estancia prolongada en cuidado intensivo:** Permanencia en el ámbito de cuidado crítico por espacio de 7 días o más.

**Ventilación mecánica:** Soporte ventilatorio mediante utilización de presión positiva invasiva y oxígeno suplementario por 12 horas o más.

**Catéter venoso central:** Dispositivo utilizado terapéuticamente para suministrar líquidos, medicamentos o nutrición parenteral, por vía yugular interna, subclavia o femoral, que se encuentra presente en el mismo momento de la toma del hemocultivo. Se incluyen los catéteres centrales de acceso periférico.

**Hemodiálisis:** Procedimiento terapéutico de soporte renal administrado de forma secuencial o al menos en una sesión durante la hospitalización en cuidado intensivo.

**Transfusión de hemoderivados:** Administración de al menos una unidad de sangre total, plasma, glóbulos rojos, crioprecipitados o plaquetas durante la hospitalización en cuidado intensivo.

**Diabetes Mellitus:** Presencia de niveles de glicemia mayor a 180 mg/dl o cifras de hemoglobina glicosilada mayores a 10% en al menos una muestra aislada, durante la hospitalización.

**Tumor maligno:** Presencia confirmada por biopsia de una lesión tumoral con criterios de malignidad de acuerdo a clasificación histopatológica extraída de la historia clínica.

## 9.2. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS:

Una vez se completó la fase de revisión de las historias clínicas y recolección de datos, se procedió a digitalarlos para la construcción de una base de datos en Excel (Windows) para proceder a su análisis obteniendo:

- 1) Distribución de las proporciones por categorías de las distintas especies de *Candida* obtenidas en los hemocultivos.
- 2) Características demográficas de la población estudio (edad, sexo), con su mediana, desviación estándar y rango.
- 3) Calculo de la mediana de la estancia de los pacientes de la población objeto del estudio.
- 4) Distribución de las proporciones categorizando la población de acuerdo con la Unidad de cuidado intensivo donde estuvo hospitalizado.
- 5) Calculo de la incidencia de infección del torrente sanguíneo causada por *Candida*.
- 6) Calculo de la prevalencia de infección del torrente sanguíneo causada por *Candida*.
- 7) Análisis de cada variable (factor de riesgo) para determinar su nivel de asociación con la presencia de candidemia (riesgo relativo).
- 8) Análisis de cada variable (factor de riesgo) para determinar el grado de certidumbre del resultado (chi cuadrado).
- 9) Revisión de resultados por parte del Asesor Temático Doctor Carlos Álvarez, Médico Infectólogo y revisión de resultados por parte del Asesor Metodológico, Doctor Fernando Peña, Médico Epidemiólogo.

Una vez se finalizó el procesamiento de los datos, se procedió a su análisis comparando los datos obtenidos con las publicaciones referenciadas en el marco teórico y se establecieron las similitudes y diferencias con series locales e internacionales.

Se procedió a la redacción de la discusión de los resultados y se elaboraron las conclusiones y recomendaciones. Por último se concluyó la redacción del documento final del presente trabajo.

## 10. CRONOGRAMA:

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



**11. PRESUPUESTO:****PRESUPUESTO**

<b>RUBROS</b>	<b>CONVOCATORIA</b>	<b>CONTRAPARTIDA</b>	<b>TOTAL</b>
<b>PERSONAL</b>	NO FINACIABLE	-	
<b>EQUIPO</b>	NO FINACIABLE	-	
<b>MATERIALES</b>	Papelería (material de impresión, medios magnéticos, carpetas, separadores, varios)		\$ 600.000
<b>REACTIVOS</b>	No		-
<b>SALIDAS DE CAMPO</b>	Salida para asesoría externa		\$ 500.000
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	Libros consulta y revisión de artículos y documentación		\$ 1.500.000
<b>PUBLICACIONES</b>	Publicación de los resultados		\$ 2.400.000
<b>SERVICIOS TÉCNICOS</b>	Digitador Estadístico Asesorías Externas		\$ 2.000.000
<b>TOTAL</b>			<b>\$ 7.000.000</b>

## **12. ASPECTOS ETICOS:**

El protocolo de Investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Militar Central en sesión del día 16 de diciembre de 2011.

Durante el desarrollo del presente proyecto de investigación no se sometió a los pacientes a ningún riesgo físico ni intervenciones que requieran el diligenciamiento de Consentimiento informado.

No se reveló información individualizada ni datos extraídos de la Historia Clínica, que afecten la privacidad de los pacientes objeto de estudio.

Se acogió en su totalidad lo planteado en la Resolución 8430 de 4 octubre de 1993 del Ministerio de Protección Social, en los artículos 1,4-6, 8, 10, 11 y 14-15. Con especial énfasis en los artículos 5, 8 y 11.

### 13. RESULTADOS:

Se detectaron 119 hemocultivos positivos para *Candida*, de la base de datos de la Sección de Microbiología del Hospital Militar Central correspondientes a pacientes de las tres unidades de Cuidado Intensivo (postquirúrgica, coronaria y médica) durante los años 2006 a 2011.

La distribución porcentual de las especies de *Candida* aisladas en orden decreciente fue la relacionada en la tabla 1, en la cual se puede observar que la *Candida albicans* ocupa el primer lugar en frecuencia (31%) y posteriormente aparecen especies como la *C. Parapsilosis*, *tropicalis* y *lipolytica* que agrupadas representan el 90% del total. Las especies de *Candida* No *albicans* agrupadas son la mayoría (66%).

**TABLA 1.**

DISTRIBUCIÓN Y PERFIL DE RESISTENCIA CANDIDEMIAS 2006 A 2011				
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS				
HOSPITAL MILITAR CENTRAL				
N=119				
Código	Microorganismo	N° aislamientos	(%)	N° de pacientes
cal	<i>Candida albicans</i>	40	34	40
cpa	<i>Candida parapsilosis</i>	30	25	30
ctr	<i>Candida tropicalis</i>	28	24	28
clp	<i>Candida lipolytica</i>	5	4	5
cgl	<i>Candida glabrata</i>	4	3	4
cgu	<i>Candida guilliermondii</i>	3	3	3
cln	<i>Cryptococcus laurentii</i>	2	2	2
cci	<i>Candida ciferrii</i>	1	1	1
tca	<i>Candida famata</i>	1	1	1
tha	<i>Candida haemulonii</i>	1	1	1
clu	<i>Candida lusitanae</i>	1	1	1
cut	<i>Candida utilis</i>	1	1	1
ham	<i>Hansenula anomala</i>	1	1	1
rgl	<i>Rhodotorula glutinis</i>	1	1	1



Con relación al perfil de resistencia general de las especies aisladas se observó que la sensibilidad a antimicóticos se conserva muy alta con valores entre 96 y 100% dependiendo del medicamento estudiado. El Fluconazol que es el antimicótico más frecuentemente usado en la terapia antimicótica se mantiene con efectividad de 97 % (tabla 2).

Tabla 2

PERFIL DE RESISTENCIA GENERAL						
Código	Nombre del antibiótico	Puntos de corte	Número	%R	%I	%S
FCT_NM	5-Fluorocitosina	S<=4 R>=32	105	1,9	1,9	95,2
FLU_NM	Fluconazol	S<=8 R>=64	92	1,1	0	97,8
VOR_NM	Voriconazol	S<=1 R>=4	93	0	0	100

Es importante mencionar que la *Cándida Albicans*, siendo el germen mas frecuente aislado en el presente estudio, mostró un 100% de sensibilidad a los tres antimicóticos probados (tabla 3).

Tabla 3

PERFILES DE RESISTENCIA POR MICROORGANISMO						
Candida albicans						
Código	Nombre del antibiótico	Puntos de corte	Número	%R	%I	%S
FCT_NM	5-Fluorocitosina	S<=4 R>=32	34	0	0	100
FLU_NM	Fluconazol	S<=8 R>=64	30	0	0	100
VOR_NM	Voriconazol	S<=1 R>=4	34	0	0	100

La *Cándida parapsilosis* ocupó el segundo lugar en frecuencia (25%) observándose una sensibilidad del 100% a los tres antimicóticos estudiados (tabla 4).

Tabla 4

Candida parapsilosis						
Código	Nombre del antibiótico	Puntos de corte	Número	%R	%I	%S
FCT_NM	5-Fluorocitosina	S<=4 R>=32	30	0	0	100
FLU_NM	Fluconazol	S<=8 R>=64	27	0	0	100
VOR_NM	Voriconazol	S<=1 R>=4	26	0	0	100

La *Cándida Tropicalis* se ubicó en el tercer lugar con un 24% y su susceptibilidad a los antimicóticos es menor respecto a las especies precedentes, mostrando un 82% de sensibilidad a 5-fluocitocina y 95% a fluconazol (tabla 5).

Tabla 5

Candida tropicalis						
Código	Nombre del antibiótico	Puntos de corte	Número	%R	%I	%S
FCT_NM	5-Fluorocitosina	S<=4 R>=32	28	7,1	7,1	82,1
FLU_NM	Fluconazol	S<=8 R>=64	22	0	0	95,5
VOR_NM	Voriconazol	S<=1 R>=4	20	0	0	100

La *Cándida Lipolytica* merece mención especial debido a que aparece con un 4%; frecuencia elevada en comparación con series de otros autores, en las cuales no es referenciada. Su perfil de sensibilidad muestra susceptibilidad del 100% a los antimicóticos probados (tabla6).

Tabla 6

Candida lipolytica						
Código	Nombre del antibiótico	Puntos de corte	Número	%R	%I	%S
FCT_NM	5-Fluorocitosina	S<=4 R>=32	5	0	0	100
FLU_NM	Fluconazol	S<=8 R>=64	5	0	0	100
VOR_NM	Voriconazol	S<=1 R>=4	5	0	0	100

La *Cándida Glabrata* se aisló en el 3% de los hemocultivos positivos y su sensibilidad es del 100% para 5-fluocitocina y voriconazol; sin embargo para fluconazol disminuye al 75% siendo, en la presente serie, la especie con mayor frecuencia de resistencia a este fármaco (tabla 7).

Tabla 7

Candida glabrata						
Código	Nombre del antibiótico	Puntos de corte	Número	%R	%I	%S
FCT_NM	5-Fluorocitosina	S<=4 R>=32	4	0	0	100
FLU_NM	Fluconazol	S<=8 R>=64	4	25	0	75
VOR_NM	Voriconazol	S<=1 R>=4	4	0	0	100

Por otra parte, el levantamiento de información demográfica de los 119 pacientes de cuidado intensivo con hemocultivo positivo para candida, mediante el instrumento correspondiente (anexo 1), se vió obstaculizado por un alto número de historias clínicas que no pudieron ser localizadas en los archivos o que no estaban disponibles por restricciones a su consulta, en los casos de pacientes fallecidos. Se logró obtener la información de 35 pacientes lo cual representa un 29,4% del total.

Los datos obtenidos de las 35 historias clínicas revisadas, se pueden resumir en la siguiente tabla:

**Tabla 8**  
**PERFIL DEMOGRAFICO Y FACTORES DE RIESGO**  
**RELACIONADOS**  
**PACIENTES ANALIZADOS N:35**

Variable	Datos	%
Edad:	Media: 46 años (Intervalo 18- 80)	
Sexo	Masculino: 23 Mujeres: 12	65% 35%
Tipo UCI	UCI Quirúrgica: 19 UCI Medica: 11 UCI Coronaria: 5	54,2% 31,4% 14,2%
Estancia	Media días: 12 (Intervalo: 4 - 58)	
Diabetes Mellitus	22	62,8%
Tumor Maligno	6	17,1%
Cirugía Abdominal	20	57,1%
Estancia prolongada	31	88,5%
Catéter venoso Central	35	100%
Sonda Urinaria	35	100%
Nutrición Parenteral	28	80%

Ventilación Mecánica	32	91,4%
Hemodiálisis	8	22,8%
Tratamiento Antibiótico	32	91,4%
Tratamiento Antimicótico	30	85,7%
Hemoderivados	23	65,7%

Como puede observarse la población accesible al análisis (35 pacientes) mostró una predominancia del sexo masculino (65%), con promedio de edad de 46 años. El rango de distribución de la edad fue muy amplio entre 18 y 80 años.

La mayoría de los pacientes se atendieron en la unidad de cuidado intensivo quirúrgico (54%), En segundo lugar los provenientes de la unidad médica (31,4%) y la minoría (14,2%) en la unidad coronaria.

La estancia promedio fue 12 días, con un amplio rango entre 4 y 58 días.

En la tabla 8 también pueden observarse los porcentajes en que se identificaron los factores de riesgo para candidemia, identificando que el catéter venoso central, la sonda urinaria estuvieron presentes en el 100% de los casos y que otras medidas terapéuticas como el uso de antibióticos de amplio espectro (91%), nutrición parenteral (80%), estancia prolongada (88,5%) y ventilación mecánica (91,4%) fueron los más utilizados. En este estudio otras medidas invasivas terapéuticas como la hemodiálisis solo se identificó en el 22% de los casos y enfermedades como la diabetes mellitus estuvo presente en el 62% de los casos recolectados.

## 14. DISCUSION:

Los resultados del presente trabajo muestran una variación de la flora micotica local causante de candidemia con un incremento de las especies de *Cándida* No albicans, en concordancia con los reportes de casi todas las series nacionales, regionales y extranjeras, lo cual constituye una tendencia mundial que muchos autores atribuyen al uso cada vez mas generalizado de los medicamentos triazólicos para terapia empírica preventiva.

Sin embargo, la serie de pacientes incluidos en el presente trabajo (119 pacientes), muestra una distribución porcentual de las distintas especies de *cándida*, que resalta por la baja participación de la *Cándida* albicans, aun más baja que las demás series mundiales comparadas; fenómeno que amerita un seguimiento epidemiológico cercano y trabajos de investigación adicionales, encaminados a verificar el impacto de dicha situación en la evolución de la sensibilidad o resistencia a los medicamentos antimicóticos disponibles.

Debe mencionarse la presencia de la *C. Lipolytica* en un 4% de los aislamientos, cifra baja pero que contrasta con las demás series consultadas, donde no aparece informada (tabla 9).

Tabla 9

Especie Aislada (N)	HOSMIL Colombia (119)	FINLANDIA (603)	MEDELLIN Colombia (337)	AUSTRALIA (200)	ECU-COL-VEN (2139)	TURQUIA (83)	FRANCIA (271)	USA Estudio SENTRY (1239)
<i>Candida albicans</i>	34%	67%	43,6%	56%	62%	45%	58%	50%
<i>Candida parapsilosis</i>	25%	5%	13,9%	10%	11%	14%	-	17%
<i>Candida tropicalis</i>	24%		23,4%	9%	8,5%	24%	1%	9,8%
<i>Candida lipolytica</i>	4%		-	-			-	-
<i>Candida glabrata</i>	3%	19%	9,5%	19%	3,5%	4,8%	20%	17%
<i>Candida Krusei</i>	-	3%	-	3%	-	-	21%	1,8%

La sensibilidad de las especies de *Candida* aisladas sigue siendo muy alta a fluconazol y en general a todos los antimicóticos, exceptuando la *C. Glabrata* que muestra una resistencia a fluconazol que alcanza 25%. Lo cual hace suponer que en la medida en que la tendencia se mantenga, llegará la situación en que los clínicos del área del Cuidado Intensivo deban considerar el uso de otros grupos de antimicóticos para iniciar el manejo de un paciente con reporte de *Candida* en hemocultivos, con las implicaciones que esto conlleva como aumento en costos y mortalidad. Los patrones de sensibilidad de la serie son similares a los de las series nacionales y regionales reportadas.

Los factores de riesgo para candidemia en los pacientes de cuidado intensivo, como son las medidas terapéuticas y de monitoreo invasivo, aparecen en la gran mayoría de los pacientes de la serie pero no fue posible profundizar en el análisis estadístico para establecer las medidas de asociación, por el alto porcentaje de fugas de información. Sin embargo podemos observar que el uso de catéteres, sondas, nutrición parenteral, ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro y estancia prolongada estuvieron presentes en la gran mayoría de los pacientes con candidemia en el Hospital Militar central en el periodo estudiado, coincidiendo con los reportes de los demás grupos investigadores en el tema.

La frecuencia de candidemia es mayor en las unidades de cuidado intensivo quirúrgicas debido al uso más frecuente de factores asociados como la cirugía abdominal y nutrición parenteral.

## 15. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La distribución de la flora Micótica en infecciones del torrente sanguíneo en el Hospital Militar Central en el periodo estudiado (2006-2011) muestra una frecuencia mayor de especies de Cándidas No Albicans en comparación con las series de estudios en diversos lugares del mundo.
- No se puede establecer la prevalencia de Candidemia en pacientes de cuidado intensivo del Hospital Militar debido a registros incompletos de información.
- Con los datos disponibles en los registros clínicos encontrados no es posible establecer medidas estadísticas de asociación de los factores relacionados con la aparición de Candidemia, en los pacientes críticos adultos en el Hospital Militar Central.
- Se hace necesario optimizar los sistemas de registro de información en una base de datos confiable que sirva de fuente para futuros trabajos de investigación en el área de cuidado intensivo en el Hospital Militar Central.
- De este trabajo se derivan hipótesis que pueden ser objeto de posteriores trabajos de investigación particularmente relacionadas con: Factores de riesgo, tratamiento antimicótico y Costos de tratamiento.
- La flora Micótica causante de Candidemia en el Hospital Militar Central ha cambiado su perfil de sensibilidad a Azoles por aparición cada vez mayor de especies de Cándida no Albicans.
- La especie de cándida con mayor resistencia a fluconazol en la muestra analizada es la C. Glabrata.

## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Shah DN, Yau R, Weston J, Lasco TM, Salazar M, Palmer HR, Garey KW. Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Sep;66(9):2146-51. Epub 2011 Jun 23. PubMed PMID: 21700622.
2. Jutiamornlerd N, Chusri S, Siripaitoon P. Epidemiology of candidemia in Songklanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2011 Aug;94(8):927-32. PubMed PMID: 21863673.
3. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O; AmarCand study group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Jul;17(7):1061-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03360.x. Epub 2010 Oct 19. PubMed PMID: 20825438.
4. Leenders NH, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, De Lange DW, Hoepelman AI, Peters EJ. Candidemic complications in patients with intravascular catheters colonized with *Candida* species: an indication for preemptive antifungal therapy? *Int J Infect Dis.* 2011 Jul;15(7):e453-8. Epub 2011 May 6. PubMed PMID: 21530350.
5. Wu JQ, Zhu LP, Ou XT, Xu B, Hu XP, Wang X, Weng XH. Epidemiology and risk factors for non-*Candida albicans* candidemia in non-neutropenic patients at a Chinese teaching hospital. *Med Mycol.* 2011 Jul;49(5):552-5. Epub 2010 Dec 9. PubMed PMID: 21142647.
6. Segireddy M, Johnson LB, Szpunar SM, Khatib R. Differences in patient risk factors and source of candidaemia caused by *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Mycoses.* 2011 Jul;54(4):e39-43. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01824.x. Epub 2009 Dec 28. PubMed PMID: 20051013.
7. Bremenkamp RM, Caris AR, Jorge AO, Back-Brito GN, Mota AJ, Balducci I, Brighenti FL, Koga-Ito CY. Prevalence and antifungal resistance profile of *Candida* spp. oral isolates from patients with type 1



and 2 diabetes mellitus. *Arch Oral Biol.* 2011 Jun;56(6):549-55. Epub 2010 Dec 22. PubMed PMID: 21183157.

8. Chen LY, Liao SY, Kuo SC, Chen SJ, Chen YY, Wang FD, Yang SP, Fung CP. Changes in the incidence of candidaemia during 2000-2008 in a tertiary medical centre in northern Taiwan. *J Hosp Infect.* 2011 May;78(1):50-3. Epub 2011 Feb 12. PubMed PMID: 21316800.

9. Wilson AP, Smyth D, Moore G, Singleton J, Jackson R, Gant V, Jeanes A, Shaw S, James E, Cooper B, Kafatos G, Cookson B, Singer M, Bellingan G. The impact of enhanced cleaning within the intensive care unit on contamination of the near-patient environment with hospital pathogens: a randomized crossover study in critical care units in two hospitals. *Crit Care Med.* 2011 Apr;39(4):651-8. PubMed PMID: 21242793.

10. Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, Drago M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Apr;69(4):363-9. PubMed PMID: 21396530.

11. Uppin MS, Anuradha SV, Uppin SG, Paul TR, Prayaga AK, Sundaram C. Fungal infections as a contributing cause of death: an autopsy study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011 Apr-Jun;54(2):344-9. PubMed PMID: 21623087.

12. Hagihara M, Kasai H, Umemura T, Kato T, Hasegawa T, Mikamo H. Pharmacokinetic- pharmacodynamic study of itraconazole in patients with fungal infections in intensive care units. *J Infect Chemother.* 2011 Apr;17(2):224-30. Epub 2010 Aug 27. PubMed PMID: 20799049.

13. Costa-de-Oliveira S, Sousa I, Correia A, Sampaio P, Pais C, Rodriguez AG, Pina-Vaz C. Genetic relatedness and antifungal susceptibility profile of *Candida albicans* isolates from fungaemia patients. *Med Mycol.* 2011 Apr;49(3):248-52. Epub 2010 Aug 25. PubMed PMID: 20735323.

14. Pemán J, Zaragoza R, Quindós G, Alkorta M, Cuétara MS, Camarena JJ, Ramírez P, Giménez MJ, Martín-Mazuelos E, Linares-Sicilia MJ, Pontón J; study group *Candida albicans* Germ Tube

Antibody Detection in Critically Ill Patients. Clinical factors associated with a *Candida albicans* Germ Tube Antibody positive test in Intensive Care Unit patients. *BMC Infect Dis.* 2011 Mar 9;11:60. PubMed PMID: 21388550; PubMed Central PMCID: PMC3061907.

15. Williamson DR, Albert M, Perreault MM, Delisle MS, Muscedere J, Rotstein C, Jiang X, Heyland DK. The relationship between *Candida* species cultured from the respiratory tract and systemic inflammation in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Can J Anaesth.* 2011 Mar;58(3):275-84. Epub 2010 Dec 14. PubMed PMID: 21287306.

16. Needleman IG, Hirsch NP, Leemans M, Moles DR, Wilson M, Ready DR, Ismail S, Ciric L, Shaw MJ, Smith M, Garner A, Wilson S. Randomized controlled trial of toothbrushing to reduce ventilator-associated pneumonia pathogens and dental plaque in a critical care unit. *J Clin Periodontol.* 2011 Mar;38(3):246-52. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01688.x. Epub 2011 Jan 11. PubMed PMID: 21223352.

17. Singh RI, Xess I, Mathur P, Behera B, Gupta B, Misra MC. Epidemiology of candidaemia in critically ill trauma patients: experiences of a level I trauma centre in North India. *J Med Microbiol.* 2011 Mar;60(Pt 3):342-8. Epub 2010 Dec 2. PubMed PMID: 21127153.

18. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, López J, Pitart C, Mensa J. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect.* 2011 Feb;77(2):157-61. Epub 2011 Jan 7. PubMed PMID: 21216030.

19. Kim S, Ko KS, Moon SY, Lee MS, Lee MY, Son JS. Catheter-related candidemia caused by *Candida haemulonii* in a patient in long-term hospital care. *J Korean Med Sci.* 2011 Feb;26(2):297-300. Epub 2011 Jan 24. PubMed PMID: 21286025; PubMed Central PMCID: PMC3031018.

20. Kourkoumpetis TK, Velmahos GC, Ziakas PD, Tampakakis E, Manolakaki D, Coleman JJ, Mylonakis E. The effect of cumulative length of hospital stay on the antifungal resistance of *Candida* strains

isolated from critically ill surgical patients. *Mycopathologia*. 2011 Feb;171(2):85-91. Epub 2010 Oct 8. PubMed PMID: 20927595.

21. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodriguez J, Finkelman MA, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. Prospective survey of (1→3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol*. 2011 Jan;49(1):58-61. Epub 2010 Nov 3. PubMed PMID: 21048005; PubMed Central PMCID: PMC3020467.

22. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, Kristensen L, Møller J, Nielsen L, Rosenvinge FS, Røder B, Schönheyder HC, Thomsen MK, Truberg K. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol*. 2011 Jan;49(1):325-34. Epub 2010 Oct 27. PubMed PMID: 20980569; PubMed Central PMCID: PMC3020479.

23. Takazono T, Izumikawa K, Nagayoshi Y, Tanaka A, Mihara T, Kosai K, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kamihira S, Kohno S. Evaluation of the Cica Fungi Test Candida, a novel serum Candida mannan antigen kit, and its comparison with Cand-Tec in candidemia patients. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(2):116-20. PubMed PMID: 21519124.

24. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, Cetin B, Kaya O. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol*. 2011 Jan;49(1):26-31. Epub 2010 Jul 22. PubMed PMID: 20662635.

25. Cecon F, Ferreira LE, Rosa RT, Gursky LC, de Paula e Carvalho A, Samaranayake LP, Rosa EA. Time-related increase of staphylococci, Enterobacteriaceae and yeasts in the oral cavities of comatose patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010 Dec;43(6):457-63. PubMed PMID: 21195971.

26. Spanakis EK, Kourkoumpetis TK, Livanis G, Peleg AY, Mylonakis E. Statin therapy and decreased incidence of positive Candida cultures among patients with type 2 diabetes mellitus undergoing gastrointestinal surgery. *Mayo Clin Proc*. 2010 Dec;85(12):1073-9. PubMed PMID: 21123633; PubMed Central PMCID: PMC2996154.

27. Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, Rougie C, Lafarie-Castet S, Couprie B, Fabre T, Dupon M. Candida prosthetic infections: case series and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2010 Dec;42(11-12):890-5. Epub 2010 Jul 7. Review. PubMed PMID: 20608769.
28. Lee I, Morales KH, Zaoutis TE, Fishman NO, Nachamkin I, Lautenbach E. Clinical and economic outcomes of decreased fluconazole susceptibility in patients with *Candida glabrata* bloodstream infections. *Am J Infect Control.* 2010 Nov;38(9):740-5. Epub 2010 Jun 12. PubMed PMID: 20542354.
29. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Nov;68(3):278-83. Epub 2010 Sep 16. PubMed PMID: 20846808.
30. 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 Nov;48(11):4200-6. Epub 2010 Sep 8. Erratum in: *J Clin Microbiol.* 2011 Mar; 49(3):1193. Guinea J [removed]; García-Rodríguez J [removed]; Esperalba J [removed]; Regueiro B [removed]. Retraction in: *J Clin Microbiol.* 2011 Mar;49(3):1193. PubMed PMID: 20826636; PubMed Central PMCID: PMC3020865.
31. Troughton JA, Browne G, McAuley DF, Walker MJ, Patterson CC, McMullan R. Prior colonisation with *Candida* species fails to guide empirical therapy for candidaemia in critically ill adults. *J Infect.* 2010 Nov;61(5):403-9. Epub 2010 Sep 16. PubMed PMID: 20849877.
32. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, Syrjälä H, Ruutu P. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis.* 2010 Oct 28;10:312. PubMed PMID: 21029444; PubMed Central PMCID: PMC2988049.
33. Behera B, Singh RI, Xess I, Mathur P, Hasan F, Misra MC. *Candida rugosa*: a possible emerging cause of candidaemia in trauma

patients. *Infection*. 2010 Oct;38(5):387-93. Epub 2010 Jul 24. PubMed PMID: 20658166.

34. Horasan ES, Ersöz G, Göksu M, Otag F, Kurt AO, Karaçorlu S, Kaya A. Increase in *Candida parapsilosis* fungemia in critical care units: a 6-years study. *Mycopathologia*. 2010 Oct;170(4):263-8. Epub 2010 Jun 4. PubMed PMID: 20524154.

35. Bhavasar RS, Goje SK, Takalkar AA, Ganvir SM, Hazarey VK, Gosavi SR. Detection of *Candida* by calcofluor white. *Acta Cytol*. 2010 Sep-Oct;54(5):679-84. PubMed PMID: 20968155.

36. Sampaio Camargo TZ, Marra AR, Silva CV, Cardoso MF, Martino MD, Camargo LF, Correa L. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2010 Sep;38(7):546-51. PubMed PMID: 20736114.

37. Playford EG, Nimmo GR, Tilse M, Sorrell TC. Increasing incidence of candidaemia: long-term epidemiological trends, Queensland, Australia, 1999-2008. *J Hosp Infect*. 2010 Sep;76(1):46-51. Epub 2010 Apr 10. PubMed PMID: 20382444.

38. Pereira GH, Müller PR, Szeszs MW, Levin AS, Melhem MS. Five-year evaluation of bloodstream yeast infections in a tertiary hospital: the predominance of non-*C. albicans* *Candida* species. *Med Mycol*. 2010 Sep;48(6):839-42. PubMed PMID: 20163281.

39. Manolakaki D, Velmahos G, Kourkoumpetis T, Chang Y, Alam HB, De Moya MM, Mylonakis E. *Candida* infection and colonization among trauma patients. *Virulence*. 2010 Sep-Oct;1(5):367-75. PubMed PMID: 21178472.

40. Kourkoumpetis T, Manolakaki D, Velmahos G, Chang Y, Alam HB, De Moya MM, Sailhamer EA, Mylonakis E. *Candida* infection and colonization among non-trauma emergency surgery patients. *Virulence*. 2010 Sep-Oct;1(5):359-66. PubMed PMID: 21178471.

41. Lee I, Zaoutis TE, Fishman NO, Morales KH, Nachamkin I, Lautenbach E. Risk factors for fluconazole resistance in patients with *Candida glabrata* bloodstream infection: potential impact of control

group selection on characterizing the association between previous fluconazole use and fluconazole resistance. *Am J Infect Control*. 2010 Aug;38(6):456-60. Epub 2010 Apr 3. PubMed PMID: 20371135.

42. Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, Hadley S, Hershkovitz S, Ireland P, McDermott LA, Tsai K, Marty FM, Kontoyiannis DP, Golan Y. Candidaemia associated with decreased *in vitro* fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jul;65(7):1460-5. Epub 2010 Apr 29. PubMed PMID: 20430790.

43. Venditti M. Case report 5: Intensive care unit patient assessed using the Candida Score. *Mycoses*. 2010 Jul;53 Suppl 2:12-3. PubMed PMID: 20591015.

44. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, Labelle A, Micek ST, Kothari S, Shorr AF. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010 Jun 3;10:150. PubMed PMID: 20525301; PubMed Central PMCID: PMC2890008.

45. Metan G, Ağkuş C, Buldu H, Koç AN. The interaction between piperacillin/tazobactam and assays for *Aspergillus* galactomannan and 1,3-beta-D-glucan in patients without risk factors for invasive fungal infections. *Infection*. 2010 Jun;38(3):217-21. Epub 2010 Mar 17. PubMed PMID: 20237947.

46. Martini A, Gottin L, Menestrina N, Schweiger V, Simion D, Vincent JL. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infect*. 2010 Jun;60(6):425-30. Epub 2010 Mar 10. PubMed PMID: 20226210.

47. Stratman RC, Martin CA, Rapp RP, Berger R, Magnuson B. Candidemia incidence in recipients of parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2010 Jun;25(3):282-9. PubMed PMID: 20581323.

48. Colombo AL, Ngai AL, Bourque M, Bradshaw SK, Strohmaier KM, Taylor AF, Lupinacci RJ, Kartsonis NA. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-albicans *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents*

Chemother. 2010 May;54(5):1864-71. Epub 2010 Mar 15. PubMed PMID: 20231388; PubMed Central PMCID: PMC2863639.

49. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, Morrissey CO, Chen SC; Australian Candidemia Study, Australasian Society for Infectious Diseases. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother.* 2010 May;65(5):1042-51. Epub 2010 Mar 4. PubMed PMID: 20202987.

50. Westbrook SD, Wiederhold NP, Vallor AC, Kotara S, Bernardo S, Lee SA, Kirkpatrick WR, Toro JJ, Freytes C, Patterson TF, Redding SW. Loss of in vitro resistance in *Candida glabrata* following discontinuation of fluconazole prophylaxis in a hematopoietic stem cell transplantation patient. *Med Mycol.* 2010 May;48(3):557-60. PubMed PMID: 20370365; PubMed Central PMCID: PMC2856480.

51. Arnold HM, Micek ST, Shorr AF, Zilberberg MD, Labelle AJ, Kothari S, Kollef MH. Hospital resource utilization and costs of inappropriate treatment of candidemia. *Pharmacotherapy.* 2010 Apr;30(4):361-8. PubMed PMID: 20334456.

52. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, Gauzit R, Marsepoil T, Zarka D, Clec'h C. Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Crit Care Med.* 2010 Mar;38(3):826-30. PubMed PMID: 20042858.

53. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Pitart C, Mensa J. *Candida* spp. bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Mar;65(3):562-8. Epub 2010 Jan 18. PubMed PMID: 20083551.

54. Moore EC, Padiglione AA, Wasiak J, Paul E, Cleland H. *Candida* in burns: risk factors and outcomes. *J Burn Care Res.* 2010 Mar-Apr;31(2):257-63. PubMed PMID: 20182372.

55. Moran C, Grussemeyer CA, Spalding JR, Benjamin DK Jr, Reed SD. Comparison of costs, length of stay, and mortality associated with *Candida glabrata* and *Candida albicans* bloodstream infections. *Am J Infect Control.* 2010 Feb;38(1):78-80. PubMed PMID: 19836856.

56. Leroy O, Mira JP, Montravers P, Gangneux JP, Lortholary O; AmarCand Study Group. Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units. *Crit Care*. 2010;14(3):R98. Epub 2010 May 27. PubMed PMID: 20507569; PubMed Central PMCID: PMC2911735.

57. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, Arman D. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(2):114-20. PubMed PMID: 19883150.

58. Nicholson A, Rainford L. The epidemiology of fungaemia at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J*. 2009 Dec;58(6):580-4. PubMed PMID: 20583687.

59. Apisarnthanarak A, Naknarongkij N, Kiratisin P, Mundy LM. Risk factors and outcomes of *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species at a Thai tertiary care center. *Am J Infect Control*. 2009 Nov;37(9):781-2. PubMed PMID: 19874981.

60. Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N. The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *Am J Ther*. 2009 Nov-Dec;16(6):508-11. PubMed PMID: 19531934.

61. Hassan I, Powell G, Sidhu M, Hart WM, Denning DW. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *J Infect*. 2009 Nov;59(5):360-5. Epub 2009 Sep 8. PubMed PMID: 19744519.

62. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Boyken L, Tendolkar S, Kroeger J, Diekema DJ. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location in the United States in 2001 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009 Oct;47(10):3185-90. Epub 2009 Aug 5. PubMed PMID: 19656983; PubMed Central PMCID: PMC2756923.

63. Hsu FC, Lin PC, Chi CY, Ho MW, Ho CM, Wang JH. Prognostic factors for patients with culture-positive *Candida* infection



undergoing abdominal surgery. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009 Oct;42(5):378-84. PubMed PMID: 20182666.

64. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, Malfatto E, Molinari MP, Mussap M, Rebesco B, Bobbio Pallavicini F, Icardi G, Viscoli C. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Sep;64(3):625-9. Epub 2009 Jul 21. PubMed PMID: 19622536.

65. Marchena-Gomez J, Saez-Guzman T, Hemmersbach-Miller M, Conde-Martel A, Morales-Leon V, Bordes-Benitez A, Acosta-Merida MA. Candida isolation in patients hospitalized on a surgical ward: significance and mortality-related factors. *World J Surg.* 2009 Sep;33(9):1822-9. PubMed PMID: 19551428.

66. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for Candida blood stream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Aug;64(4):402-7. Epub 2009 May 15. PubMed PMID: 19446982.

67. Yap HY, Kwok KM, Gomersall CD, Fung SC, Lam TC, Leung PN, Hui M, Joynt GM. Epidemiology and outcome of Candida bloodstream infection in an intensive care unit in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2009 Aug;15(4):255-61. PubMed PMID: 19652231.

68. Silva AP, Miranda IM, Lisboa C, Pina-Vaz C, Rodrigues AG. Prevalence, distribution, and antifungal susceptibility profiles of Candida parapsilosis, C. orthopsilosis, and C. metapsilosis in a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol.* 2009 Aug;47(8):2392-7. Epub 2009 Jun 3. PubMed PMID: 19494078; PubMed Central PMCID: PMC2725652.

69. Aikawa N, Kusachi S, Oda S, Takesue Y, Tanaka H. Clinical effects of micafungin, a novel echinocandin antifungal agent, on systemic fungal infections in surgery, emergency, and intensive-care medicine: evaluation using the AKOTT algorithm. *J Infect Chemother.* 2009 Aug;15(4):219-27. Epub 2009 Aug 18. PubMed PMID: 19688240.

70. Wellinghausen N, Siegel D, Winter J, Gebert S. Rapid diagnosis of candidaemia by real-time PCR detection of Candida DNA in blood

samples. *J Med Microbiol*. 2009 Aug;58(Pt 8):1106-11. Epub 2009 Jun 15. PubMed PMID: 19528159.

71. Chen SC, Marriott D, Playford EG, Nguyen Q, Ellis D, Meyer W, Sorrell TC, Slavin M; Australian Candidaemia Study. Candidaemia with uncommon *Candida* species: predisposing factors, outcome, antifungal susceptibility, and implications for management. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Jul;15(7):662-9. Epub 2009 Jul 15. PubMed PMID: 19614718.

72. Hope WW. Assessing candiduria in a critically ill patient. *BMJ*. 2009 Jun 19;338:b2289. doi: 10.1136/bmj.b2289. PubMed PMID: 19542107.

73. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, Marr KA, Pfaller MA, Chang CH, Webster KM. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1695-703. PubMed PMID: 19441981.

74. Hale TW, Bateman TL, Finkelman MA, Berens PD. The absence of *Candida albicans* in milk samples of women with clinical symptoms of ductal candidiasis. *Breastfeed Med*. 2009 Jun;4(2):57-61. PubMed PMID: 19500049.

75. Vinsonneau C, Benyamina M, Baixench MT, Stephanazzi J, Augris C, Grabar S, Paugam A, Wassermann D. Effects of candidaemia on outcome of burns. *Burns*. 2009 Jun;35(4):561-4. Epub 2009 Mar 9. PubMed PMID: 19272713.

76. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, Rello J, Dimopoulos G. Temporal trends, risk factors and outcomes in *albicans* and non-*albicans* candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Jun;33(6):554.e1-7. Epub 2009 Jan 22. PubMed PMID: 19167196.

77. Weiler S, Lass-Flörl C, Auberger J, Bellmann-Weiler R, Stein M, Joannidis M, Bellmann R. Triazole-resistant candidaemia following

posaconazole exposure. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 May;33(5):494-5. Epub 2009 Jan 18. PubMed PMID: 19153033.

78. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, Sousa AP, Sienna RA, Gobara S, Santos CR, Lobo RD, Pessoa VP Jr, Levin AS. Candida colonisation as a source for candidaemia. *J Hosp Infect*. 2009 May;72(1):9-16. Epub 2009 Mar 21. PubMed PMID: 19303662.

79. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, Ellis D, Meyer W, Sorrell TC; Australian Candidemia Study. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1360-8. PubMed PMID: 19403503.

80. Magill SS, Swoboda SM, Shields CE, Colantuoni EA, Fothergill AW, Merz WG, Lipsett PA, Hendrix CW. The epidemiology of Candida colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2009 Apr;249(4):657-65. PubMed PMID: 19300221.

81. Pérez-Parra A, Muñoz P, Guinea J, Martín-Rabadán P, Guembe M, Bouza E. Is Candida colonization of central vascular catheters in non-candidemic, non-neutropenic patients an indication for antifungals? *Intensive Care Med*. 2009 Apr;35(4):707-12. Epub 2009 Feb 11. PubMed PMID: 19205662.

82. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Kiriakidou KG, Siampili EP, Samonis G, Falagas ME. Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Mar;15(3):289-92. Epub 2009 Jan 12. PubMed PMID: 19154488.

83. Cuétara MS, Alhambra A, Moragues MD, González-Elorza E, Pontón J, del Palacio A. Detection of (1->3)-beta-D-glucan as an adjunct to diagnosis in a mixed population with uncommon proven invasive fungal diseases or with an unusual clinical presentation. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Mar;16(3):423-6. Epub 2009 Jan 21. PubMed PMID: 19158282; PubMed Central PMCID: PMC2650859.

84. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jordá R, Saavedra P, Palomar M; EPCAN Study Group. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Mar;28(3):233-42. Epub 2008 Aug 29. PubMed PMID: 18758831.
85. Panizo MM, Reviákina V, Dolande M, Selgrad S. *Candida* spp. in vitro susceptibility profile to four antifungal agents. Resistance surveillance study in Venezuelan strains. *Med Mycol.* 2009 Mar;47(2):137-43. Epub 2008 Jun 27. PubMed PMID: 18651308.
86. Liu CY, Huang LJ, Wang WS, Chen TL, Yen CC, Yang MH, Hsiao LT, Liu CY, Chen PM, Chiou TJ. Candidemia in cancer patients: impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. *J Infect.* 2009 Feb;58(2):154-60. Epub 2009 Jan 22. PubMed PMID: 19162330.
87. Marriott DJ, Playford EG, Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Ellis D, Sorrell TC; Australian Candidaemia Study. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care.* 2009;13(4):R115. Epub 2009 Jul 13. PubMed PMID: 19594912; PubMed Central PMCID: PMC2750162.
88. Guinea J, Peláez T, Rodríguez-Créixems M, Torres-Narbona M, Muñoz P, Alcalá L, Bouza E. Empirical treatment of candidemia in intensive care units: fluconazole or broad-spectrum antifungal agents? *Med Mycol.* 2009;47(5):515-20. PubMed PMID: 18972315.
89. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Kuusela P, Koukila-Kähkölä P, Ollgren J, Ruutu P. Nosocomial candidaemia in a Finnish tertiary care centre during 1987-2004. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(8):590-6. PubMed PMID: 19488931.
90. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Rao KL, Zameer MM, Shivaprakash MR, Singhi S, Singh R, Varma SC. Recent experience with fungaemia: change in species distribution and azole resistance. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(4):275-84. PubMed PMID: 19229762.
91. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M. [Is the use of antifungal management advisable in critical patients with positive isolation of

Candida spp. from intraabdominal clinical samples?]. Rev Iberoam Micol. 2008 Dec 31;25(4):203-7. Spanish. PubMed PMID: 19071886.

92. Jacobsen MD, Duncan AD, Bain J, Johnson EM, Naglik JR, Shaw DJ, Gow NA, Odds FC. Mixed Candida albicans strain populations in colonized and infected mucosal tissues. FEMS Yeast Res. 2008 Dec;8(8):1334-8. Epub 2008 Sep 15. PubMed PMID: 18795958; PubMed Central PMCID: PMC2667310.

93. Kosmin AR, Fekete T. Use of fungal blood cultures in an academic medical center. J Clin Microbiol. 2008 Nov;46(11):3800-1. Epub 2008 Sep 17. PubMed PMID: 18799698; PubMed Central PMCID: PMC2576626.

94. Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. Clin Infect Dis. 2008 Jul 15;47(2):e17-24. PubMed PMID: 18549311.

95. Molina JM, Córdoba J, Ramírez P, Gobernado M. [Automatic detection of bacterial and fungal infections in blood]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 Jul;26 Suppl 9:75-80. Review. Spanish. PubMed PMID: 19195450.

96. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, Schwartz D, Itzhaki A, Lazarovitch T, Bash E, Aharoni Y, Moroz I, Giladi M. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia. J Clin Microbiol. 2008 Jul;46(7):2222-6. Epub 2008 May 14. PubMed PMID: 18480222; PubMed Central PMCID: PMC2446879.

97. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonça D, Gonçalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 May;27(5):365-74. Epub 2008 Jan 19. PubMed PMID: 18204871.

98. Prakash A, Sharma D, Saxena A, Somashekar U, Khare N, Mishra A, Anvikar A. Effect of Candida infection on outcome in patients with perforation peritonitis. Indian J Gastroenterol. 2008 May-Jun;27(3):107-9. PubMed PMID: 18787280.

99. Cliff PR, Sandoe JA, Heritage J, Barton RC. Use of multilocus sequence typing for the investigation of colonisation by *Candida albicans* in intensive care unit patients. *J Hosp Infect.* 2008 May;69(1):24-32. Epub 2008 Apr 8. PubMed PMID: 18396349.
100. Rezusta A, Aspiroz C, Boekhout T, Cano JF, Theelen B, Guarro J, Rubio MC. Cholesterol dependent and Amphotericin B resistant isolates of a *Candida glabrata* strain from an Intensive Care Unit patient. *Med Mycol.* 2008 May;46(3):265-8. PubMed PMID: 18404554.
101. Southern P, Horbul J, Maher D, Davis DA. *C. albicans* colonization of human mucosal surfaces. *PLoS One.* 2008 Apr 30;3(4):e2067. PubMed PMID: 18446191; PubMed Central PMCID: PMC2297513.
102. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawla V, Young J, Hadley S. Factors associated with candidemia caused by non-*albicans* *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 15;46(8):1206-13. PubMed PMID: 18444857.
103. Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Community-acquired and hospital-acquired candiduria: comparison of prevalence and clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Apr;27(4):301-5. Epub 2007 Dec 21. PubMed PMID: 18097694.
104. Serefko A, Los R, Biernasiuk A, Malm A. Comparison of microdilution method and E-test procedure in susceptibility testing of caspofungin against *Candida non-albicans* species. *New Microbiol.* 2008 Apr;31(2):257-62. PubMed PMID: 18623992.
105. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, Patterson CC, Thompson G, Webb CH, Hay RJ. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis.* 2008 Mar 15;46(6):890-6. PubMed PMID: 18260751.
106. Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland DK. The clinical significance of *Candida* colonization of

respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care*. 2008 Mar;23(1):11-7. PubMed PMID: 18359416.

107. Ruan SY, Lee LN, Jerng JS, Yu CJ, Hsueh PR. *Candida glabrata* fungaemia in intensive care units. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Feb;14(2):136-40. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18042196.

108. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY; CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008 Feb;34(2):292-9. Epub 2007 Oct 2. PubMed PMID: 17909746.

109. Pasquale T, Tomada JR, Ghannoun M, Dipersio J, Bonilla H. Emergence of *Candida tropicalis* resistant to caspofungin. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jan;61(1):219. Epub 2007 Nov 16. PubMed PMID: 18024953.

110. Shivaprakasha S, Radhakrishnan K, Karim PM. *Candida* spp. other than *Candida albicans*: a major cause of fungaemia in a tertiary care centre. *Indian J Med Microbiol*. 2007 Oct;25(4):405-7. PubMed PMID: 18087096.

111. Rautemaa R, Richardson M, Pfaller M, Koukila-Kähkölä P, Perheentupa J, Saxén H. Decreased susceptibility of *Candida albicans* to azole antifungals: a complication of long-term treatment in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Oct;60(4):889-92. Epub 2007 Aug 17. PubMed PMID: 17704513.

112. Chai YA, Wang Y, Khoo AL, Chan FY, Chow C, Kumarasinghe G, Singh K, Tambyah PA. Predominance of *Candida tropicalis* bloodstream infections in a Singapore teaching hospital. *Med Mycol*. 2007 Aug;45(5):435-9. PubMed PMID: 17654270.

113. Jordà-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, León C; EPCAN Study Group. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses*. 2007 Jul;50(4):302-10. PubMed PMID: 17576324.

114. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2472-82. PubMed PMID: 17568028.

115. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G, Falagas ME. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Jun;26(6):377-84. PubMed PMID: 17525857.

116. Nucci M, Colombo AL. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 May;58(1):77-82. Epub 2007 Mar 26. PubMed PMID: 17368800.

117. Garey KW, Turpin RS, Bearden DT, Pai MP, Suda KJ. Economic analysis of inadequate fluconazole therapy in non-neutropenic patients with candidaemia: a multi-institutional study. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 May;29(5):557-62. Epub 2007 Mar 6. PubMed PMID: 17341444.

118. Yildirim M, Sahin I, Kucukbayrak A, Ozdemir D, Tefik Yavuz M, Oksuz S, Cakir S. Hand carriage of *Candida* species and risk factors in hospital personnel. *Mycoses*. 2007 May;50(3):189-92. PubMed PMID: 17472614.

119. Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-*albicans* candidemia in nonneutropenic patients. *Ann Pharmacother*. 2007 Apr;41(4):568-73. Epub 2007 Mar 20. PubMed PMID: 17374623.

120. Dimopoulos G, Velegraki A, Pefanis A, Karabinis A. Candiduria in critically ill patients: an early candidemia marker when coupled with multiple blood specimens PCR assays? *Hepatogastroenterology*. 2007 Mar;54(74):354-8. PubMed PMID: 17523273.

121. Pai MP, Turpin RS, Garey KW. Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia. *Antimicrob*



Agents Chemother. 2007 Jan;51(1):35-9. Epub 2006 Nov 13. PubMed PMID: 17101684; PubMed Central PMCID: PMC1797664.

122. Comert F, Kulah C, Aktas E, Eroglu O, Ozlu N. Identification of candida species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. Mycoses. 2007 Jan;50(1):52-7. PubMed PMID: 17302749.

123. Amrutkar PP, Rege MD, Chen H, LaRocco MT, Gentry LO, Garey KW. Comparison of risk factors for candidemia versus bacteremia in hospitalized patients. Infection. 2006 Dec;34(6):322-7. PubMed PMID: 17180586.

124. Pazos C, Moragues MD, Quindós G, Pontón J, del Palacio A. Diagnostic potential of (1,3)-beta-D-glucan and anti-Candida albicans germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. Rev Iberoam Micol. 2006 Dec;23(4):209-15. PubMed PMID: 17388644.

125. Gómez A, Álvarez C, León A, Enfermedades Infecciosas en UCI, Una aproximación basada en las evidencias. Editorial Distribuna, 2004. p 387-403.

126. Cortés JA, Reyes P, Gómez C, Buitrago G, Leal AL; GREBO Group. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. Rev Iberoam Micol. 2011 Apr-Jun;28(2):74-8. Epub 2011 Jan 15.

127. Rodríguez AZ, Gómez Cde B, Restrepo CA, Parra HH, Arteaga MA, Moreno AR, Marín AG. Rev [Susceptibility to fluconazole and voriconazole of Candida species isolated from intensive care units patients in Medellin, Colombia (2001-2007)]. Iberoam Micol. 2010 Sep 30;27(3):125-9. Epub 2010 May 5.

128. Orozco PA, Cortés JA, Parra CM. [Colonization by yeasts in newborns and healthcare personnel in a neonatal intensive care unit at a university hospital in Bogotá, Colombia]. Rev Iberoam Micol. 2009 Jun 30;26(2):108-11.

129. Torres D NA, Alvarez M CA, Rondón S MA. [Fluconazole susceptibility of invasive Candida sp isolates as determined by three

methods: Bogotá - Colombia]. *Rev Chilena Infectol.* 2009 Apr;26(2):135-43. Epub 2009 Jun 16.

130. DiazGranados CA, Martinez A, Deaza C, Valderrama S. An outbreak of *Candida* spp. bloodstream infection in a tertiary care center in Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis.* 2008 Oct;12(5):390-4.

131. Alvarez MI, Suárez BL, Caicedo LD. Isolation of *Candida dubliniensis* for the first time in Cali, Colombia, and its identification with phenotyping methods. *Mycopathologia.* 2009 Jan;167(1):19-24. Epub 2008 Jul 12.

132. Alvarez C, Cortes J, Arango A, Correa C, Leal A; Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá. Anti-microbial resistance in intensive care units in Bogotá, Colombia, 2001-2003. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2006 May;8 Suppl 1:86-101.

133. De Bedout, Ayabaca J, Vega R, Méndez M, Santiago AR, Pabón ML, Tabares A, Arango M, Restrepo A, Newell V. Evaluation of *Candida* species' susceptibility to fluconazole with the disk diffusion method. *Biomedica.* 2003 Mar;23(1):31-7.

## ANEXO 1.

### Instrumento de recolección de datos

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS				
HISTORIA CLINICA				
EDAD				
SEXO				
UCI MEDICA				
UCI QUIRURGICA				
UCI CORONARIA				
FECHA DE INGRESO				
FECHA DE EGRESO				
FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIA				
	SI	NO		
DIABETES MELLITUS				
TUMOR MALIGNO				
CIRUGIA ABDOMINAL				
ESTANCIA PROLONGADA				
CATETER VENOSO CENTRAL				
SONDA URINARIA				
NUTRICION PARENTERAL				
	SI	NO	# DE DIAS	
VENTILACION MECANICA				
HEMODILIASIS				
	SI	NO	CUAL	# DE DIAS
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO				
TRATAMIENTO ANTIMICOTICO				
USO DE HEMODERIVADOS				
	SI	NO	CUAL?	
RESISTENCIA A ANTIMICOTICOS				