

## **Prevalencia de candidemias en las Unidades de Cuidados Intensivos**

Isabel Vílchez Jesús, Francisco Javier Lozano Martínez, y  
Dulcenombre Morcillo Mendoza  
Servicio Andaluz de Salud (España)

Existen factores de riesgo para el desarrollo de candidemias en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y, comunes en la mayoría de los pacientes. Actualmente está considerada como la cuarta causa de infección nosocomial en estas unidades, siendo el origen de una importante morbilidad en el paciente crítico. El presente trabajo prospectivo, se presentan los resultados de un estudio sobre la epidemiología de las infecciones por candida, así como los factores de riesgo que influyen en su desarrollo. Como muestra se hizo el seguimiento de 75 pacientes en una UCI, de un hospital general de la comunidad andaluza, entre enero a julio del 2015. El criterio de exclusión fue la previsión de una corta estancia y menores métodos invasivos, por lo que todos eran polivalentes. Datos recogidos durante la atención directa según evolución clínica y hemocultivos cada 2-3 días o ante signos susceptibles de colonización. Los resultados mostraron una prevalencia del 21.3%, siendo la cepa *C. albicans* en el 66.7%. Entre los riesgos para su desarrollo se encontraron con un 96% los accesos venosos centrales y el 88% el tratamiento antibiótico. Conocer el comportamiento epidemiológico y los riesgos reducen la incidencia, junto con medidas higiénicas, la optimización de los cuidados, el diagnóstico precoz y el tratamiento antifúngico específico.

*Palabras clave:* Antifúngico, candidemia, factores de riesgo, morbilidad.

*Prevalence of candidemia in intensive care units.* There are many risk factors for the development of candidemia common to the majority of patients in intensive care units. Candida is currently considered to be the fourth most common source of nosocomial blood stream infections (BSI) in these units, causing significant morbidity and mortality in critical patients. This prospective work presents the results of a study on the epidemiology of Candida infection, as well as contributing risk factors. A simple random sample of 75 patients in the ICU of a general hospital in the Andalusian region were monitored from January to July 2015. Exclusion criteria were: short-term hospitalisation and minimally invasive procedures. Data was collected during direct patient care, monitoring patient evolution and blood culture collection every 2-3 days, or on signs of possible colonisation. The results showed a 21.3% prevalence of candidemia, with 66.7% due to *C. albicans* pathogen. Among risk factors for development were 96% nosocomial BSI and 88% antibiotic use. Epidemiological information and knowledge of risk factors can reduce the incidence, along with hygiene measures, optimisation of care, early diagnosis and specific antifungal treatment.

*Keywords:* Antifungal, candidemia, risk factor's, morbidity and mortality.

La candidemia es un tipo de infección nosocomial sistémica caracterizada por la presencia de levaduras en la sangre de la familia candida. Existen una serie de factores de riesgo para su desarrollo, comunes en la mayoría de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En la actualidad está considerada como la cuarta causa de infección en estas unidades, siendo el origen de una importante mortalidad y morbilidad en el paciente crítico.

Diversos son los microorganismos implicados en las infecciones intrahospitalarias, como bacterias, virus, hongos, parásitos entre otros, aunque es la colonización bacteriana la que presenta una mayor prevalencia a lo largo de los años. En este estudio nos surge la pregunta de si existe un cambio en la presentación de estas infecciones, a favor de las invasiones fúngicas, debido a que todos los esfuerzos han estado orientados a la lucha contra el primer grupo, bajando la guardia ante patógenos con menor representación en este escenario.

En la época actual, los avances técnicos y terapéuticos han permitido unos resultados exitosos ante un gran número de padecimientos de difícil tratamiento. Esto lleva implícito una mayor exposición a métodos con un abordaje más invasivos, que alteran la barrera mucosa y la utilización de tratamientos que modifican las defensas innatas del individuo, asociándose también a patologías graves y a una mayor estancia hospitalaria (Gómez et al., 2010).

El paciente crítico por su estado de gravedad, precisa mayores esfuerzos en su tratamiento, asumiendo riesgos que pueden derivar en otras complicaciones que interfieren en el pronóstico inicial. Es por ello que algunos autores contemplan en sus observaciones un incremento de candidemias en estos pacientes, por una mayor exposición (Ruíz et al., 2016). En esta misma línea en otros trabajos, hace más de una década, ya consideraban una mayor susceptibilidad en los pacientes ingresados en estas unidades (Galván y Mariscal, 2006).

Existen un gran número de especies de candida con capacidad de infectar al ser humano, encontrándose hasta 17 cepas distintas, identificando más del 90% atribuibles a candida albicans (Martos-Zambrano, Escribano, Bouza y Guinea, 2014), cifras que varían según los distintos autores (Matsumoto et al., 2014), con una mortalidad atribuida a estas infecciones entre el 20% y el 40%, aunque los datos podrían ser mayores debido a la posibilidad de que algunos pacientes infectados fallezcan antes de ser diagnosticados en vida (Pemán y Zaragoza, 2012).

También son las responsables de un gran impacto económico asociado, con aumento en la utilización de recursos por incremento de estancias hospitalarias y tratamientos farmacológicos (Grau-Cerrato y Ferrández, 2009; Tobar, Silva, Olivares, Gaete y Luppi, 2011).

Ciertos autores apuntan que el agente causal puede variar según la geografía, circunstancias de gravedad del paciente y las unidades de hospitalización de acogida,

destacando otras cepas de prevalencia como la candida *Cryptococcus*, *Pneumocystis* y *Aspergillus* (Bassetti, Merelli, Ansaldi, Florentiis, Sartos y Scarparo, 2015; Pemán y Salavert, 2012; Magobo, Corcoran, Seetharam y Govender, 2014).

Coincidiendo en estas mismas conclusiones otros investigadores observan cambios epidemiológicos, con un incremento de especies no albicans (Brissaud, Guichoux, Harambat, Tandonnet y Zaoutis, 2012; Riera et al., 2014).

Rodríguez et al., (2011) señalan en sus estudios la importancia de conocer la epidemiología de las candidemias, debido a que en la actualidad la mayor esperanza de vida nos lleva a la atención de un paciente con una edad más avanzada con diversas patologías crónicas, siendo estas variables junto con un tratamiento inadecuado un indicador de mal pronóstico. Esta consideración adquiere cada vez mayor interés por la comunidad científica, debido a que los tratamientos antimicóticos en uso habitual no están dando los resultados esperados en cuanto a mejora en el pronóstico (Netea, Joosten, Van Der Meer y Kullberg, 2015).

Otras investigaciones asocian el tratamiento empírico inapropiada derivado de un mal diagnóstico, la eleva mortalidad que presentan las candidemias (Rodríguez et al., 2011), junto con el abuso a la exposición antibiótica para su eliminación, crea falta de susceptibilidad y resistencias cruzadas con otras prescripciones (Colombo et al., 2006), aunque en esta línea para algunos autores existe controversia, no siendo tantos los casos de cepas resistentes, (Garnacho et al., 2010).

Entre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de este tipo de infecciones, los cuales algunos autores destacan un incremento en los últimos años (Marín, Aller y Martín, 2016), se encuentran el uso de antibióticos de amplio espectro, accesos venosos centrales, alimentación parenteral, hemodiálisis, sondas vesicales, ventilación mecánica, inmunosupresores, entre otras técnicas invasivas utilizadas con criterio de necesidad ante patología grave (Riera et al., 2014).

Además de los riesgos señalados, se encuentra la dificultad diagnóstica por presentar una clínica similar a las septicemias bacterianas (Pemán, 2008), lo que puede derivar en un tratamiento inadecuado con resultados no deseados.

La prevención con la utilización de antifúngicos antes de que aparezca la infección, parece no presentar una buena alternativa (Álvarez-Lerma et al., 2015), además puede dificultar el diagnóstico y alterar la flora antimicrobiana que protege de la colonización en desequilibrio de patógenos. Es por ello que las medidas con mayor evidencia científica pasan por la detección de pacientes de mayor riesgo, conocimiento de la epidemiología patógena, la actuación en el entorno y la buena práctica profesional (Pemán y Salavert, 2013).

Por último, destacar los pocos estudios que documentan la epidemiología y la incidencia de candidiasis en este grupo de pacientes, aunque existen evidencias de que la

prevalencia de candidemias es siete veces mayor en UCI que en otros escenarios, a la cual se le atribuye una alta mortalidad (Gill, 2015).

Este estudio encuentra su justificación por la necesidad de conocer la epidemiología de la invasión nosocomial por candida en el paciente crítico y detectar posibles cambios en su presentación. Este tipo de infecciones producen un gran impacto en la evolución diagnóstica del paciente y elevado incremento económico por el consumo de recursos.

Es por ello que la política de calidad como objetivo de la práctica clínica, cobra importancia para los sanitarios conocer la incidencia de las infecciones intrahospitalarias, y las medidas de prevención que son útiles para evitar su aparición.

Como objetivos generales nos planteamos determinar la epidemiología de las infecciones por candida aislada en hemocultivos en el paciente crítico, en una Unidad de Cuidados Intensivos e identificar los posibles factores de riesgo que influyeron en su desarrollo.

## MÉTODO

### *Participantes*

Para la obtención de los datos se escogió una muestra de 75 pacientes críticos de los cuales 41 eran hombres y 34 mujeres, con edades en un margen entre 32 y 80 años, en una UCI ubicada en un hospital general de la comunidad andaluza.

El criterio de exclusión fue pacientes con patología coronaria que ingresaban para la realización de cateterismo cardiaco, por previsión de una corta estancia que dificultaban el seguimiento y menor utilización de métodos invasivos, por lo que todos los pacientes pertenecían a la unidad de polivalentes, los que requerían un manejo más intensivo y complejo.

A lo largo del proyecto, según el interés del mismo, fueron saliendo del estudio los pacientes escogidos con previsión de una larga estancia, que tuvo una resolución evolutiva de forma precoz o pérdida de la vida, y entrando otros que sí cumplían el requisito de elección, estableciendo en un mínimo de 20 días para poder establecer el diagnóstico en la unidad.

### *Instrumentos*

Los datos fueron recogidos por el equipo investigador mediante el cuidado directo del paciente durante los distintos turnos, hasta el alta u otro desenlace, para su posterior análisis. Se monitorizaron los cuidados enfermeros, evolución y clínica del paciente, registrando variables susceptibles de invasión patógena, como temperatura, frecuencia cardíaca, tensión arterial, estado neurológico, vigilancia de puntos de inserción de catéteres, dolor y estado de la piel y mucosas, control analítico protocolizado en la unidad mediante hemocultivos y la recogida de escobillones en distintas zonas corporales.

*Diseño*

El tipo de estudio realizado fue descriptivo observacional, ya que los datos utilizados no están enfocados a una presunción causa efecto, ni existe un control directo de la intervención. En cuanto a la cronología se hizo de forma prospectiva con inicio anterior a los hechos estudiados, siendo recogidos a medida que iban sucediendo para identificar la incidencia en relación con el objetivo de estudio, durante un periodo comprendido entre los meses de enero a julio del 2015.

*Procedimiento*

Se realizaron una media de 8.5 controles analíticos hematológicos durante su estancia, repartidos entre protocolo en intervalos de 2 a 3 días o ante el aumento de la temperatura y signos susceptibles de invasión patógena. Las muestras fueron analizadas en el laboratorio de microbiología y se consideró colonización por candida ante dos resultados de laboratorio positivos en muestra sanguínea.

Se siguieron los criterios éticos y se mantuvo la confidencialidad de la información seleccionada, así como la intimidad de los participantes en el estudio. Los datos y diagnósticos fueron validados por los especialistas.

**RESULTADOS**

De la UCI seleccionada se incluyeron un total de 75 pacientes que no presentaban signos de infección en el momento del ingreso, comprobado mediante análisis microbiológico.

Del total de la muestra con seguimiento, el 54.7% eran hombres y el 45.3% mujeres, el grupo de edad con mayor porcentaje estuvo entre los 51 y 60 años, seguido por los comprendidos entre 61 y 70 años y el grupo minoritario lo formaban los pacientes de menor edad con un 12% (Tabla 1).

*Tabla 1.* Frecuencia de edad población de estudio

Edad	Frecuencia	Porcentaje
32-40	9	12%
41-50	15	20%
51-60	21	28%
61-70	18	24%
71-80	12	16%
Total	75	100%

El motivo diagnóstico de ingreso en la unidad, en cuanto a características clínicas, se asemejaban en la gravedad de la enfermedad, con una mayor representación la patología cerebro vascular en un 26.7%, seguido por patología respiratoria con un 21.3%,

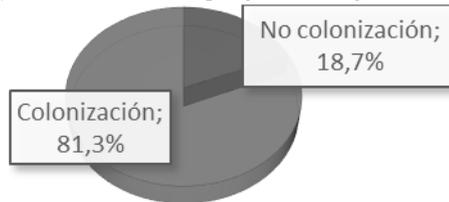
y politraumatizados en un 16%, las neoplasias presentaron la muestra con menor porcentaje con un 6.7% (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución diagnóstica de la muestra

Patología	Frecuencia	Porcentaje
Cerebro vascular	20	26,7%
Respiratorias	16	21,3%
Politraumatizado	12	16%
Cirugía abdominal	9	12%
Hidroelectrolítica	7	9,3%
Hematológica	6	8%
Neoplasia	5	6,7%
Total	75	100%

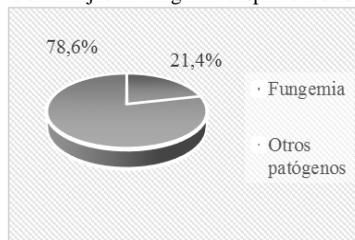
El 18.7% (14) de los hemocultivos realizados a la población de estudio, dieron positivo al crecimiento de distintos tipos de patógenos, comprobados con una segunda extracción de muestra sanguínea en días sucesivos, y el 81.3% (61) tras pruebas analíticas de laboratorio microbiológico no presentó indicios de invasión durante su evolución (Gráfica 1).

Gráfica 1. Colonización de patógenos en sangre



De los casos positivos de colonización en sangre en el 21.4% (3 casos) se aislaron distintas cepas de candida, y el 78.6% (11 casos) otros grupos patógenos como el *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae* (Gráfica 2).

Gráfica 2. Porcentajes de fungemia respecto a otros patógenos



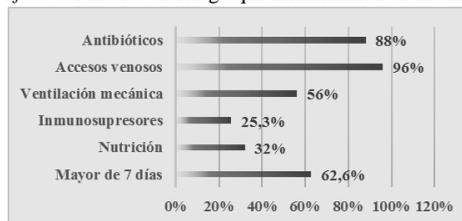
En el 66.7% de las pruebas positivas a candidas en hemocultivos se aislaron cepas de *C. albicans* y el 33.3% cepas de *C. parapsilosis*, no encontrando otros tipos de candidas que comúnmente invaden el torrente sanguíneo (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución cepas de candidas

Cepas aisladas	Frecuencia	Porcentaje
<i>C. albicans</i>	2	66,7%
<i>C. parapsilosis</i>	1	33,3%
<i>C. glabrata</i>	0	0%
<i>C. tropicalis</i>	0	0%
Otras	0	0%
Total	3	100%

Entre los factores de riesgo presentes que influenciaron la infección nosocomial, se identificaron estancias mayores de 7 días en un 62.6% (47) de los pacientes, con una media de 35 días; el 32% (24) estuvieron recibiendo nutrición parenteral por la incapacidad de utilizar la vía digestiva; el 25.3% (19) en el tratamiento terapéutico se incluían inmunosupresores; el 56% (42) precisaron ventilación mecánica con intubación orotraqueal o a través de traqueostomía una media de 20 días; el acceso venoso central fue utilizado en el 96% (72) de los pacientes, por necesidad de aportar múltiple terapia irritante y en algunos drogas vasoactivas para el mantenimiento de constantes y el tratamiento con antibiótico por vía parenteral fue recibido por el 88% (66) de los pacientes (Gráfica 4).

Gráfica 4. Factores de riesgo que influenciaron su desarrollo



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Del total de la muestra estudiada el grupo de edad con mayor porcentaje estuvo representado entre el margen de 51 y 70 años, y el diagnóstico médico predominaba el accidente cerebro vascular y los problemas respiratorios. Al igual que en nuestra muestra en los estudios de Ruiz et al., (2016), la afectación cardiovascular fue la que estuvo más comprometida con un 34.5%, seguido de la pulmonar en un 25.3%. Estos datos son concluyentes en cuanto a los motivos clínicos más comunes de ingreso en UCI.

El 18.7% de los hemocultivos realizados dieron positivo a la invasión de distintos patógenos en sangre, de estos el 21.4% se aislaron distintas cepas de *candida*. En esta misma línea en otros trabajos encontraron datos algo mayores, en un estudio realizado en una muestra de 1.034 pacientes en UCI, detectaron infección por hongos en 85 pacientes y 19 de los casos fueron aislados en hemocultivos, lo que supone una prevalencia del 22.35% (Gill, 2015).

En cuanto a la cepa aislada con mayor porcentaje estuvo representada por la *C. albicans* en un 66.7% de los casos y en un 33.3% de *C. parapsilosis*, no se encontraron cepas de otro grupo. Resultados distintos fueron obtenidos en otras literaturas consultadas, con una mayor variedad de cepas que en nuestro estudio, pero aun así la *C. albicans* fue la más prevalente con un 52% de los casos, con un mismo porcentaje del 17% la *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y con un 6% lo presentaba la *C. glabrata* (Ruiz et al., 2016). Esto resultados pueden estar influenciados por un mayor número de participantes y hemocultivos positivos a candidas, por lo que el reparto resulta más equitativo.

Otras bibliografías apuntan datos menores, con un 41% para la *C. albicans* y el 20% para la *C. parapsilosis* (Riera et al., 2014). Aún menor porcentaje constatan otros autores para la *C. albicans* con respecto a otras cepas con un 14,12% (Gill, 2015). Esto puede explicarse con la apreciación que hacen algunos investigadores en sus trabajos, en los que apuntan diferencias geográficas de la especie *candida* (Pemán y Salavert, 2012).

Existe poca controversia entre las distintas observaciones, tras revisión de la bibliografía y al igual que nuestros análisis, en cuanto al predominio de *C. albicans* (Álvarez et al., 2015; Galván y Mariscal, 2006; Pemán, 2008; Pemán y Zaragoza, 2012; Riera, 2014; Ruiz et al., 2016), aunque otras opiniones destacan el progreso de candidas no *albicans* por resistencias al tratamiento antifúngico hasta ahora de elección como el Fluconazol (Rodríguez et al, 2011).

En cuanto a los factores de riesgo extrínseco al paciente con influencia en el desarrollo de infección nosocomial, no se pudo identificar una causa única ya que todos los pacientes presentaban más de un elemento de riesgo de los estudiados, aun así teniendo en cuenta las variables, fueron los accesos venosos centrales el factor que más se repetía con un 96%, coincidiendo con otros estudios como vía de contaminación más común (Martos, Escribano, Bouza y Guinea, 2014), y el tratamiento antibiótico con el 88%, seguido a distancia por las estancias prolongadas con el 62.6%. Estos resultados también están en concordancia con otras aportaciones (Riera et al., 2014), en las que destacan que la asociación de catéteres venoso y las candidemias están claramente relacionados.

En esta misma línea otros autores también recogen de la literatura médica como principal factor de riesgo los catéteres venosos (Gill, 2015; Tobar, Olivares, Gaete y Luppi, 2011). Ante esta fuente de infección, existe controversia de la retirada precoz de

dichos accesos, aunque algunos estudios apoyan la medida como eficaz para la prevención, (Bassetti, Merelli, Ansaldi, Florentiis y Sartos, 2015).

Investigaciones realizadas destacan las estancias prolongadas como uno de los factores más significativos por una mayor exposición, junto con el tratamiento antibiótico que aumenta la vulnerabilidad, identificando en sus referencias al 64% de los casos con exposición antibiótica (Ruiz et al., 2016).

Se observa en las distintas bibliografías la obtención de datos variados, en cuanto a incidencia y cepas de colonización, aunque sí parece estar claro el aumento en la incidencia de candidemias en las últimas décadas, (Gómez et al., 2010; Marín, Aller y Martín, 2016). Estas conclusiones ponen en evidencia el desconocimiento epidemiológico y preventivo y, posiblemente la mala praxis, centrado el tratamiento en colonizaciones más prevalentes a lo largo de la historia sanitaria, desestimando a otras especies actualmente en auge.

En la línea de abordaje terapéutico, la mayoría de los trabajos resaltan el incremento de candidemias a un exceso de exposición a los antifúngicos (Colombo et al., 2006; Marín, Aller y Martín, 2016), aunque otras investigaciones valoran la previa exposición como un factor independiente de riesgo para especies resistentes, (Garnacho et al., 2010). No existe un consenso entre la comunidad científica ante el desarrollo de resistencias de las distintas cepas al tratamiento antifúngico, (Matsumoto et al., 2014).

Se han obtenido resultados positivos ante la instauración del tratamiento antifúngico de forma precoz, antes de las 48 h del diagnóstico en hemocultivos, y más negativos después de las 48 h, (Bassetti et al., 2015). Otros datos apuntan la no reducción de la mortalidad por esta infección nosocomial con el tratamiento antifúngicos utilizado en las últimas décadas (Grau-Cerrato y Ferrández, 2009), abriendo otro escenario de investigación en el enfoque del tratamiento.

Netea, Joosten, Van Der Meer, y Van De Veerdonk (2015), destacan la importancia de los estudios futuros que aporten conocimientos sobre las mutaciones genéticas responsables de formas graves de infección por candidas, de la variabilidad genética del ser humano que le hace susceptible a la enfermedad diseminada y por último la respuesta inmunológica que desencadena la protección del huésped.

A pesar de los datos poco alentadores, algunos investigadores opinan que la incidencia de candidemias sigue siendo baja en comparación con otras infecciones nosocomiales como la neumonía o la bacteriemia (Martos, Escribano, Bouza y Guinea, 2014), aun así invitan a la reflexión del incremento detectado.

En la actualidad en algunas unidades se está llevando a cabo un innovador protocolo en el tratamiento con ciertos antibióticos, siendo administrados a dosis en perfusión casi continua para mantener las concentraciones plasmáticas estables, en equilibrio entre absorción y eliminación, con el objetivo de proteger de colonizaciones

durante el periodo de mayor riesgo del proceso crítico, con una menor agresividad inmunitaria para el paciente. Esta nueva forma de abordaje terapéutico, cabe esperar cambios epidemiológicos de presentación de los distintos patógenos implicados, así como su repercusión ante las candidas, resultados que se evidenciarán tras un periodo prudencial de instauración.

Por último destacamos en nuestras observaciones y tras revisar las distintas literaturas, la implicación en distinta medida, de los factores de riesgo estudiados en la invasión por candida, sin menospreciar la existencia de otros que también podrían tener peso en su desarrollo, como podría ser el entorno físico en estas unidades, dejando una puerta abierta para futuros estudios.

La prevalencia de candidemias en UCI es elevada, observando en nuestro estudio 3 casos por cada 14 invasiones positivas a patógenos. Ante la pregunta de estudio se observa un aumento en la incidencia; comparando nuestros datos con los obtenidos por Pemán (2008), en España las candidemias presentaban entre el 5-10% de los hemocultivos positivos, resultados más preocupantes en la sanidad actual.

Este incremento detectado puede estar relacionado con la existencia de un gran cambio en la población atendida, con el aumento de la esperanza de vida y en el tratamiento de patologías graves, que años atrás en el mismo escenario no se contaban con los avances científicos para restablecer la salud, lo que implica adversidades inesperadas por exposiciones invasivas.

Dentro de los factores extrínsecos al paciente, son los accesos venosos centrales y el uso de antibióticos, los determinantes más coincidentes ante la colonización por candidas, lo que invita a la reflexión sobre su prescripción y manipulación, así como el uso indiscriminado de estas sustancias terapéuticas como prevención sistemática.

El objetivo de las decisiones ante una práctica o tratamiento están dirigidas a lograr unos resultados específicos de salud, sin tener en cuenta el beneficio o compromiso que pueden producir, valorar todas las opciones y ser capaz de ver más allá de unos primeros resultados, pueden reducir complicaciones futuras.

La seguridad del paciente en el ámbito hospitalario es una prioridad y un elemento de calidad para la organización y los profesionales, por lo que la protección pasa por identificar la vulnerabilidad intrínseca del enfermo a la exposición y los factores de riesgo extrínsecos, con la finalidad de disminuirlos o suspenderlos lo antes posible.

Para reducir la incidencia es importante hacer una valoración individualizada al ingreso y siempre que existan modificaciones en la evolución, así como conocer el comportamiento epidemiológico de los distintos microorganismos patógenos, junto con las medidas higiénicas necesarias, la optimización de los cuidados, el diagnóstico precoz y el tratamiento antifúngico específico.

## REFERENCIAS

- Álvarez-Lerma, F., Grau, S., López, C., Jiménez, J.D., Trasmonte, M.V., Nieto, M., ... y Herrero, E. (2015). Micafungina en pacientes críticos ingresados en unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva*, 39(8), 467-476.
- Bassetti, M., Merelli, M., Ansaldi, F., Florentiis, D., Sartos, A., Scarparo, C., ... y Righi, E. (2015). Clinical and Therapeutic Aspects of Candidemia: A Five Year Single Centre Study. *PLoS One*, 10(5), 1-12.
- Brissaud, O., Guichoux, J., Harambat, J., Tandonnet, O., y Zaoutis, T. (2012). Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Annals of Intensive Care*, 2(1), 1-8.
- Colombo, A.L., Nucci, M., Park, B.J., Nouér, S.A., Arthington, B., da Malta, D.A., ... y Morgan, J. (2006). Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(8), 2816-2823.
- Galván, B., y Mariscal, F. (2006). Epidemiología de la candidemia en UCI. *Revista iberoamericana de micología*, 23(1), 12-15.
- Garnacho, J., Díaz, A., García, E., Ruíz, M., Hernández, C., Aznar, J., ... y Ortiz, C. (2010). Risk Factors for Fluconazol-Resistant Candidemia. *American Society for Microbiology*, 54(8), 3149-3154.
- Gill, G. (2015). Infecciones fúngicas en un Servicio de Terapia Intensiva de Adultos de un hospital especializado Fungal infections in Intensive Care Service of a specialized hospital Adults. *Rev Nac (Itaugua)*, 7(2), 7-14.
- Gómez, J., García, E., Espinosa, C., Ruiz, J., Canteras, M., Hernández, A., ... y Valdés, M. (2010). Candidemias y Candidiasis invasivas nosocomiales. *Medicina clínica*, 134(1), 1-5.
- Grau-Cerrato, S. y Ferrández, O. (2009). Farmacoeconomía del tratamiento de las candidiasis invasoras. *Revista Iberoamericana de Micología*, 29(1), 90-93.
- Magobo, R.E., Corcoran, C., Seetharam, S., y Govender, N.P. (2014). Candida auris—Associated Candidemia, South Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 20(7), 1250-1251.
- Marín, E.M., Aller, A.I., y Martín, E. (2016). Epidemiología, factores de riesgo y sensibilidad in vitro en Candidemias por especies diferentes de *Candida Albicans*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 33(4), 248-252.
- Martos-Zambrano, M.J., Escribano, P., Bouza, E., y Guinea, J. (2014). Aplicación de las técnicas de tipificación molecular al estudio de brotes hospitalarios de candidemia. *Revista Iberoamericana de Micología*, 31(2), 97-103.
- Matsumoto, E., Boyken, L., Tendolkar, S., McDanel, J., Castanheira, M., Pfaller, M., y Diekema, D. (2014). Candidemia surveillance in Iowa: emergence of echinocandin resistance. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 79(2), 205-208.
- Netea-Mihai, G; Joosten, A.B., Van Der Meer, J.W.M., Kullberg, B.J., y Van De Veerdonk, F.L. (2015). Immune defence against Candida fungal infections. *Nature Reviews. Immunology*, 15(10), 630-642.
- Pemán, J. (2008). Aspectos epidemiológicos de las micosis en el paciente crítico. *Revista Española de Quimioterapia*, 21(1), 7-8.
- Pemán, J., y Salavert, M. (2012). Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(2), 90-98.
- Pemán, J., y Salavert, M. (2013). Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(5), 328-341.

- Pemán, J., y Zaragoza, R. (2012). Hacia el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora en el paciente crítico. *Revista Iberoamericana de Micología*, 29(2), 71-75.
- Riera, F., Medeot, M., Sartori, L., Bergallo, C., Minoli, J., Vilchez, V., ... y Bartoli, C. (2014). Epidemiología de candidemia en Córdoba. Estudio de vigilancia de cinco instituciones. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 71(2), 89-93.
- Rodríguez, M.J., de Pipaon, M., Márquez, M., Martín, P., Castón, J.J., Guerrero, F.M., ... y Martín, E. (2011). Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(5), 328-333.
- Ruiz, O., Osorio, J., Valderrama, S., Álvarez, D., Díaz, E., Calderón, J., ... y Franco, A. (2016). Factores de riesgo asociados a candidemia en pacientes críticos no neutropénicos en Colombia. *Medicina Intensiva*, 40(3), 139-144.
- Tobar, E., Silva, F., Olivares, R., Gaete, P. y Luppi, N. (2011). Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. *Revista chilena de infectología*, 28(1), 41-49.

Recibido: 2 de abril de 2017

Recepción Modificaciones: 20 de junio de 2017

Aceptado: 7 de julio de 2017