



**UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**TÍTULO:**

**CANDIDEMIA EN 15 HOSPITALES DE PERÚ 2017-2019**

**Candidemia in 15 Hospitals of Peru 2017-2019**

**ALUMNOS:**

**MARCELLO OLSEN VERME**

**FIGURELLA PALOMINO ESCALANTE**

**MICHELLE REGAL LUDOWIEG**

**ASESORA:**

**DRA. FIGURELLA KRAPP LÓPEZ**

**LIMA – PERÚ**

**2020**



## **JURADOS**

Presidente: Dr. Juan Ignacio Echevarría Zárate

Vocal: Dr. Leslie Marcial Soto Arquíñigo

Secretaria: Dra. Dalila Yolinda Martínez Medina

## **ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Dra. Fiorella Krapp López

## **DEDICATORIA**

Este proyecto está dedicado a nuestras familias, quienes a lo largo de nuestra carrera nos brindaron su apoyo incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a la Dra. Coralith García y la Dra. Beatriz Bustamante por la oportunidad de participar en este proyecto. Asimismo, agradecemos al equipo del Laboratorio de Micología del Instituto de Medicina Tropical - Alexander Von Humboldt: Charo y Susy; quienes nos brindaron su apoyo en todo momento.

Agradecemos a nuestra asesora la Dra. Fiorella Krapp López por brindarnos su tiempo y ser nuestra guía en este largo proceso.

## **FINANCIAMIENTO**

Este proyecto ha sido autofinanciado.

## **DECLARACIÓN DEL AUTOR**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés. La presente tesis no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, a menos que se cite explícitamente.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	6
III. RESULTADOS	10
V. CONCLUSIONES	18
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
VII. TABLAS, FLUJOGRAMA Y ANEXOS	24

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

**Antecedentes** La candidemia es la infección fúngica más frecuente en pacientes hospitalizados. Se ha evidenciado durante los años un aumento de casos de *Candida no albicans* y la resistencia a los antifúngicos más utilizados, como el fluconazol.

**Objetivo** Determinar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la candidemia en 15 hospitales de segundo y tercer nivel en el Perú. Determinar la susceptibilidad de *Candida spp.* a cuatro antifúngicos.

**Materiales y métodos** Estudio descriptivo dentro del marco del estudio “Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en el Perú - VIRAPERU”. Se incluyó el primer aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivos de pacientes hospitalizados, evaluando las características clínico-epidemiológicas de los pacientes. Se evaluó la susceptibilidad antifúngica utilizando el método de microdilución en caldo según la técnica descrita en los manuales de procedimientos M27-A3 y M27-S4 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Resultados** Un total de 73 aislamientos cumplían con los criterios de inclusión, aislandose con mayor frecuencia *Candida no albicans* (69%). El 96% de las candidemias fueron de adquisición asociada a la atención de salud. Además se observó una alta frecuencia de uso de catéter venoso central (46%) e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (63%) entre los pacientes con candidemia. El 100% de los aislamientos analizados son susceptibles a los antifúngicos empleados.

**Conclusiones** Se observa un predominio de *C. no albicans* como se reporta en estudios anteriores, manteniendo una alta sensibilidad a los antifúngicos rutinariamente utilizados.

**Palabras clave** Antifúngico, Candida, Susceptibilidad, Candidemia



## SUMMARY

**Background** Candidemia is the most common fungal infection in hospitalized patients. Throughout the years, there has been an increase in *non-albicans Candida* infections as well as in the resistance to antifungal agents such as fluconazole.

**Objectives** To determine the epidemiological, clinical and microbiological characteristics of candidemia in 15 hospitals of Perú. To determine the susceptibility of *Candida spp.* to four antifungal agents.

**Methods** A descriptive study within the framework of the study: “Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en el Perú - VIRAPERU”. This study analyzed blood culture isolates positive for *Candida spp.* from hospitalized patients, evaluating the clinical and epidemiological characteristics of the patients. Antifungal susceptibility was evaluated using the broth microdilution method according to the technique described in the procedure manuals M27-A3 and M27-S4 of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Results** A total of 73 isolates met the inclusion criteria. *Non-albicans Candida* was the most frequent isolation (69%). A 82% of candidemias were Healthcare-associated infections. In addition, a high frequency of central venous catheter use (46%) and admission to the Intensive Care Unit (63%) was observed among patients with candidemia. It was found that 100% of the isolates analyzed are susceptible to the antifungals used.

**Conclusions** This study shows a predominance of *non-albicans Candida* cases of candidemia in our country as observed in previous studies, maintaining a high sensitivity to routinely used antifungals.

**Key words** Antifungal, Candida, Susceptibility, Candidemia

## I. INTRODUCCIÓN

Dentro del ámbito hospitalario, *Candida* spp. representa una de las principales causas de infección fúngica, siendo la más frecuente la infección del torrente sanguíneo o candidemia. Su incidencia ha aumentado más de cinco veces en la última década. Los datos recientes varían de 0,2 a 0,5 casos por 1000 admisiones.(1) Se ha visto que las infecciones por *Candida* spp. representan la cuarta y sexta causa de sepsis nosocomial en Europa y Estados Unidos respectivamente.(2) Este tipo de infección se encuentra asociada a una mortalidad de hasta 40%,(3) mayor estancia hospitalaria y aumento en los costos de salud.(2)

Los hallazgos epidemiológicos de la candidemia varían de acuerdo a cada región. Si bien se ha evidenciado un aumento en casos de *Candida* no *albicans*, *C. albicans* sigue siendo la especie más aislada en pacientes críticamente enfermos.(1–7)

A nivel hospitalario, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei* representan aproximadamente la mitad de todos los casos de candidemia, con *C. glabrata* como segundo en frecuencia, luego de *C. albicans*, en los EE.UU., Europa del Norte y Australia.(8) En cambio, en América Latina y el sur de Europa se ha evidenciado que *C. parapsilosis* es la especie no *albicans* más frecuente.(9)

Se ha reportado que especies como *C. glabrata* y *C. parapsilosis* se aíslan con mayor frecuencia en adultos mayores, mientras que especies menos comunes como *C. krusei* y *C. famata* están asociadas a infecciones en pacientes jóvenes.(2)

En Italia, la distribución de especies de *Candida* varía considerablemente dependiendo del servicio. Por ejemplo, se encontró que *C. albicans* es la especie

más prevalente en el servicio de cirugía, más no en hematología/oncología, donde prevalecen las especies no *albicans* como *C. krusei*.(10).

En América Latina, las tasa de incidencia de candidemia oscilan entre 0,74 y 6,0 por cada 1000 ingresos hospitalarios, siendo *C. albicans* también la especie más común causante de candidemia, seguida de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.(11) En Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica y México *C. parapsilosis* es la *Candida no albicans* más frecuente.(1,4,5,12) Si bien las infecciones por *C. glabrata* no son frecuentes en América Latina, se ha evidenciado un incremento en su incidencia, así como en la resistencia a fluconazol.(11)

En Perú se cuenta con poca información respecto a esta infección, la distribución de especies de *Candida* y su perfil de susceptibilidad. En un estudio realizado en niños hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un instituto pediátrico del tercer nivel en Lima, se reportó que la infección de torrente sanguíneo más frecuente fue causada por *Candida* en un 41%. De estos, el 83% fueron *no albicans*, siendo más frecuentes las especies *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. (13) En otro estudio realizado en UCI de adultos de un hospital general de Lima, durante los años 2004-2006, se encontró *Candida* spp. como segundo agente más frecuentemente aislado en el torrente sanguíneo (11,6%), luego de *Staphylococcus aureus*. Si bien *C. albicans* fue la especie más frecuente, el 61% correspondía a especies no *albicans*, siendo *C. tropicalis* la de mayor frecuencia seguido de *C. guilliermondii* y *C. parapsilosis*.(14) Un estudio realizado, durante el 2009 y 2011 en nueve hospitales de Lima, mostró que infecciones por *Candida no albicans* fueron más frecuentes que *C. albicans*. Así mismo, describió un incremento en la resistencia a antifúngicos como la anfotericina B respecto a estudios anteriores en

el grupo de *C. parapsilosis*. Sin embargo, la resistencia a fluconazol y voriconazol permaneció baja a pesar de la frecuencia de su uso. (3)

Los factores de riesgo para desarrollar candidemia son principalmente inmunosupresión, hospitalización en cuidados intensivos por más de 72 horas, exposición a antibióticos de amplio espectro, cirugía mayor reciente, nutrición parenteral y catéter venoso central (CVC).(15,16) Otros factores de riesgo incluyen estar en diálisis, en terapia con corticoesteroides y pertenecer a cualquiera de los extremos de la vida, tanto neonatos con bajo peso al nacer y el adulto mayor. (17)

Las manifestaciones clínicas de la candidemia van desde fiebre mínima hasta sepsis. Algunos hallazgos que podemos encontrar para sospechar de una diseminación hematógena de *Candida* spp. son lesiones en los ojos como coriorretinitis, lesiones en piel y, con menor frecuencia, abscesos en músculo.(17) Algunos factores asociados a una mayor mortalidad son el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento con antifúngicos, edad avanzada, y una elevada severidad al momento del diagnóstico.(4,18)

El gold estándar para el diagnóstico es el aislamiento de *Candida* spp. en hemocultivo. Sin embargo, estos cultivos podrían ser negativos en pacientes con candidemia y el diagnóstico en varios casos está basado en las manifestaciones clínicas.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) (15) recomiendan como tratamiento de primera línea el uso de equinocandinas y como alternativa fluconazol en pacientes no críticos y con sospecha de infección por una cepa sensible. También como otra

alternativa se recomienda el uso del complejo lipídico de anfotericina B cuando hay intolerancia, no disponibilidad o resistencia a otros fármacos antifúngicos.

Varios estudios han reportado resistencia al fluconazol entre aislamientos de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Las tasas de resistencia entre los aislamientos de *C. parapsilosis* oscilan entre el 3,4% y el 7,5% en EE. UU., y entre el 0 y el 6% en Europa.(11)

En Asia, se evidenció que *Candida* spp. sigue siendo altamente susceptible a fluconazol (90%). Asimismo, voriconazol y equinocandinas mostraron una excelente actividad in vitro contra los aislados invasivos de *Candida* spp.(19)

En América Latina, se ha observado un ligero aumento de resistencia a fluconazol en aislamientos de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.(20) La resistencia a las equinocandinas se ha descrito como un fenómeno poco frecuente en esta región debido a que aún se usa poco como primera línea para el tratamiento de pacientes con candidemia.(21)

En un estudio en Perú, en tres hospitales de Lima, se evidenció que un 92,2% de cepas aisladas fueron susceptibles a anfotericina B, fluconazol, voriconazol y anidulafungina. Siendo un 7,8% resistente a uno de los cuatro fármacos antes nombrados y con mayor frecuencia en *Candida no albicans*.(3) A pesar que fluconazol es uno de los antifúngicos ampliamente usado en el tratamiento de esta patología, la resistencia de *Candida* spp. a este fármaco, es relativamente baja.

En conclusión, el aumento global de infecciones causadas por *Candida no albicans*, y el aumento de la resistencia a los antifúngicos de uso rutinario, representan importantes retos para el manejo de pacientes con candidemia. A la fecha, la

extensión de estos problemas en el Perú es muy poco conocida. Este estudio propone describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de casos de candidemia detectados en 15 hospitales centinela localizados en diversas regiones del país.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un subestudio del estudio “Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en el Perú - VIRAPERU” Código SIDISI: 100495, de tipo descriptivo. Este estudio se llevó a cabo en 15 hospitales centinelas de nivel de atención III-1 y II-2 distribuidos a nivel nacional, durante 2017-2019 (*Tabla 1*), e incluyó pacientes hospitalizados a quienes se realizaron hemocultivos como parte del manejo rutinario y quienes tuvieron al menos 1 hemocultivo positivo para los patógenos vigilados, entre ellos *Candida spp.*

### Criterios de inclusión

1. Paciente hospitalizado en alguno de los hospitales centinelas del proyecto VIRAPERU.
2. Paciente con al menos un hemocultivo con aislamiento de *Candida spp.*
3. Para el análisis microbiológico, se incluyó sólo la primera muestra aislada por paciente.

### Criterios de exclusión

1. Paciente ambulatorio o manejado exclusivamente en la emergencia.
2. Paciente en el que no se pudo encontrar su historia clínica.

### Procedimientos y técnicas

#### *Colección de los aislamientos*

Como parte del estudio “Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en el Perú – VIRAPERU” se realizó una vigilancia microbiológica de cinco especies de bacterias y de *Candida spp.* Se solicitó al colaborador de laboratorio de cada

hospital centinela que cualquier aislamiento de hemocultivo que pertenezca a una especie de *Candida* spp. sea almacenada en crioviales de TSA (Tryptic Soy Agar) para ser enviados al Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt (IMT) para los procedimientos de laboratorio correspondientes dentro del marco de “VIRAPERÚ”.

Las cepas fueron recolectadas de manera consecutiva y prospectiva en 3 hospitales de Lima y 12 hospitales en otras regiones del país. Las cepas consideradas en este proyecto fueron aquellas recolectadas entre Julio del 2017 y Julio del 2019. Solo la primera cepa por paciente fue incluida para el procesamiento y análisis.

#### *Identificación de pacientes con candidemia*

Como parte del estudio VIRAPERU se solicitó que el colaborador del laboratorio informe inmediatamente al colaborador médico de cada centro luego del aislamiento de cualquiera de los patógenos vigilados, para que éste pueda identificar al paciente correspondiente y completar la ficha clínico-epidemiológica (*anexo I*) de cada paciente índice, con información demográfica, epidemiológica y clínica, recolectada de la historia clínica del paciente. En esta ficha se incluyeron datos como edad, género, comorbilidades, intervenciones quirúrgicas, tiempo de estadía en UCI, tratamiento recibido, evolución del paciente, condición al alta, entre otros.

#### *Procesamiento de cepas en el IMT*

La identificación final y los procedimientos para la susceptibilidad *in vitro* se llevaron a cabo en el Laboratorio de Micología Clínica del Instituto de Medicina



Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, tal como se describen a continuación.

#### *Identificación de cepas de Candida*

Se confirmó la pureza y viabilidad del aislamiento de *Candida* mediante la siembra en medio ChromAgar Candida y se procedió a su preservación en medios caldo YPD (Yeast Peptide Dextrose) y agua destilada a temperatura -20°C y en medio Skim milk a -70°C hasta su evaluación (identificación final y susceptibilidad in vitro).

Todas las cepas aisladas fueron re-evaluadas para su identificación, siguiendo los métodos estándares como uso del medio ChromAgar Candida, prueba del tubo germinativo, asimilación de cicloheximide, crecimiento a diferentes temperaturas, asimilación de urea, morfología en medio Agar Maíz, crecimiento en medio hipertónico.

Esta metodología permitió diferenciar las cepas de *Candida albicans* de las *Candida no albicans*. Se planteó una segunda fase donde las cepas sugerentes a corresponder a *Candida no albicans* serían evaluadas con el sistema comercial de asimilación de carbohidratos API 20 C AUX para identificar las especies; sin embargo por motivos de financiamiento no se llegó a realizar la identificación adicional de estas.

#### *Susceptibilidad in vitro*

Se evaluó la susceptibilidad de las cepas a Anfotericina B, Fluconazol, Voriconazol, y Anidulafungina. Esta prueba se realizó siguiendo el método de microdilución en caldo según la técnica descrita en los manuales de procedimientos M27-A3 y M27-

S4 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)(22,23). Las soluciones madres fueron preparadas en agua (fluconazol) o en dimetilsulfóxido (anidulafungina, anfotericina B y voriconazol) y las diluciones seriadas en medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 a pH 7,0 con MOPS 0,165 M.

Las diluciones de las diferentes concentraciones fueron distribuidas en placas de microdilución de 96 pozos y preservadas en bolsas plásticas a -70°C hasta su uso.

Los rangos de las concentraciones de los diferentes antifúngicos fueron:

- Anfotericina B: 0,0313 ug/ml -16 ug/ml.
- Fluconazol: 0,125 ug/ml - 64 ug/ml.
- Voriconazol: 0,0313 ug/ml - 16 ug/ml.
- Anidulafungina: 0,015 ug/ml - 8 ug/ml.

Las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) se determinaron visualmente usando un espejo y comparándolo con el pozo control de crecimiento a las 24 horas de incubación a temperatura de 35°C. El MIC de anfotericina B se determinó con el 100% de inhibición. Para los azoles y anidulafungina el MIC correspondió a la concentración con la más prominente disminución en el crecimiento cuando fue comparada con el control ( $\geq 50\%$ ) sin droga.

Por otro lado, se usaron las siguientes cepas de *Candida* como controles de calidad, siguiendo las recomendaciones del documento NCCLS M27-A3:

- *Candida krusei* ATCC 6258
- *Candida parapsilosis* ATTC 22019

### III. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 109 aislamientos de *Candida* spp. de hemocultivos de pacientes hospitalizados de 10 hospitales del Perú entre 2017-2019. En 5 hospitales no se obtuvieron aislamientos de *Candida* spp. durante el periodo de vigilancia. En promedio, se aislaron 0,7 cepas de *Candida* spp. al mes en cada hospital durante el periodo de vigilancia. Resalta el Hospital María Auxiliadora donde se aislaron, en promedio, 4,8 cepas por mes durante el periodo de vigilancia. (**Tabla 2**)

De los 109 aislamientos, 30 fueron aislamientos duplicados, dejando solo 79 aislamientos correspondientes a la primera cepa por paciente. De estas, 6 no crecieron en el medio de cultivo CHROMagar *Candida*, por lo que se obtuvo un total de 73 aislamientos para el análisis (**Figura 1**). Se encontró que *Candida no albicans* (n=50; 69%) se aisló con mayor frecuencia que *Candida albicans* (n=23; 32%) . La mayoría de aislamientos obtenidos provienen de Lima (n=51; 70%). Entre estos se observa que un mayor porcentaje de las cepas son de la especie *Candida no albicans* (n=44; 86%), mientras que en los aislamientos provenientes de otras regiones, el mayor porcentaje de cepas son de la especie *Candida albicans* (n=16; 73%) (**Tabla 3**). Posteriormente, se realizó el estudio de susceptibilidad para 72 aislamientos; hallándose que el 100% resultaron susceptibles a los antifúngicos empleados: anfotericina B (n=66), anidulafungina (n=72), fluconazol (n=71), voriconazol (n=72) (**Tabla 4 y 5**).

Solo se obtuvo información clínico-epidemiológica en 37% (n=27) de pacientes, las cuales provienen principalmente de Lima (n=18; 67%). La mayoría de estas fichas corresponden a candidemias (**Tabla 6**) por *Candida no albicans* (n=20;

74%). Dentro de las características clínico-epidemiológicas más resaltantes, se observa que el principal medio de adquisición de la infección fue asociada a la atención de salud (n=26 ; 96 %) tanto para *C. albicans* (en su totalidad) como para *Candida no albicans* (n=19; 73%). La población es mayoritariamente pediátrica (54%) pero se evidenciaron pacientes de todo grupo etario: lactantes (n=13; 50%), niños (n=1; 4%), adultos (n=7; 27%) y adultos mayores (n=5; 19%). Se encontró predominio de la población masculina (n=16; 59%) sobre la población femenina (n=11; 41%). No se evidenció la presencia de muchas comorbilidades preexistentes (**Tabla 7**).

Además, se evidenció que el origen más común de la infección fue el uso del catéter (n=12; 46%), seguido del origen gastrointestinal (n=9; 35%) aislándose en gran parte de estas cepas *Candida no albicans* (n=10; 83% y n=7; 78% respectivamente) (**Tabla 7**). La mayoría de pacientes ingresó a UCI durante el periodo de hospitalización (n=17; 63%), en quienes se aisló en mayor cantidad *Candida no albicans* (n=12; 71%) que *C. albicans* (n=5; 29%).

Con respecto al tratamiento previo (hasta 72 horas antes de la toma de muestra), se observa que la mayoría de pacientes recibió tratamiento previo con antibióticos (n=24; 89%) y un menor número de pacientes recibió tratamiento antifúngico previo (n=7; 26%) (**Tabla 7**). Del total de pacientes, el 59% (n=16) recibió tratamiento antifúngico, siendo fluconazol (n=11; 41%) el más utilizado (**Tabla 8**)

La mortalidad fue de 48% (n=13) siendo *Candida no albicans* (n=11; 85%) el aislamiento más frecuente. Las muertes fueron atribuidas a la candidemia en un 54% (n=7) de los casos, principalmente debido a *Candida no albicans* (n=5; 71%).

La mayoría de pacientes fallecidos ingresó a UCI (n=8; 62%) durante la hospitalización. Resaltan el uso de catéter venoso central (n=4; 31%) y cirugía (n=4; 31%). La mayoría (n=10; 77%) no recibió tratamiento antifúngico previo. Sin embargo, estos resultados son similares comparados a los pacientes vivos, en los que también en una gran proporción ingresaron a UCI (n=9; 64%) y fueron portadores de CVC (n=3; 21%). Además, se evidencia en ambos grupos, tanto en fallecidos como en vivos, que la mayoría de pacientes presentaban de dos a más comorbilidades (n=8; 62% y n=8; 57% respectivamente) (**Tabla 9**).

#### IV. DISCUSIÓN

Este estudio muestra que *Candida no albicans* es el principal causante de candidemia en los hospitales del Perú (n=50; 69%). A pesar de que *Candida albicans* aún es considerado el mayor agente causante de candidemia en el mundo, varios estudios han mostrado un aumento importante de *Candida no albicans* en los últimos años. Desde el año 2013, *C. no albicans* es más común en Lima.(3) Ahora tenemos información en otras regiones donde es más frecuente *C.albicans* (n=16; 73%) que *C. no albicans* (n=6; 27%). Otros estudios realizados en nuestro continente, en Europa y China (4,6,7,11,24,25) también presentan estos resultados, a excepción de Colombia que reporta mayor frecuencia de *C. albicans* en un estudio multicéntrico.(1)

Respecto al estudio de susceptibilidad a antifúngicos se encontró que todas los aislamientos analizados resultaron susceptibles a los cuatro antifúngicos evaluados, lo cual difiere con el estudio realizado en Perú por Bustamante et al donde se encontró una resistencia general de 7,8% de las cepas siendo particularmente llamativa la resistencia a voriconazol y anidulafungina en el grupo de *C. albicans* (5% y 1,6% respectivamente); y a anfotericina B (3,3%) en el grupo *no albicans*.(3) Sin embargo, un estudio más reciente en tres hospitales del Perú durante el 2013 y 2015 solo evidencia 0,63% de susceptibilidad dosis dependiente (SDD) a voriconazol, 2,6% de resistencia con 10,7% SDD a fluconazol y 100% de susceptibilidad a anidulafungina y anfotericina B en general.(26) En otros estudios, realizados fuera del Perú, se evidenció aumento en el patrón de resistencia a medicamentos como fluconazol especialmente *C. glabrata*.(4,7,27) La diferencia

en el patrón de resistencia observado se puede deber, en cierta parte, al menor número muestral de este estudio comparado con los estudios previos y a que para el grupo de *Candida no albicans* se empleó un punto de corte de susceptibilidad general según el CLSI debido a que no se contaba con la diferenciación molecular de especies. Hay tres aislamientos (n=3; 4,22%) que, de contar con la identificación molecular de especie de *Candida spp.*, podrían corresponder a un hallazgo de susceptibilidad dosis dependiente a fluconazol si estas resultaron ser de las especies *C. parapsilosis* o *C. tropicalis*, alterando la proporción de susceptibilidad observada.

Se conoce que uno de los principales factores de riesgo para la candidemia es el uso de CVC facilitando una puerta de entrada para patógenos colonizando la piel.(3,4,12,28) Este factor ha sido también descrito como el mayor predictor de mortalidad.(25) En nuestro estudio se puede observar que se consideró el uso de CVC como el origen de la infección más frecuente (n=12; 46%). Sin embargo, al comparar los pacientes fallecidos (n=4; 31%) y vivos (n=3; 21%) no se encuentra una mayor diferencia. Debido a la poca información clínico-epidemiológica recibida no se puede definir si fue la característica más importante.

La exposición previa y prolongada a antibióticos de amplio espectro se ha descrito como otro factor de riesgo importante para adquirir infección por *Candida spp.*(3,4) En nuestro estudio se observó que la mayoría de pacientes recibió tratamiento antibiótico previo a la recolección de la muestra (n=24; 89%). En el caso de los pacientes fallecidos, el 100% recibió por semanas tratamiento antibiótico de amplio espectro.

La mortalidad encontrada entre los pacientes con información clínica disponible fue 48% (n=13). La mortalidad se ha asociado en estudios previos a pacientes con sepsis, neutropenia y adultos mayores con comorbilidades.(8) En este estudio debido a la muestra pequeña no se pudo evidenciar la presencia de alguna comorbilidad predominante. Sin embargo, se observó que los pacientes que fallecieron presentaban en su mayoría de dos a más comorbilidades (n=8; 62%).

La mortalidad también se encuentra asociada a una demora de inicio de tratamiento empírico antifúngico o cuando se indica un tratamiento inadecuado según estudios anteriores.(6,18) En nuestros pacientes fallecidos el 62% (n=8) recibió tratamiento antifúngico. Entre ellos, el 62% (n=5) empezó el tratamiento antifúngico más de 72 horas después de la sospecha inicial de candidemia, indicado por la fecha de la toma de hemocultivo. El tiempo promedio para el inicio de tratamiento antifúngico fue 6 días, similar a los pacientes no fallecidos (5 días). Fluconazol fue el antifúngico más frecuentemente usado como terapia empírica.

Si bien la mayoría de hospitales involucrados en el estudio se encuentran en otras regiones , predominan las cepas y fichas enviadas de Lima. El número de cepas que obtuvimos refleja el total de aislamientos de *Candida spp.* que se realizó en cada hospital, es decir, en Lima se aislaron más cepas que en otras regiones. Probablemente se deba a que, en general, los hospitales de Lima procesan una mayor cantidad de hemocultivos. Es importante recalcar que en la mayoría de hospitales públicos del Perú para el diagnóstico de candidemia solo se realiza la toma de una botella de hemocultivo, debido a la escasez de recursos. Por este motivo, para los pacientes que tuvieron solo un aislamiento de *Candida spp.*, es



difícil precisar si en algún caso el aislamiento representó una contaminación y no una verdadera candidemia. Sin embargo, para los aislamientos que llegaron acompañadas de ficha clínico-epidemiológica, este era un dato registrado por el colaborador y en ninguna de las cepas recolectadas se reportó esto.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentra que sólo se recibieron el 37% (n=27) de las fichas clínicas por lo cual la descripción clínica fue limitada. Por otro lado, el envío de fichas fue variable entre hospitales, posiblemente no fueron llenadas en pacientes hospitalizados en servicios y hospitales con alta carga de trabajo, por lo que es posible que exista un importante sesgo de selección en cuanto a la información clínica obtenida. Por ejemplo, es importante recalcar que algunas fichas no fueron llenadas debido a que el paciente falleció y no se encontró la historia clínica para el llenado correspondiente. Esto, podría haber resultado en una mortalidad menor a la que realmente es, ya que fueron excluidos algunos pacientes fallecidos. Adicionalmente, la baja presencia de comorbilidades que podría ser explicado por haber obtenido información de una población mayoritariamente pediátrica.

Otra limitación importante es que no se contaba con el presupuesto para poder desarrollar las pruebas moleculares necesarias para la identificación de las cepas de *Candida no albicans*. Si bien se podría hacer una aproximación con sus diferentes características macroscópicas, no se puede tener un resultado certero. Esto afecta directamente la interpretación de las pruebas de susceptibilidad debido a que se les asignó un punto de corte de susceptibilidad más elevado. Al hacer esto, especies

con puntos de corte de susceptibilidad menores al establecido podrían erróneamente ser consideradas como susceptibles cuando en realidad son SDD o resistentes.

Por otro lado, el número de cepas analizadas para susceptibilidad variaron entre los diferentes antifúngicos pues durante la realización del proyecto los aislamientos de control del lote de anfotericina B se encontraban fuera de los rangos de validez; si bien se recibió un segundo lote de anfotericina, no se pudieron realizar las pruebas correspondientes debido a la actual pandemia, dejando un menor número de cepas con resultados para anfotericina B.

Del mismo modo, luego de la primera lectura de susceptibilidad de las cepas, se debía repetir el procedimiento para algunas debido a resultados discordantes entre lecturas. Lamentablemente no se pudo realizar la revisión de estos resultados debido a la pandemia por COVID-19 por lo cual esas cepas fueron eliminadas del análisis.

## V. CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra un predominio de la especie *Candida no albicans* en los aislamientos de hemocultivo de pacientes de hospitales del II y III nivel de Perú durante el período 2017-2019. Entre los pacientes con información clínica disponible, se encontró un 48% (n=13) de mortalidad. Las características más resaltantes de los pacientes estudiados son el uso de catéter venoso central, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y adquisición de infección asociada a la atención de salud.

Todas las cepas analizadas en el estudio fueron susceptibles a los cuatro antifúngicos utilizados: anfotericina B, fluconazol, voriconazol y anidulafungina.

Recomendamos mantener una vigilancia activa sobre los patrones de resistencia de *Candida spp.* debido a su importante morbimortalidad dentro del ámbito hospitalario. Así como también la realización de futuras investigaciones sobre las características demográficas y clínicas de los pacientes con candidemia.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2014;18(6):631–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.06.009>
2. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, De Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: A five year single centre study. *PLoS One*. 2015;10(5):1–12.
3. Bustamante B, Martins MA, Bonfietti LX, Szeszs MW, Jacobs J, Garcia C, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile off *Candida* isolates from bloodstream infections in Lima, Peru. *J Med Microbiol*. 2014;63(PART 6):855–60.
4. Tiraboschi IN, Pozzi NC, Farías L, García S, Fernández NB. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2017;34(5):431–40. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182017000500431&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000500431&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
5. Márquez F, Iturrieta I, Calvo M, Urrutia M, Godoy-Martínez P. Epidemiología y susceptibilidad antifúngica de especies causantes de candidemia en la ciudad de Valdivia, Chile. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2017;34(5):441–6. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-)

10182017000500441&lng=en&nrm=iso&tlng=en

6. da Matta DA, Souza ACR, Colombo AL. Revisiting species distribution and antifungal susceptibility of candida bloodstream isolates from latin american medical centers. *J Fungi*. 2017;3(2):11–7.
7. Santolaya ME, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, Cortés C, et al. A prospective, multi-center study of candida bloodstream infections in Chile. *PLoS One*. 2019;14(3):1–12.
8. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors Associated with Candidemia Caused by Non- albicans Candida Species Versus Candida albicans in the Intensive Care Unit . *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1206–13.
9. Horasan EŞ, Ersöz G, Göksu M, Otag F, Oner Kurt A, Karaçorlu S, et al. Increase in Candida parapsilosis Fungemia in Critical Care Units: A 6-Years Study. *Mycopathologia*. 2010;170(4):263–8.
10. Barchiesi F, Orsetti E, Osimani P, Catassi C, Santelli F, Manso E. Factors related to outcome of bloodstream infections due to Candida parapsilosis complex. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1704-y>
11. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146909.
12. Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T, Sandoval L. Candida parapsilosis: principal causa de candidemia en un hospital de

- referencia para adultos de Costa Rica. *Rev Chil infectología*. 2016;33(2):159–65.
13. Becerra M, Tantaleán J, Suárez V, Alvarado M, Candela J, Urcia F. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr*. 2010;10(66).
  14. Luis E, Rojas P, Ponce De León Pandolfi D, Ponce RR. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. Antimicrobial resistance in an intensiv. *Acta Med Per* [Internet]. 2008;25(3):2004–6. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v25n3/a04v25n3.pdf>
  15. Rajendran R, Sherry L, Nile CJ, Sherriff A, Johnson EM, Hanson MF, et al. Biofilm formation is a risk factor for mortality in patients with *Candida albicans* bloodstream infection-Scotland, 2012-2013. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016;22(1):87–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.09.018>
  16. Serrano R, Gimeno A, Plumed L, Pemán J, Álvarez B, Plazas J, et al. Perfil epidemiológico y patrón de sensibilidad de aislamientos causantes de infección fúngica invasora frente a aislamientos fúngicos de colonización en pacientes críticos no neutropénicos. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30(1):14–20.
  17. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.

- 2016;62:1–50.
18. Yang ZT, Wu L, Liu XY, Zhou M, Li J, Wu JY, et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1).
  19. Huang Y-T, Liu C-Y, Liao C-H, Chung K-P, Sheng W-H, Hsueh P-R. Antifungal Susceptibilities of *Candida* Isolates Causing Bloodstream Infections at a Medical Center in Taiwan, 2009-2010. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3814–9.
  20. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013;56(12):1724–32.
  21. Maubon D, Garnaud C, Calandra T, Sanglard D, Cornet M. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: Where are we now? *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1241–55.
  22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. M27 S4. 2012;
  23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. M27 A3. 2008;
  24. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection.* 2013;41(3):645–53.
  25. Ma C fang, Li F qiu, Shi L ning, Hu Y an, Wang Y, Huang M, et al.

- Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1).
26. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, et al. A multi-centric Study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(4):e0175172. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419092>
  27. Castanheira M, Deshpande LM, Davis AP, Rhomberg PR, Pfaller MA. Monitoring antifungal resistance in a global collection of invasive yeasts and molds: Application of CLSI epidemiological cutoff values and whole-genome sequencing analysis for detection of azole resistance in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):1–20.
  28. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10(1):95–105.



## VII. TABLAS, FLUJOGRAMA Y ANEXOS

### Anexo 1 – Ficha de recolección de información

#### Anexo 2. HOJA DE RECOLECCION DE INFORMACION - PROYECTO VIRAPERU

Código del Centro VIRA \_\_ Hospital \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

1. Código original de laboratorio \_\_\_\_\_

2. Código de paciente VIRA \_\_ - \_\_\_

3. Iniciales de Paciente \_\_\_\_\_

4. Fecha de nacimiento \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

5. Género F M

Fechas:

6. Toma de cultivo \_\_\_\_\_

7. Ingreso al hospital \_\_\_\_\_

8. Ingreso a UCI (si aplica) \_\_\_\_\_

9. Salida de UCI (si aplica) \_\_\_\_\_

No se hospitalizó (dejar resto de ficha en blanco)

Falleció en Emergencia (\_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_)

Manejo en emergencia

Manejo ambulatorio

<p>10. Bacteria/Hongo</p> <p><input type="checkbox"/> Acinetobacter</p> <p><input type="checkbox"/> Candida albicans</p> <p><input type="checkbox"/> Candida no albicans</p> <p><input type="checkbox"/> E. coli</p> <p><input type="checkbox"/> Klebsiella</p> <p><input type="checkbox"/> Pseudomonas</p> <p><input type="checkbox"/> Salmonella</p> <p><input type="checkbox"/> S. aureus</p> <p><input type="checkbox"/> Otro: _____</p>	<p>11. Posible origen (fuente) de la bacteremia/candidemia</p> <p><input type="checkbox"/> Primaria (sin foco)</p> <p><input type="checkbox"/> Asociada a catéter</p> <p><input type="checkbox"/> Urinario</p> <p><input type="checkbox"/> Vía biliar</p> <p><input type="checkbox"/> Respiratorio</p> <p><input type="checkbox"/> Gastrointestinal</p> <p><input type="checkbox"/> Piel</p> <p><input type="checkbox"/> Otro: _____</p>
--	--

12. Infeccion mixta

NO

SI

18. ADQUISICION \*

Comunidad

Asociado a los servicios de salud

Nosocomial

13. Comorbilidades presentes al ingreso (puede marcar varias si corresponde)

Diabetes mellitus

Enfermedad renal crónica

Enfermedad pulmonar

Enfermedad cardiaca

Enfermedad hepática

Uso de corticoides

Inmunosupresión no VIH

SIDA (Recuento de CD4: \_\_\_\_\_)

Cirugía

Trauma

CVC (en las 72 h antes de la toma de muestra)

Otro: \_\_\_\_\_

14. Ha tenido alguna hospitalización en los 3 meses anteriores a la toma de muestra

NO

SI Fecha de alta \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

15. Ha recibido algún antibiótico en los 30 días anteriores a la toma de muestra

NO

SI

16. Nombre cuál o cuáles

\_\_\_\_\_

Desconocido

17. Ingresó a sala de operaciones durante esta hospitalización?

NO

SI Fecha(s): \_\_\_\_\_

\* **Definiciones:** **Comunidad** – sintomas previos a hospitalización y cultivo tomado dentro de las primeras horas de admisión, sin previa exposición a servicios de salud en los 3 meses anteriores. **Asociado a los servicios de salud** - paciente expuesto a servicios de salud en los últimos 3 meses. **Nosocomial** – cultivo tomado 48 h después de la admisión al hospital.

Responsable \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Código Lab \_\_\_\_\_

Código paciente VIRa\_\_ - \_\_\_

**19. Antimicrobianos para la infección en estudio**

Nombre	Fecha de inicio	Fecha final
_____	____-____-____	____-____-____
_____	____-____-____	____-____-____
_____	____-____-____	____-____-____
_____	____-____-____	____-____-____
_____	____-____-____	____-____-____
_____	____-____-____	____-____-____
_____	____-____-____	____-____-____

**20. Se cambió la terapia empírica inicial?**

NO

SI (fecha de primer cambio: \_\_\_\_\_)

**21. Cuál fue el principal motivo del cambio?**

Mala evolución clínica

Buena evolución clínica

Por el resultado del cultivo/antibiograma

Reacción adversa a medicamentos (Cuál? \_\_\_\_\_)

Otra: \_\_\_\_\_

**22. Escala de bacteremia de Pitt y qSOFA (registrar el valor más severo dentro de las 24hrs antes y 24hrs después de la toma de muestra)**

**Temperatura**

≤35 °C

35.1-36.0 °C

36.1-38.9°C

39.0-39.9°C

≥ 40

**Hipotensión (marcar todas las que correspondan)**

Hipotensión aguda con descenso de la PAS >30 mmHg y PAD > 20 mmHg

PAS ≤ 100 mmHg

Uso de vasopresores o PAS < 90 mmHg

Ninguna de las anteriores

**Distres Respiratorio (marcar todas las que correspondan)**

Frecuencia respiratoria ≥22/min

Ventilación mecánica

Ninguna de las anteriores

**Paro cardíaco**

No

Si

**Nivel de conciencia**

Alerta

Desorientación

Estupor

Coma

**23. Evolución clínica de la bacteremia/candidemia en relación al día de la toma de muestra**

Día	Fecha	Curado	Clinicamente mejor	Clinicamente igual	Clinicamente peor	Muerto
A las 48-72 h						
A la semana						

**24. Condición de alta**

Vivo

Fallecido

**25. Fecha de alta** \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

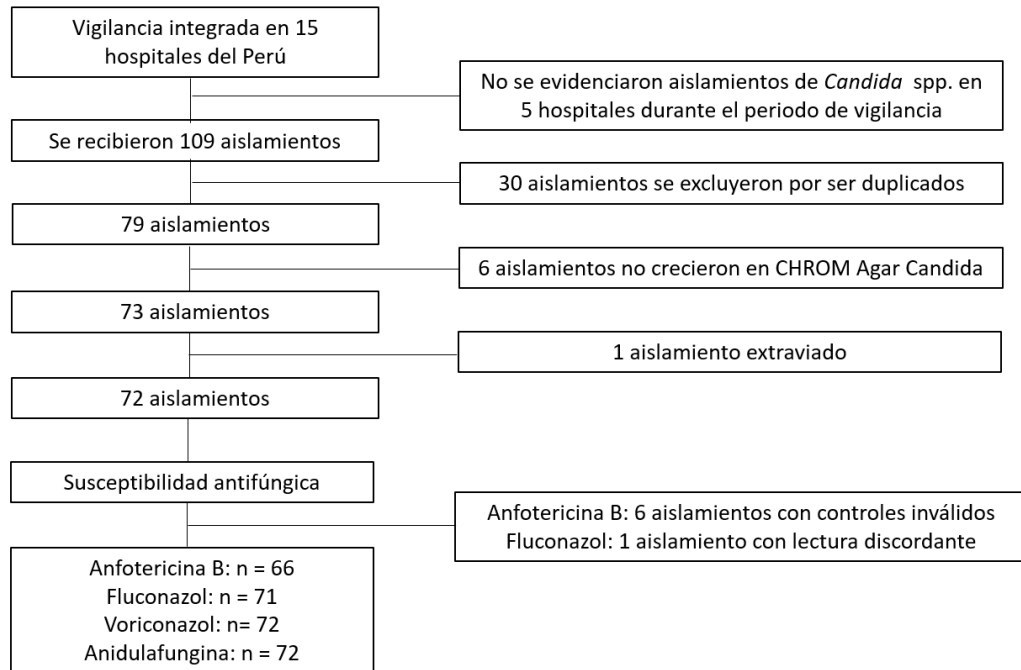
**26. Fecha de fallecimiento** \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

**27. La muerte fue atribuible a la bacteremia/candidemia?**      **SI**      **NO**

Responsable \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**Figura 1** - Identificación y procesamiento de cepas como parte de la Vigilancia integrada de la resistencia a antifúngicos de *Candida* spp. a partir de aislamientos de hemocultivos en 15 hospitales del Perú.



**Tabla 1** – Hospitales que participaron en el estudio

<b>Hospital</b>	<b>Departamento</b>	<b>Ciudad</b>
Hospital Cayetano Heredia	Lima	Lima
Hospital María Auxiliadora	Lima	Lima
Hospital Hipólito Unanue	Lima	Lima
Hospital Belén de Trujillo	La Libertad	Trujillo
Hospital Víctor Lazarte	La Libertad	Trujillo
Hospital Regional de Lambayeque	Lambayeque	Chiclayo
Hospital Daniel Alcides Carrión	Tacna	Tacna
Hospital Regional de Loreto	Loreto	Iquitos
Hospital Puerto Maldonado	Madre de Dios	Puerto Maldonado
Hospital JAMO II Tumbes	Tumbes	Tumbes
Hospital Regional de Ica	Ica	Ica
Hospital Goyeneche	Arequipa	Arequipa
Hospital Regional de Cusco	Cusco	Cusco
Hospital III de Chimbote	Ancash	Chimbote
Hospital Regional de Ucayali	Ucayali	Pucallpa

**Tabla 2 – Aislamiento de *Candida* spp mensual**

Hospital	Total de cepas aisladas	Meses de vigilancia	Promedio de cepas aisladas mensualmente	Periodo																																		
				2017						2018						2019																						
				J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	B	A	M	J	J										
Hospital Cayetano Heredia	18	12	1,5	3	4	1	1					3	2	2	1	1																						
Hospital Regional Lambayeque*	8	12	0,7									3	1													2												
Hospital Regional Ica	0	6	0,0																																			
Hospital Antonio Lorena	0	12	0,0																																			
Hospital JAMO III	0	12	0,0																																			
Hospital Regional Loreto	2	12	0,2																						1	1												
Hospital Regional de Pucallpa	0	9	0,0																																			
Hospital Regional Chimbote	0	8	0,0																																			
Hospital Tacna	2	6	0,3																							2												
Hospital Maria Auxiliadora	53	11	4,8																							1	7	9	5	4	5							
Hospital Belen	5	12	0,4																												1	1	1					
Hospital Hipolito Unanue	7	11	0,6																														2					
Hospital Lazarte	2	12	0,2																														1	1				
Hospital Puerto Maldonado	4	8	0,5																																			
Hospital Gonoyeche	8	6	1,3																															1	7			
Total	109	149	0,7	3	4	1	1	0	0			6	3	2	3	1	0								3	3	2	12	7	9		2	8	10	8	5	14	0

\* Dos cepas fueron enviadas sin ficha clínica ni ficha de laboratorio por lo que no se pudo determinar en qué mes fueron aisladas

**Tabla 3** - Distribución de cepas y fichas clínicas enviadas en Lima y otras regiones

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Total (n=73)</b>	<b><i>Candida albicans</i> (n=23)</b>	<b><i>Candida no albicans</i> (n=50)</b>	<b>Fichas enviadas (n=27)</b>
Lima	51 (70%)	7 (14%)	44 (86%)	18 (67%)
Otras regiones	22 (30%)	16 (73%)	6 (27%)	9 (33%)

**Tabla 4** - Susceptibilidad

<b>Antifúngico</b>	<b>Especie</b>	<b>Aislamientos</b>	<b>Susceptibilidad</b>	
			<b>Susceptible</b>	<b>Resistente</b>
Anfotericina B	<i>Candida albicans</i>	18	18	0
	<i>Candida no albicans</i>	48	48	0
Anidulafungina	<i>Candida albicans</i>	23	23	0
	<i>Candida no albicans</i>	49	49	0
Fluconazol	<i>Candida albicans</i>	23	23	0
	<i>Candida no albicans</i>	48	48	0
Voriconazol	<i>Candida albicans</i>	23	23	0
	<i>Candida no albicans</i>	49	49	0

**Tabla 5** - Distribución de MIC

Antifúngico	Especie	Aislamientos	MIC (µg/ml)								
			0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	3	4
Anfotericina B	<i>Candida albicans</i>	18		6	8	3	1				
	<i>Candida no albicans</i>	48		6	26	11	5				
Anidulafungina	<i>Candida albicans</i>	23	23			2	34	4			
	<i>Candida no albicans</i>	49	9								
Fluconazol	<i>Candida albicans</i>	23			5	13	3	1	1		
	<i>Candida no albicans</i>	48			1	12	27	3	2		3
Voriconazol	<i>Candida albicans</i>	23	20	1	2						
	<i>Candida no albicans</i>	49	43	2	4						

**Tabla 6 -** Definiciones operacionales

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>
Candidemia	Presencia de Candida spp. en un hemocultivo.
Infección asociada a la atención de salud	Infección contraída por un paciente durante su tratamiento en un hospital en los últimos 3 meses o, en caso de ser primer contacto con servicios de salud, luego de 48 horas de su ingreso.
Resistencia a un antifúngico	Resistencia del hongo ante el efecto fungicida del antifúngico evaluado a través del método de microdilución en caldo y utilizando los puntos de corte del CLSI.
Susceptibilidad dosis dependiente (SDD)	Categoría de susceptibilidad que determina que la sensibilidad clínica dependerá de la dosis empleada.
Tratamiento previo de antifúngico	Uso de antifúngico hasta 72 horas antes de la toma de muestra de hemocultivo.
Tratamiento antifúngico	Tratamiento con antifúngico luego de las 72 horas antes de la toma de hemocultivo hasta el resultado de susceptibilidad.



**Tabla 7 - Características demográficas de la población de estudio**

<b>Característica</b>		<b>Total (n=27)</b>	<b>Candida albicans</b>	<b>Candida no albicans</b>
Edad	Lactante (<1 año)	13 (50%)	3 (23%)	10 (77%)
	Niño (1-18 años)	1 (4 %)	0 (0 %)	1 (100%)
	Adulto (19-60 años)	7 (27%)	1 (14%)	6 (86%)
	Adulto mayor (>= 61 años)	5 (19%)	2 (40%)	3 (60%)
Sexo	Femenino	11 (41%)	0 (0 %)	11(100%)
	Masculino	16 (59%)	7 (44%)	9 (56%)
Servicio de recolección	Medicina	9 (33%)	3 (33%)	6 (67%)
	Cirugía	2 (7 %)	0 (0 %)	2 (100%)
	Neonatología	7 (26%)	1 (14 %)	6 (86%)
	UCI (Neo, ped, adultos)	9 (33%)	3 (33 %)	6 (67%)
Origen de bacteremia	Primaria (sin foco)	2 (8 %)	1 (50%)	1 (50%)
	Asociada a catéter	12 (46%)	2 (17%)	10(83%)
	Respiratorio	1 (4 %)	1 (100%)	0 (0 %)
	Gastrointestinal + vía biliar	9 (35%)	2 (22%)	7 (78%)
	Otro	2 (8%)	1(50%)	1 (50%)
Ingreso a UCI	Sí	17 (63%)	5 (29%)	12 (71%)
	No	10 (37%)	2 (20%)	8 (80%)
Tratamiento antibiótico previo	Sí	24 (89%)	5 (21%)	19 (79%)
	No	3 (11%)	2 (67%)	1 (33%)
Tratamiento antifúngico previo	Sí	7 (26%)	0 (0 %)	7 (100%)
	No	20 (74%)	7 (35%)	13 (65%)
Adquisición	Comunidad	1 (4%)	0 (0 %)	1 (100%)
	Asociado a servicio de salud	26 (96%)	7 (27 %)	19 (73%)
Comorbilidad	Diabetes	2 (7%)	2 (100%)	0 (0 %)
	Enfermedad Pulmonar	1 (4%)	0 (0 %)	1 (100%)
	Enfermedad Cardíaca	4(15%)	1 (25%)	3 (75%)
	Enfermedad Hepática	2 (7 %)	0 (0 %)	2 (100%)
	Inmunosupresión no VIH	2 (7 %)	0 (0 %)	2 (100%)
	VIH-SIDA	1 (4 %)	0 (0 %)	1 (100%)
	Cirugía	4 (15%)	1 (25%)	3 (75%)
	Uso de CVC	7 (26%)	2 (29%)	5 (71%)
	Otras	17 (63%)	1 (6 %)	16 (94%)
	Sin comorbilidad	2 (7 %)	1 (50%)	1 (50%)

**Tabla 8-** Frecuencia de tratamiento antifúngico durante hospitalización

<b>Especie</b>	<b>Tratamiento</b>			
	<b>Fluconazol</b>	<b>Anfotericina B</b>	<b>Anfotericina B y Fluconazol</b>	<b>No tratado</b>
<i>Candida albicans</i>	4 (57%)	1 (14%)	0 (0%)	2 (29%)
<i>Candida no albicans</i>	7 (35%)	0 (0%)	4 (20%)	9 (45%)
<b>Total</b>	<b>11 (41%)</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>4 (15%)</b>	<b>11 (41%)</b>

**Tabla 9** - Características demográficas de pacientes fallecidos y vivos

Característica		Fallecidos (n=13)	Vivos (n=14)
Edad	Lactante (<1 año)	5 (42%)	8(57%)
	Niño (1-18 años)	1 (8 %)	0 (0 %)
	Adulto (19-60 años)	4 (33%)	3(21%)
	Adulto mayor (>= 61 años)	2 (17%)	3(21%)
Sexo	Femenino	6 (46%)	5 (36%)
	Masculino	7 (54%)	9 (64%)
Comorbilidad	Una	3 (23%)	6 (43%)
	Dos o más	8 (62%)	8 (57%)
	Ninguna	2 (15%)	0 ( 0 %)
UCI	Sí	8 (62%)	3 (37%)
	No	5 (38%)	5 (63%)
Uso de CVC	Sí	4 (31%)	3 (21%)
	No	9 (69%)	11 (79%)
Cirugía	Sí	4 (31%)	9 (21%)
	No	9 (69%)	5 (79%)
Tratamiento antifúngico	Tratado	8(62%)	8 (57%)
	No tratado/ no refiere	5 (38%)	6 (43%)
Tratamiento antifúngico previo	Sí	3 (23%)	4 (29%)
	No	10 (77%)	10 (71%)
Tratamiento antibiótico previo	Sí	12 (92%)	12 (86%)
	No	1 ( 8 %)	2 (14%)
Especie de <i>Candida</i>	<i>C. albicans</i>	2 (15%)	5 (36%)
	<i>C. no albicans</i>	11 (85%)	9 (64%)
Adquisición	Comunidad	1 ( 8 %)	0 ( 0 %)
	Asociado a servicio de salud	12 (92%)	14 (100%)