

Epidemiología de la candidemia en el Hospital México

(Candidemia and it's Epidemiology at Hospital México)

Juan Manuel Villalobos-Vindas¹, José Antonio Castro-Cordero², Álvaro Avilés-Montoya³, María Claudia Peláez-Gil⁴,
Teresita Somogyi-Pérez⁵ y Lilliana Sandoval-Carpio⁶

Resumen

Justificación y objetivos: las infecciones invasivas por *Candida* son frecuentes y de alta mortalidad en la práctica clínica. Existe poca información publicada al respecto en el país. Estudio retrospectivo y observacional que pretende aportar conocimiento novedoso sobre la epidemiología local de la candidemia.

Métodos: se incluyó 136 pacientes mayores de 17 años en su primer episodio de candidemia, internados en el Hospital México, entre 2007 y 2010. Se realizó un análisis descriptivo y temporal, se evaluaron los factores asociados con *C. parapsilosis* y con la sobrevivida a 30 días.

Resultados: se detectó en promedio 34 episodios por año (rango 27 a 51), la incidencia acumulada fue de 1,1 casos/1000 admisiones. Las especies de *Candida* no *albicans* constituyeron el 62% de las levaduras aisladas. Exceptuando 2009, *C. parapsilosis* fue la especie predominante en 3 de 4 años estudiados (41%), seguida por *C. albicans* (38%). Se demostró una fuerte asociación entre la candidemia por *C. parapsilosis*, la presencia de catéter venoso central (OR=19,6, IC95%: 2,6 a 403,8, $p<0,001$) y el uso de nutrición parenteral ($p=0,014$). La mortalidad a 30 días fue del 46%. *C. albicans* mostró la mortalidad más alta y *C. parapsilosis*, la más baja. Los pacientes que no recibieron tratamiento antifúngico presentaron una probabilidad significativamente mayor de morir.

Conclusiones: la elevada incidencia de candidemia por *C. parapsilosis* está directamente relacionada con los catéteres venosos centrales y el uso de nutrición parenteral; su marcada reducción en la frecuencia durante 2009, merece ser investigada para dilucidar los factores que provocaron este cambio.

Descriptores: *Candida parapsilosis*, candidemia, fungemia, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Abstract

Background: Invasive *Candida* infections are frequent and exhibit high mortality in clinical practice. There are few published data in our country. This retrospective observational study intends to provide new knowledge about the local epidemiology of candidemia.

Methods: 136 patients older than 17 years were included when they had their first episode of candidemia during hospitalization at the Hospital Mexico, in the time period between 2007 and 2010. Descriptive and temporal analysis was performed and the risk factors associated with *C. parapsilosis* and survival were evaluated.

Results: An average of 34 episodes of candidemia were recorded per year (range 27-51) and the cumulative incidence was 1.1 cases/1,000 admissions. The non-albicans *Candida* species accounted

Trabajo realizado en los servicios de Infectología y Bacteriología del Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

Afiliación de los autores:
^{1,3,4}Servicio de Infectología, Hospital México, CCSS. ²Dirección Farmacoepidemiología, CCSS.
^{5,6}División de Bacteriología, Laboratorio Clínico, Hospital México, CCSS

✉juanvillaloboscr@gmail.com

for 62% of the isolated yeasts, *C. parapsilosis* (41%) was the predominant yeast isolated in 3 out of the 4 years analyzed, except for 2009, followed by *C. albicans* (38%). Strong association between *C. parapsilosis* bloodstream infection, the presence of a central venous catheter (2.6 to 403.8, $p < 0.001$ OR = 19.6, 95% CI) and use of parenteral nutrition ($p = 0.014$) was established. The 30-day mortality was 46%, with *C. albicans* displaying the highest and *C. parapsilosis* the lowest. Patients who did not receive antifungal treatment had significantly higher mortality.

Conclusions: the unusually high incidence of candidemia due to *C. parapsilosis* is directly related to the use of central venous catheters and parenteral nutrition; the marked reduction observed in 2009 needs further investigation to find out the causes of this change.

Keywords: *Candida parapsilosis*, candidemia, fungemia, sepsis, systemic inflammatory response syndrome.

Fecha recibido: 23 de abril 2015

Fecha aprobado: 05 de noviembre 2015

Las infecciones invasivas por las levaduras del género *Candida* se han convertido en una causa muy importante de infección nosocomial, en particular en las Unidades de Cuidado Intensivo.¹⁻³ En conjunto, las especies de *Candida* representan casi el 80% de todos los hongos patógenos causantes de infecciones nosocomiales. La candidemia es la forma más común de enfermedad invasiva por esta especie, representando cerca del 15% al 20% de todas las infecciones sanguíneas en los hospitales de los países desarrollados.⁴⁻⁷

En las últimas dos décadas han ocurrido cambios significativos en la epidemiología de la candidemia, sobre todo relacionados con la frecuencia de las especies involucradas. Se ha observado un descenso de la incidencia de *Candida albicans* desde un 90% en los años 70, hasta un 50% o menos en la actualidad, en favor del aumento de otras especies de *Candida* no *albicans*, tales como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*.⁷ La incidencia de candidemia por *C. parapsilosis* ha crecido progresivamente y estudios recientes la ubican como la tercera causa más frecuente de candidemia en el mundo.⁸ Además, esta infección conduce a una alta mortalidad atribuible, estancia hospitalaria prolongada y aumento en los costos de atención.⁹

A pesar de la relevancia creciente de esta patología, existen solo dos publicaciones nacionales al respecto, ambas procedentes del Hospital San Juan de Dios. La primera analizó el periodo de 1996 a 1998 y mostró que *C. albicans* era la especie más frecuente,¹⁰ pero en la segunda, realizada 5 años después, *C. parapsilosis*¹¹ ocupó el primer lugar.

El propósito de este estudio fue caracterizar la epidemiología de la candidemia en el Hospital México, otro centro de la seguridad social costarricense, con el objetivo de ampliar el conocimiento existente sobre el comportamiento y la dinámica de dicha infección en el país.

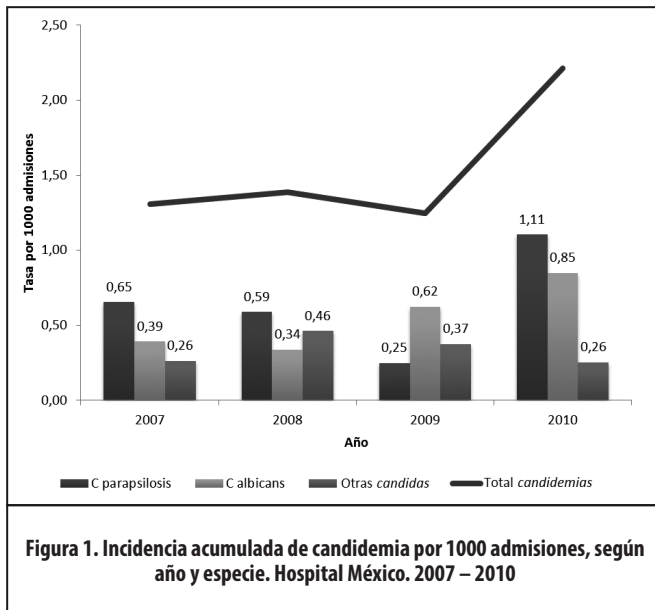
Métodos

Este es un estudio retrospectivo y observacional, realizado en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro

Social, en San José, Costa Rica. Se incluyó todo paciente mayor de 17 años que durante el periodo comprendido entre enero 2007 y diciembre 2010, tuviera, en al menos un hemocultivo, *Candida spp.*; únicamente se analizó el primer episodio de candidemia detectado por paciente. La investigación se inició obteniendo el listado de todos los hemocultivos reportados como positivos por cualquier especie de *Candida* durante este periodo, de la base de datos del programa Observa®, del equipo de identificación bacteriana VITEK®2 (bioMérieux), de la División de Bacteriología del Laboratorio Clínico.

A partir de esta información se revisaron los expedientes clínicos y se estudiaron las siguientes variables: sexo, edad, fecha de admisión al hospital, área de hospitalización, uso de catéter venoso central (CVC), días-catéter hasta el momento del hemocultivo, nutrición parenteral, ventilación mecánica asistida al momento del diagnóstico de la candidemia, tratamiento antifúngico, y mortalidad en los primeros 30 días de la candidemia. Se determinó el índice de comorbilidad de Charlson^{12,13} (ICC), ajustado por edad para cada paciente. Se excluyó del estudio los casos donde no se pudo obtener la totalidad de las variables clínicas estudiadas, o no se localizó el expediente clínico.

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación de los promedios se efectuó por el análisis de variancia, o con la prueba de Kruskal – Wallis, cuando no era válido aplicar el primero. Las variables cualitativas se describieron por medio de distribuciones de frecuencia; además, se calcularon los intervalos de confianza al 95% para las frecuencias relativas, y se compararon las proporciones utilizando pruebas de hipótesis (prueba de *t-Student*) por aproximación normal. Se estableció un nivel de significancia de 0,05. La incidencia acumulada por año se calculó por cada 1000 egresos y se graficó su comportamiento en el tiempo. Se analizó los posibles factores asociados a la presencia de *C. parapsilosis* en relación con las otras especies de *Candida*, utilizando para estos el cálculo de *odds ratio* (OR), con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Además, se realizó un análisis de Kaplan-Meier y se aplicó una regresión de Cox para evaluar la sobrevida a 30



días de los pacientes con *C. parapsilosis*, en comparación con otras especies de *Candida* y las demás variables estudiadas.

Para el análisis estadístico se utilizaron los siguientes programas de cómputo: Microsoft Office Excel versión 2010 y SPSS versión 18.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Local de Bioética del Hospital México.

Resultados

Se identificó 145 casos de candidemia, de los cuales se analizó 136 episodios distintos de candidemia y se excluyó 9 en los que no fue posible obtener la totalidad de las variables estudiadas.

Candida spp. ocupó el sexto lugar entre los microorganismos más frecuentemente recuperados de sangre en este periodo, correspondiendo a un 5% de todos los gérmenes aislados de hemocultivos. Todos los episodios de candidemia fueron nosocomiales.

Se obtuvo un promedio de 34 episodios distintos de candidemia por año (rango 27 a 51) y una incidencia acumulada de candidemia para el periodo, de 1,1 casos por cada 1000 pacientes egresados; la incidencia acumulada por año fue 0,9, 1,0, 0,9 y 1,7, respectivamente (figura 1). El aumento en la incidencia de 2010 con respecto a los años anteriores, resultó estadísticamente significativa ($p=0,01$).

Las especies de *Candida* no *albicans* constituyeron el 62% de las levaduras aisladas en los episodios de candidemia estudiados. *C. parapsilosis* fue la especie más frecuentemente aislada (41%), seguida por *C. albicans* (38%), *C. tropicalis* (12%), *C. glabrata* (6%); las demás especies representaron el 3% (cuadro 1).

El análisis individualizado de la información recopilada por año (Figura 1) reveló que *C. parapsilosis* fue la especie más frecuente en 3 de los 4 años estudiados (44% en 2007, 40% en 2008, 51% en 2010). En 2009 esto se invirtió, *C. albicans* aumentó su frecuencia hasta el 50%, y *C. parapsilosis* se redujo a un 21%. La diferencia observada entre 2009 y 2010 en los casos de *C. parapsilosis* fue estadísticamente significativa ($p=0,023$).

La distribución por mes de las candidemias mostró una disminución de los casos de *C. parapsilosis* en todo 2009, con un repunte a partir de enero de 2010; por el contrario, las otras especies tuvieron un comportamiento estable durante los 4 años (figura 1).

El 42% de los individuos tenía 60 años o más, con una mediana de edad de 55 años (rango de 16 - 87 años); no existió diferencia estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y la especie de *Candida* (cuadro 1).

La mitad de los pacientes (51%) estuvo hospitalizada en las diferentes especialidades quirúrgicas; las especialidades médicas aportaron el 38% de los casos y cuidados intensivos un 8%, presentando este último, una tasa de candidemia de 5,4 casos por cada 1000 pacientes egresados; el 3% restante de los pacientes fue detectado en los departamentos de urgencias y ginecoobstetricia.

Al evaluar la comorbilidad asociada de los pacientes, se determinó que el 46% de ellos poseía un ICC de 3 o más puntos (sobrevida estimada a 10 años, del 77% o menos). El 75% de los pacientes con *C. glabrata* tuvo un ICC mayor o igual que 3, mientras que en los pacientes con *C. parapsilosis* este porcentaje fue el 36% (cuadro 1). Los pacientes presentaron una variedad muy diversa de condiciones patológicas, pero las más frecuentes fueron: cáncer (32%), fístula intestinal postquirúrgica (29%), diabetes *mellitus* (21%) y trauma múltiple (16%). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas condiciones y la especie de *Candida* aislada en sangre.

La mediana de días de hospitalización hasta el momento de la candidemia fue de 21,5 días, sin que se apreciara una diferencia estadísticamente significativa entre las especies de *Candida* (Cuadro 1). Al analizar esta variable según el servicio de hospitalización, la mediana de estancia en las especialidades quirúrgicas fue mayor (25 días) que en las médicas (15,5 días) o en cuidados intensivos (10 días), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p<0,001$).

El 84% de los pacientes tenía un CVC al momento de la candidemia; en los individuos con *C. parapsilosis* esto ocurrió en el 98%, mientras que en los pacientes con *C. albicans* este porcentaje fue del 73%. Se observó una fuerte asociación entre la presencia de CVC y candidemia por *C. parapsilosis*, en comparación con las otras especies de *Candida* (OR=19,6, IC95%: 2,6 a 403,8, $p<0,001$) (Cuadro 2). Al estudiar el número de días entre la colocación del CVC y el diagnóstico de la candidemia, no se encontró una diferencia significativa entre las especies de *Candida* (cuadro 1).

Cuadro 1. Características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con candidemia. Hospital México. 2007 - 2010

Variable	Valor por especie					
	Total General (n=136)	C albicans (n=51)	C glabrata (n=8)	C parapsilosis (n=56)	C tropicalis (n=16)	Otras cándidas (n=5)
Mediana de edad (rango)	55 (16 - 87)	62 (17 - 87)	64,5 (26 - 83)	50,5 (16 - 81)	49,5 (21 - 78)	48 (37 - 79)
Mayores de 60 años (%)	57 (42)	26 (51)	6 (75)	19 (34)	4 (25)	2 (40)
Género masculino (%)	69 (51)	24 (47)	4 (50)	30 (54)	10 (63)	1 (20)
Mediana de días (rango) en el hospital hasta la candidemia	21,5 (0 - 220)	24 (0 - 86)	17 (1 - 72)	18,5 (1 - 220)	22,5 (3 - 60)	22 (13 - 67)
Nº de pacientes con:						
Índice de Comorbilidad de Charlson ≥ 3 (%)	63 (46)	27 (53)	6 (75)	20 (36)	7 (44)	3 (60)
Catéter venoso central (CVC) (%)	114 (84)	37 (73)	5 (63)	55 (98)	12 (75)	5 (100)
Mediana de días (rango) con CVC hasta la candidemia	10 (1 - 100)	11 (2 - 24)	9 (5 - 20)	10 (1 - 100)	9 (4 - 32)	13 (4 - 20)
Nutrición parenteral (%)	63 (46)	19 (51)	3 (38)	33 (59)	5 (31)	3 (60)
Ventilación mecánica asistida (%)	55 (40)	20 (39)	4 (50)	27 (48)	2 (13)	2 (40)
Candida en otro sitio (%)	30 (22)	13 (25)	5 (63)	9 (16)	3 (18)	0 (0)
Nº de pacientes con*:						
Profilaxis o tratamiento anticipado (%)	38 (28)	12 (50)	2 (25)	22 (40)	1 (6)	1 (20)
Sin tratamiento (%)	27 (20)	10 (20)	3 (38)	10 (18)	3 (19)	1 (20)
En tratamiento con:						
Anfotericina b (%)	70 (52)	29 (58)	3 (38)	25 (45)	9 (56)	4 (80)
Caspofungina (%)	9 (7)	1 (2)	1 (13)	5 (9)	2 (13)	0 (0)
Fluconazol (%)	28 (21)	10 (20)	1 (13)	15 (27)	2 (13)	0 (0)
Mortalidad a 30 días (%)	63 (46)	32 (63)	3 (38)	18 (32)	7 (44)	3 (60)

*En el caso de los tratamiento, no fue posible encontrar los datos de tratamiento de dos pacientes, uno con *C. albicans* y otro con *C. parapsilosis*, por lo que el número de pacientes no es 136 sino 134.

El 46% de los pacientes estaba recibiendo nutrición parenteral al momento de la candidemia (cuadro 2) y se detectó una mayor probabilidad de que la especie asociada fuera *C. parapsilosis* (OR=2,4, IC95% 1,1 a 5,1, $p=0,014$).

En relación con el tratamiento de la candidemia, el 20% de los pacientes no recibió tratamiento antifúngico, el 28% tenía profilaxis o se le inició el tratamiento ante la sospecha clínica sin tener el resultado del hemocultivo (cuadro 1), y el restante 52% recibió tratamiento una vez que se obtuvo el reporte del hemocultivo. El medicamento más utilizado fue la anfotericina b, seguido por fluconazol y caspofungina; no existió diferencia

en la escogencia por especie (Cuadro 1) o por comorbilidad asociada (ICC). Quienes no recibieron tratamiento antifúngico tuvieron un riesgo significativamente mayor de fallecer a los 3, 7, 30 días, cuando se compararon con los pacientes que sí recibieron antifúngicos (HR=34,7, $p<0,001$; HR=17,7, $p<0,001$; HR=3,1, $p<0,026$, respectivamente). De los 18 pacientes que no recibieron tratamiento y fallecieron, 13 lo hicieron antes o el mismo día del reporte del hemocultivo con *Candida*.

La mortalidad a 30 días fue de 0,52 por cada 1000 egresos, lo que equivale al 46% de los pacientes. La especie de *Candida*

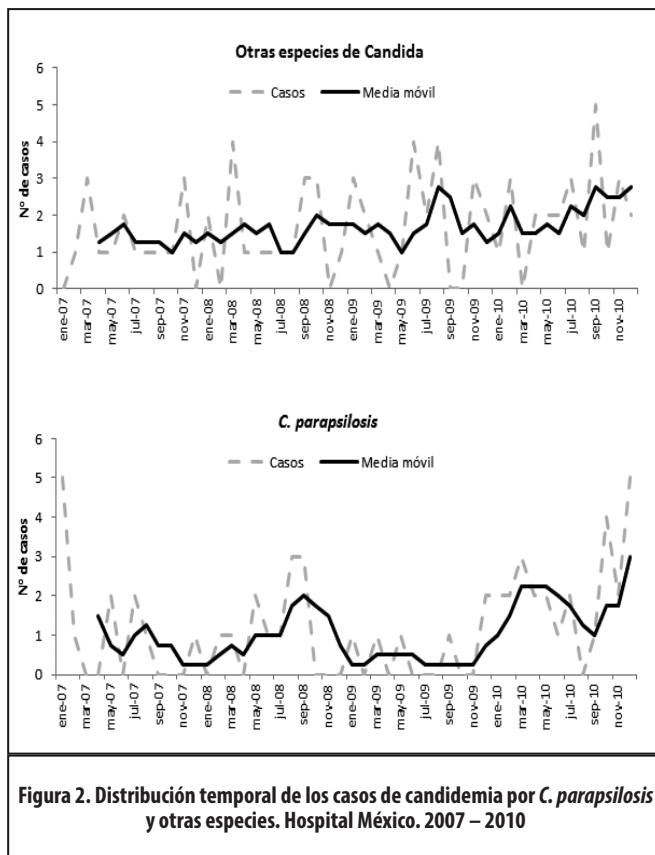


Figura 2. Distribución temporal de los casos de candidemia por *C. parapsilosis* y otras especies. Hospital México. 2007 – 2010

con mayor sobrevida fue *C. parapsilosis*, con un 70,4% (IC95% 56,3 a 80,7%) (figura 3); por el contrario, *C. albicans* presentó la menor sobrevida, con un 38,8% (IC95% 25,3 a 52,0%). Mediante la regresión de Cox se encontró que los pacientes con *C. parapsilosis* poseían una menor probabilidad de morir en relación con las otras especies de *Candida* (HR=0,5, IC95% 0,3 a 0,8, p=0,01) (figura 2). Las personas mayores de 60 años presentaron una menor sobrevida (HR=2,2, IC95% 1,3 a 3,7, p=0,004). Factores como el ICC, servicio de hospitalización, CVC, nutrición parenteral, ventilación mecánica asistida y presencia de *Candida spp.* en otro sitio anatómico, no demostraron tener una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a 30 días.

Discusión

De manera similar a otros centros, las levaduras del género *Candida* se encuentran entre los gérmenes más frecuentemente aislados en hemocultivos.¹⁴ La tasa de candidemia en el Hospital está dentro del rango reportado en la bibliografía (0,2 – 2,8 casos/1000 egresos)¹⁵ y es similar a otros hospitales latinoamericanos,^{16,17} pero mayor a lo descrito en hospitales de países desarrollados.¹⁶

Contrariamente a lo descrito por otros investigadores^{18,19} la mayoría de los casos procedían de especialidades quirúrgicas y no de cuidados intensivos. Esta situación podría obedecer a factores propios del Hospital, tales como el gran número de pacientes de alto riesgo que son atendidos fuera de esta unidad,

debido a las pocas camas de cuidado intensivo en comparación con el tamaño y la complejidad del Hospital (2% de las camas).

Las especies de *Candida* distintas de *C. albicans* constituyeron el 62% de las causas de candidemia en el Hospital México, lo que coincide con lo reportado en otros centros de América Latina^{16,17} y del mundo.²⁰⁻²² Sin embargo, al analizar la incidencia por especie, es sorprendente que *C. parapsilosis* fuera la causa más frecuente de candidemia, y su predominancia en 3 de los 4 años analizados la muestran como un problema endémico en el Hospital. Este fenómeno difiere de lo descrito en la mayoría de los reportes de la bibliografía, incluida Latinoamérica,^{16,17,21,25} donde *C. albicans* es la especie más frecuente y *C. parapsilosis* ocupa el segundo o tercer lugar, con una incidencia que oscila entre el 10% y el 25%.^{11,23,24} Existen reportes aislados en la bibliografía internacional donde *C. parapsilosis* es la especie más frecuente,^{8,26-29} con brotes aislados en servicios específicos de un hospital, o bien, en hospitales pediátricos.

La importante disminución de casos de candidemia por *C. parapsilosis* durante 2009, obliga a analizar detalladamente en el futuro los factores involucrados en este fenómeno, lo cual ayudaría a determinar las razones por las que dicha especie ha sido la más frecuente en el Hospital México, y podría señalar las acciones por implementar para modificar el carácter endémico de esta infección.

Nuestros datos indican que la mayor puerta de entrada al torrente sanguíneo de *C. parapsilosis* es la presencia de un CVC, pues se estableció una fuerte asociación entre ambos, hipótesis que coincide con lo publicado por otros investigadores.^{26,30,31} Lo anterior se explica parcialmente por la capacidad de esta especie de adherirse a los materiales sintéticos y formar una placa de crecimiento (biopelícula) en los CVC.³²⁻³⁵ Además, la composición de las soluciones de nutrición parenteral que se infunden por los CVC, favorecen el crecimiento de esta especie y, por ende, facilitan la invasión sanguínea,³⁵⁻³⁷ asociación que

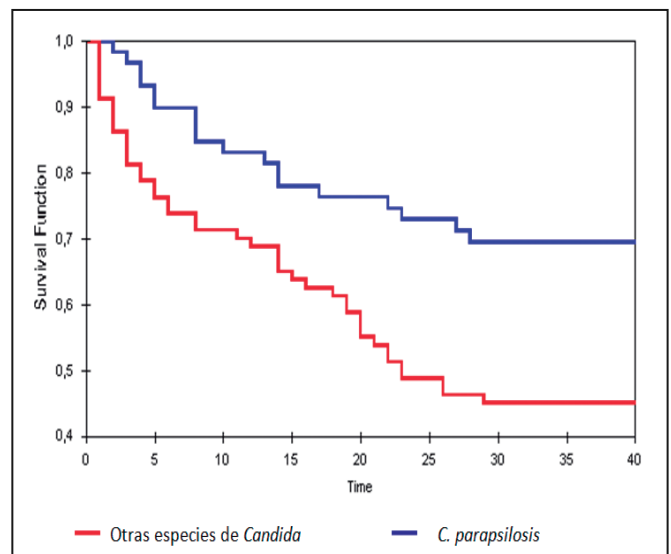


Figura 3. Estimación de Kaplan – Meier de la sobrevida en pacientes con candidemia por *C. parapsilosis* y por otras especies. Hospital México. 2007 – 2010

Cuadro 2. Análisis univariado de los factores de riesgo para presentar candidemia por <i>C. parapsilosis</i> . Hospital México. 2007 - 2010								
Variable	Otras <i>Candidas</i>		<i>C. parapsilosis</i>		OR	IC 95%	valor de p	
	n	%	n	%				
CVC*								
Ausente	21	26	1	2				
Presente	59	74	55	98	19,6	2,6	403,8	< 0.001
NPT†								
Ausente	50	63	23	41				
Presente	30	38	33	59	2,4	1,1	5,1	0,014
ICC‡								
0 a 2	38	46	38	63				
> = 3	45	54	22	37	0,5	0,2	1,0	0,039
*Catéter Venoso Central; †Nutrición Parenteral Total; ‡Índice de Comorbilidad de Charlson.								

se pudo demostrar en el estudio. Es preciso señalar, en relación con lo sucedido en 2009, que no se presentaron cambios en la frecuencia de uso de los CVC, ni de la nutrición parenteral durante ese año, que pudieran explicar el cambio en la distribución de las especies de *Candida*.

La mortalidad a 30 días encontrada en el estudio, se encuentra dentro de lo descrito en la bibliografía,³⁸ pero es superior a la reportada en los países más desarrollados,¹⁸ a pesar de que en la serie *C. parapsilosis* fue la especie más frecuente y con la mortalidad más baja. Esta alta mortalidad puede deberse a que una quinta parte de los pacientes no recibió tratamiento antifúngico. Además, solo 3 de cada 10 pacientes recibieron antifúngicos en forma empírica o anticipada, por lo tanto, la mayoría debió esperar hasta el resultado del hemocultivo, lo que en promedio fue superior a los 2 días, razón por la cual se perdió tiempo valioso para el inicio de la terapia antifúngica, y se ha demostrado que la demora en el inicio del tratamiento influye negativamente en la sobrevida.³⁹⁻⁴²

Una debilidad del estudio es que al haberse analizado solo un periodo de 4 años, se limitó la posibilidad de apreciar mejor los cambios temporales del comportamiento de esta enfermedad infecciosa, así como de contar con un número mayor de pacientes.

En conclusión, el estudio muestra que en el Hospital México existe un predominio de la especie *C. parapsilosis* como causa de candidemia, a diferencia de lo descrito en el resto del mundo. La relación establecida entre el CVC y *C. parapsilosis* indica que es necesario implementar guías locales para la colocación, el uso y manipulación óptimos del CVC, y esto podría ser un elemento clave para reducir la alta incidencia de infección. Además, el uso racional de la nutrición parenteral también podría influir

sobre la frecuencia de esta especie, aunque existen otros factores críticos que deben estar participando en esta dinámica, como lo sugiere el cambio de la incidencia de *C. parapsilosis* en 2009. Conocer mejor la dinámica de la candidemia, identificar los pacientes de alto riesgo de desarrollarla, así como un inicio anticipado del tratamiento antifúngico, representan las mejores oportunidades para cambiar la alta mortalidad de esta infección en este Hospital.

Referencias

1. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *International J Antimicrob Agents* 2008; 32:S87-S91.
2. Darouiche RO. *Candida* in the ICU. *Clin Chest Med* 2009; 30:287-93.
3. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, *et al*. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35:55-62.
4. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
5. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Holli RJ, Messer SA. For the SENTRY Participant Group. International surveillance of blood stream infection due to *Candida species*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1886-9.
6. Pfaller MA, Jones RN, Doren GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA, *et al*. International surveillance of blood stream infections due to *Candida species* in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diag Microbiol Infect Dis* 1999; 35:19-25.
7. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of Sentinel Surveillance of Candidemia: Trends in Species Distribution and Antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3551-57.

Epidemiología de la candidemia en el Hospital México / Villalobos-Vindas et al.

8. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 606-25.
9. Gagne JJ, Goldfarb NI. Candidemia in the in-patient setting: treatment options and economics. Expert Opin Pharmacother 2007; 8:1643-50.
10. Caballero E, Boza R, González K. Candidiasis sistémica – Experiencia en el Hospital San Juan de Dios 1996 – 1998. Rev Costarric Cienc Méd 1999; 20:153-65.
11. Mora N, Carrillo P. Candidemia en el Hospital San Juan de Dios: casos del 2003 al 2005. Rev. Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica 2005; 11:17-19.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. See comment in PubMed Commons below J Chronic Dis 1987; 4:373-83.
13. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol 2011; 173:676-82.
14. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AN, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005; 43:1829-35.
15. Bennet JE. Echinocandins for Candidemia in Adults without Neutropenia. N Engl J Med 2006; 355:1154-59.
16. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi I, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. PLoS ONE 2013; 8: e59373.
17. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol 2006; 44:2816-23.
18. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidemia in Europe: epidemiology and resistance. International J Antimicrob Agents 2006; 27:359-66.
19. Diekema DJ, Messer SA, Hollis DJ, Boyken L, Tendolkar S, Kroeger J, et al. A global evaluation of voriconazole activity tested against recent clinical isolates of *Candida* spp. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 63:233-36.
20. Colombo AL, Nucci M, Salomao R, Branchini ML, Richtmann R, Derossi A, Wey SB. High rate of nonalbicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34:281-86.
21. Borges M, Zaragoza R. Critical overview of clinical guidelines relating to invasive fungal infections. International J Antimicrob Agents 2008; 32:S155–S159.
22. Calandra T, Marchetti O. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery. Clin Infect Dis 2004; 39:S185-S192.
23. Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of *Candida* infections in blood: susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. J Infect Chemother 2006; 12:132-38.
24. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. J Clin Microbiol 2002; 40: 3489-92.
25. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. J Clin Microbiol 2006; 44:2816-23.
26. Brito LR, Guimaraes T, Nucci M, Rosas RC, Almeida LP, da Matta DA, et al. Clinical and microbiological aspects of candidemia due to *Candida parapsilosis* in Brazilian tertiary care hospitals. Med Mycol 2006; 44: 261-66.
27. Diekema DJ, Pfaller MA. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25:624-26.
28. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, et al. High incidence of *Candida parapsilosis* *Candidaemia* in non-neutropenic critically ill patients: Epidemiology and antifungal susceptibility. Scand J Infect Dis 2010; 42:114-20.
29. Huang YC, Lin TY, Leu HS, Peng HL, Wu JH, Chang HY. Outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis. Infection 1999; 27:97-102.
30. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 243-9.
31. Medrano DJ, Brilhante RS, Cordeiro RA, Rocha MF, Rabenhorst SH, Sidrim JJ. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006; 48:17-20.
32. Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro. Infect Immun 1994; 62:915-21.
33. Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Frempong T, Isenberg HD. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. J Clin Microbiol 1994; 32:452-6.
34. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, Lopez-Ribot JL. *Candida* biofilms: an update. Eukaryot Cell 2005; 4: 633-8.
35. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. Trends in Microbiology 2011; 19: 241-47.
36. Weems JJ, Chamberland ME, Ward J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. J Clin Microbiol 1987; 25: 1029-32.
37. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis 1996; 22: S89-S94.
38. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003; 3: 685-702.
39. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis 2012; 54: 1739-46.
40. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until obtaining positive blood culture results: A potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3640-45.
41. Garey KW, Rege M, Pai MP. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multicenter study. Clin Infect Dis 2006; 43:25-31.
42. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 707-14.