



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

FACTORES ASOCIADOS A  
MORTALIDAD POR CANDIDEMIA  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS  
EN UN HOSPITAL NACIONAL DE  
NIVEL IV. LIMA-PERÚ. ESTUDIO DE  
COHORTE RETROSPECTIVA

2012-2015.

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CONTROL DE  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y  
TROPICALES

LOURDES BEATRIZ RODRIGUEZ  
PIAZZE

LIMA – PERU

2020



**ASESOR**

Mg. Frine Samalvides Cuba

**JURADO DE TESIS**

DRA. ANA BEATRIZ BUSTAMANTE RUFINO

PRESIDENTE

DRA. LARISSA OTERO VEGAS

VOCAL

DRA. CORALITH GARCÍA APAC

SECRETARIA

**DEDICATORIA.**

A mi esposo e hijos, por su  
apoyo constante. A  
mis padres por sus  
enseñanzas.

A mis maestros por su ejemplo.

**AGRADECIMIENTOS.**

A todas las personas que ayudaron a que este proyecto se haga realidad.

**FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada

## TABLA DE CONTENIDOS

|      |                    |    |
|------|--------------------|----|
|      | RESUMEN            |    |
| I.   | INTRODUCCIÓN       | 1  |
| II.  | MATERIAL Y MÉTODOS | 4  |
| III. | RESULTADOS         | 12 |
| IV.  | DISCUSIÓN          | 16 |
| V.   | CONCLUSIONES       | 23 |
| VI.  | BIBLIOGRAFÍA       | 24 |
|      | TABLAS Y FIGURAS   |    |

## RESUMEN

### **Introducción:**

La candidemia es una de las infecciones del torrente sanguíneo nosocomiales más comunes. El diagnóstico precoz y el tratamiento antifúngico mejoran los resultados clínicos en algunos estudios, pero no en todos. Existen pocos datos sobre los factores asociados a mortalidad en Perú. El objetivo principal del estudio fue determinar los factores asociados a mortalidad en aquellos pacientes que tuvieron aislamiento de *Cándida* en sangre en un hospital de tercer nivel en Lima.

### **Metodología**

Se realizó un estudio analítico observacional de cohorte retrospectiva de los episodios de candidemia desde Julio del 2012 hasta febrero del 2015 en pacientes que contaban con historia clínica que permitiera el seguimiento hasta los 30 días después del diagnóstico de laboratorio. Para definir el poder del estudio se hizo el cálculo con el software epi info 6.1, con un intervalo de confianza del 95%, un tamaño de la muestra de 163 casos, utilizando un factor asociado a mortalidad de 41.4 % y una frecuencia de exposición del 42.4 % obteniéndose un poder de 99.96%. Se realizó la estadística descriptiva y de frecuencia, luego un análisis bivariado y multivariado de los factores asociados y con las variables significativas se hizo un análisis de regresión logística, se calculó el Hazard Ratio (HR) con su IC al 95% y un  $p < 0.05$  como significativo. Estos se realizaron utilizando el paquete estadístico STATA versión 12.1.

### **Resultados**

Se identificaron 163 episodios de candidemia. La mediana de edad de los pacientes con candidemia fue de 58 años (0-100), y 97 [59.5%] fueron varones; 13 [7.98%]

episodios ocurrieron en niños, 55 [33.7%] episodios en adultos entre 19 y 60 años de edad, y 77 [47.2%] episodios en mayores de 60 años. *C. albicans* fue el principal agente 51 [31.29%], seguido de *C. tropicalis* 41[25.15%], *C. parapsilosis* 34[20.86%], *C. glabrata* 18[11.0%], y *C. guilliermondii* 11[6.8%]. 51[31.28%] procedían de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Para el análisis de sobrevida, se consideró un seguimiento de 30 días de todos los casos. En el análisis bivariado el tener candidemia diferente a *C.parapsilosis* [HR 0.23 (0.09-0.57)], la puntuación de Karfnosky  $\leq 40$  [HR 0.19 (0.06-0.61)] y el no haber recibido tratamiento antifúngico [HR 0.36 (0.24-0.68)], resultaron ser significativas. En el análisis multivariado las variables asociadas a mortalidad fueron: tener puntuación de Karfnosky  $\leq 40$  [p=<0.012], sepsis severa concomitante [p=<0.002]. Tener candidemia por *C.parapsilosis* [HR 0.38 (0.14-0.98) p=<0.047] y haber recibido tratamiento antifúngico [HR 0.32 (0.18-0.57) p=<0.000] constituyeron factores protectores.

### **Conclusión**

La incidencia de candidemia fue más alta que la reportada en un estudio latinoamericano. La *C. parapsilosis* se asoció a menor mortalidad que el resto de las especies. El 68.7% de las candidemias fue por *Candida no-albicans*. La susceptibilidad disminuida y/o resistencia a fluconazol fue de **15.43%** principalmente debido a los aislamientos de *C. glabrata*.

**Palabras clave:** *candida*, candidemia, infección del torrente sanguíneo.

## Summary

### Introduction:

Candidemia is one of the most common nosocomial bloodstream infections. Early diagnosis and antifungal treatment improve clinical outcomes in some studies, but not in all. There are few data on the factors associated with mortality in Peru. The main objective of the study was to determine the factors associated with mortality in those patients who had Candida isolation in blood in a tertiary hospital in Lima.

### Methodology

An observational analytical study of a retrospective cohort of candidemia episodes was conducted from July 2012 to February 2015 in patients who had a clinical history that allowed follow-up up to 30 days after the laboratory diagnosis. To define the power of the study, the calculation was made with the software epi info 6.1, with a confidence interval of 95%, a sample size of 163 cases, using a factor associated with mortality of 41.4% and a frequency of exposure of the 42.4% obtaining a power of 99.96%. The descriptive and frequency statistics were performed, then a bivariate and multivariate analysis of the associated factors and with the significant variables a logistic regression analysis was made, the Hazard Ratio (HR) with its 95% CI was calculated and a  $p < 0.05$  as significant. These were carried out using the statistical package STATA version 12.1.

### Results

We identified 163 episodes of candidemia. The median age of patients with candidemia was 58 years (0-100), and 97 [59.5%] were male; 13 [7.98%] episodes occurred in children, 55 [33.7%] episodes in adults between 19 and 60 years of age, and 77 [47.2%] episodes in those over 60 years of age. *C. albicans* was the main

agent 51 [31.29%], followed by *C. tropicalis* 41 [25.15%], *C. parapsilosis* 34 [20.86%], *C. glabrata* 18 [11.0%], and *C. guilliermondii* 11 [6.8%]. 51 [31.28%] came from Intensive Care Units (ICU). For the survival analysis, a 30-day follow-up of all cases was considered. In the bivariate analysis having candidemia different from *C. parapsilosis* [HR 0.23 (0.09-0.57)], the Karmofsky score <40 [HR 0.19 (0.06-0.61)] and having received antifungal treatment [HR 0.36 (0.24-0.68)], were found to be significant. In the multivariate analysis, the variables associated with mortality were: Karmofsky score <40 [p = <0.012], concomitant sepsis [p = <0.002]. Having candidemia due to *C. parapsilosis* [HR 0.38 (0.14-0.98) p = <0.047] and having received antifungal treatment [HR 0.32 (0.18-0.57) p = <0.000] constituted protective factors.

### **Conclusion**

The incidence of candidemia was higher than that reported in a Latin American study. *C. parapsilosis* was associated with lower mortality than the rest of the species. 68.7% of the candidemia were due to *Candida non-albicans*. The decreased susceptibility and / or resistance to fluconazole was 15.43% mainly due to the isolates of *C. glabrata*.

**Key words:** candida, candidemia, bloodstream infection.

## I. INTRODUCCIÓN

*Candida* spp. es un género de hongos unicelulares también llamados levaduras. *Candida* sp. se encuentra entre los patógenos más frecuentes en infecciones del torrente sanguíneo. En los últimos años, la información de diferentes países de todo el mundo ha mostrado esta tendencia. Varios estudios publicados recientemente en países latinoamericanos (1-3) incluyendo un reporte peruano que incluye data de nueve hospitales (4) mostraron que la candidemia es una infección del torrente sanguíneo importante en la región y que el conocimiento de la distribución de especies es relevante.

En los países latinoamericanos el acceso a una atención médica más compleja durante las últimas décadas ha sido asociado con nuevas complicaciones infecciosas adquiridas en el hospital. Las dos complicaciones más comunes incluyen infecciones nosocomiales multirresistentes y micosis invasivas. Sin embargo, dado que la candidemia no se reconoce como causa frecuente de sepsis, por los bajos índices de sospecha, la candidemia tiende a no ser considerada en la lista de diagnósticos diferenciales y se convierte en una consideración como causa de la sepsis mucho más tardía y por lo tanto el inicio de la terapia antifúngica se retrasa. (5, 6)

Las infecciones fúngicas invasivas son un problema de importancia creciente. El aumento sustancial podría explicarse por diferentes factores, entre los que destaca el incremento de pacientes con alteraciones del sistema inmunológico, los avances médicos que han mejorado el pronóstico de determinadas enfermedades que precisan de un considerable número de procedimientos invasivos, diagnósticos o terapéuticos, y el uso generalizado de antibioticoterapia de amplio espectro en

pacientes hospitalizados. *Candida* sp. constituye el tipo más frecuente de infección fúngica. Diferentes estudios europeos y estadounidenses demuestran que desde 1970 a nuestros días se ha multiplicado la incidencia de candidiasis invasiva por 40 (7). Actualmente la tasa anual de candidemias en hospitales generales es de 5 a 10 episodios por cada 10,000 ingresos, lo que supone el 5-15% de todas las septicemias nosocomiales (7) Varios estudios sitúan a *Candida* sp. en el cuarto lugar como patógeno causante de infección nosocomial en U.S.A. después de *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* sp. En España un estudio de Puig-Asensio y col. sitúa *Candida* sp. en el quinto lugar como microorganismo causante de infección del torrente sanguíneo (8). Los factores que influyen en la elevada tasa de mortalidad de las infecciones por cándida son múltiples; pero entre todos destaca el retraso en la instauración del tratamiento: bien por la dificultad de atribuir a un aislamiento el carácter de patógeno en determinadas muestras, bien por la gravedad de la enfermedad de base que puede enmascarar la participación de la levadura en el proceso, o bien por la baja sensibilidad diagnóstica de los hemocultivos (50%). Además, los factores de virulencia producidos por algunas especies de *Candida* (fosfolipasas, hidrolasas, adherencia) y las pocas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento también contribuyen a la elevada tasa de mortalidad de estas infecciones. Los factores asociados a mortalidad que se han identificado hasta la fecha son: enfermedad de base grave, gravedad del estado clínico (elevada puntuación en las escalas APACHE II y III) y persistencia de hemocultivos positivos. Por otra parte, en los pacientes con cáncer y candidemia, la neutropenia y la candidiasis diseminada son factores que también contribuyen a la mortalidad (9).

Los factores asociados a mortalidad en pacientes con candidemia en el Perú no han sido suficientemente estudiados, por lo cual se planteó el presente estudio para determinar los factores asociados a mortalidad en infecciones del torrente sanguíneo debidos a *Candida* sp. en nuestro medio.

### **OBJETIVOS GENERALES**

Evaluar los factores asociados a mortalidad por candidemia en pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Candida* sp.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de las infecciones del Torrente Sanguíneo (ITS) por *Candida* sp. en el Hospital Nacional Guillermo Almenara, en pacientes hospitalizados en camas de Hospitalización general y en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI).
- Evaluar las tasas de Resistencia a los agentes antifúngicos y los factores de Riesgo para Resistencia entre las cepas de *Candida* aislada de ITS en el Hospital Nacional Guillermo Almenara.

## **II. MATERIAL Y MÉTODO**

### **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectiva de los episodios de Candidemia diagnosticados por aislamiento de *Candida* sp. en hemocultivos desde julio del 2012 hasta febrero del 2015 para hacer un análisis de sobrevida y factores asociados a mortalidad en los primeros 30 días posteriores al diagnóstico de candidemia.

**Población:** Pacientes de 0- 99 años con diagnóstico de infección de torrente sanguíneo por *Candida* sp. en el Hospital Nacional Guillermo Almenara desde julio del 2012 hasta febrero del 2015.

### **Criterios de Selección:**

- **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes entre 0 y 100 años quienes hayan tenido un aislamiento en sangre periférica de *Candida* sp., entre julio del 2012 y febrero del 2015.
- Pacientes que tengan historia clínica disponible que permita el seguimiento durante los siguientes 30 días al diagnóstico de laboratorio.
- Sólo se incluyó el primer aislamiento de cada paciente entre julio del 2012 y febrero del 2015.

- **Criterios de Exclusión:**

- Aislamientos de hemocultivos procedentes de Catéter Venoso Central.

### **Procedimiento y técnica:**

Previa aprobación del protocolo por el Comité Institucional de Ética en Investigación para Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo

Almenara (HNGAI), se revisó el registro de Hemocultivos del Laboratorio de Microbiología del HNGAI, para identificar los aislamientos positivos a *Candida* sp. de los pacientes entre Julio del 2012 y Febrero del 2015 (todas las especies de *Candida* recuperadas correspondientes al primer aislamiento fueron consideradas); luego de lo cual se revisaron las historias clínicas correspondientes a los episodios del aislamiento microbiológico, y se llenó un Formato de Reporte de Caso (FRC) con las variables consignadas, incluyendo la valoración de sobrevida o muerte a los 30 días

del hemocultivo. Se revisaron los registros médicos de los pacientes y se incluyó información relevante (información demográfica, condiciones asociadas, tratamiento recibido y resultados). En todo momento la información fue registrada con código, con el objetivo de mantener la confidencialidad de la información de cada paciente.

### **Procedimientos de Laboratorio**

Los aislamientos obtenidos en la rutina hospitalaria durante el tiempo de estudio fueron conservados en el Laboratorio de la Institución y luego enviados al laboratorio de micología clínica del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y preservados en agua destilada y en medio de caldo YEPD (Extracto de levadura-peptona-dextrosa) a temperatura ambiente y a 4-8 °C respectivamente, hasta su evaluación. La identificación se hizo por métodos fenotípicos y bioquímicos: crecimiento en medio CHROMagar™ *Candida* medium (Difco, USA), prueba del tubo germinativo, morfología en medio Corn meal, crecimiento en medio hipertónico y por el sistema API 20C AUX (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France). Con la finalidad de diferenciar

*C. albicans* de *C. dubliniensis* y las especies crípticas de los complejos *C. parapsilosis* y *C. glabrata* se realizó PCR y secuenciamiento amplificándose las regiones ITS 1-4 del ADN ribosomal. Los productos amplificados de la región ITS 1-4 fueron enviados a MacroGen (Maryland, EE. UU.) para su secuenciamiento y los resultados generados fueron comparados con la base de datos de secuencias disponibles en GenBank. La susceptibilidad *in vitro*, de las especies de *Candida*, a 5 antifúngicos (anfotericina B, fluconazol, voriconazol, anidulafungina y posaconazol) se realizó siguiendo la metodología de microdilución en caldo del documento M27 A3 Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (The Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI). Las CMI's se determinaron visualmente a las 24 horas y fueron descritos como la más baja concentración en la cual se evidenció una prominente disminución en la turbidez cuando se comparó con el pozo control sin antifúngico, cuando se evaluaron los azoles y anidulafungina. En el caso de anfotericina B, se definió como la más baja concentración a la cual no se detectó crecimiento visible. Las cepas de *C. parapsilosis* (ATCC 22019) y *C. krusei* (ATCC 6258) fueron utilizados como controles de calidad. La interpretación de los puntos de corte fue evaluada de acuerdo a las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI's) de los documentos M27 A3 y M27 S4 de CLSI (**Tablas N° 5 y N° 6**). Debido a la falta de puntos de corte clínicos para anfotericina B, se usaron los puntos de corte epidemiológico con CMI de  $>2 \mu\text{g/mL}$  considerado como cepa tipo no salvaje (Non- Wild type). (34)

Así mismo, en ausencia de puntos de corte clínicos para posaconazol, los puntos de corte epidemiológico (ECV) son considerados útiles en la vigilancia de la aparición de susceptibilidad reducida a este antifúngico entre las especies de *Candida*. Estos

ECV son: 0.06 µg/ml para *C. albicans*, 0.12 µg/ml para *C. tropicalis*, 0.25 µg/ml para *C. parapsilosis*, 0.5 para ambos *C. krusei* y *C. guilliermondii* y 1 µg/ml para *C. glabrata*. (35,36,37)

### **Definición operacional de variables**

#### **Variable dependiente:**

- Resultado de sobrevida a los 30 días después de la toma de muestra de hemocultivo: se consignó la presencia de sobrevida o muerte ocurrido hasta los 30 días, luego del aislamiento de *Candida* sp. Variable dicotómica.

#### **Variables independientes:**

- **Edad:** Número de días y/o años que ha vivido una persona. En el presente estudio se consideró desde los 0 días hasta 100 años. **Variable numérica continua.** Posteriormente se categorizó de acuerdo con los siguientes rangos de edad: infante: ≤ 1 año; niños: >1 año hasta 18 años; adultos: edades entre 19 y 60 años; adultos mayores: ≥ 60.
- **Sexo:** Condición orgánica que diferencia al varón de la mujer. **Variable dicotómica, (Fem/Mas).**
- **Condición médica preexistentes** registrada en la Historia Clínica durante los 3 meses previos al aislamiento de *Candida* sp. como: cáncer hematológico, tumor sólido, trasplante de órgano, diagnóstico de VIH, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática crónica, diálisis crónica, enfermedad autoinmune, quemadura de tercer grado, neutropenia, candidemia neonatal. Representado por el **indicador dicotómico (si/no)**
- **Condiciones médicas existentes en las 48 horas** antes y después de la toma de muestra del hemocultivo según registro en historia clínica:

- *Fiebre*: registro de temperatura  $>37.5$  °C el día de la toma de muestra de hemocultivo. **Indicador dicotómico (si/no)**
- *Sepsis*: registro en Historia Clínica de Infección documentada o sospechada según los parámetros previstos por el Consenso 2001. (10) **Indicador Dicotómico (si/no)**
- *Sepsis severa*: registro en Historia Clínica de sepsis asociada a hipoperfusión tisular o disfunción orgánica, según parámetros del Consenso 2001. (10) **Indicador dicotómico (si/no)**
- *Presencia de Catéter Venoso Central (CVC) permanente*: Dispositivo de plástico colocado en vena cava superior, femoral o subclavia que puede ser tunelizado, colocado en forma permanente. **Indicador dicotómico (si/no)**
- *Presencia de Catéter Venoso Central (CVC) temporal*: Dispositivo de plástico colocado en vena cava superior, femoral o subclavia que puede ser tunelizado, colocado de forma temporal ( $\leq 15$  días). **Indicador dicotómico (si/no)**
- *Ventilación Mecánica*: registro en Historia Clínica de requerimiento de soporte ventilatorio mecánico. **Indicador dicotómico (si/no)**
- *Nutrición Parenteral Total (NPT)*: Registro en Historia Clínica de estar recibiendo NPT. **Indicador dicotómico (si/no)**
- *Hemodiálisis*: registro en Historia Clínica de estar recibiendo soporte de diálisis. **Indicador dicotómico (si/no)**
- *Neutropenia Severa*: registro en Historia Clínica de recuento de neutrófilos  $< 500$  cels/  $\mu$ L. **Indicador dicotómico (si/no)**
- **Tratamiento antimicrobiano recibido 14 días** antes de la toma de muestra de hemocultivo según historia clínica. **Indicador dicotómico (si/no)**
- **Antecedente de Bacteriemia en los 14 días** previos al aislamiento de candidemia. **Indicador dicotómico (si/no)**
- **Tratamiento con corticosteroides mayor a 1 mg/Kg/peso por día** que el paciente haya recibido en los 14 días previos a la toma de muestra del hemocultivo según

historia clínica. **Indicador dicotómico (si/no)**

- **Quimioterapia:** registro de haber recibido en los 14 días previos a la toma del hemocultivo de algún tipo de terapia oncológica. Indicador dicotómico (si/no).
- **Tratamiento antifúngico recibido 14 días antes del aislamiento:** registro en historia clínica de haber recibido algún tipo de tratamiento antifúngico en los 14 días antes del aislamiento de *Candida sp.* en el hemocultivo: Itraconazol, Anidulafungina, Caspofungina, Anfotericina Deoxicolato, Voriconazol, Fluconazol. Sin que se pudiese definir si estuvo asociado a profilaxis. **Indicador dicotómico (si/no).**
- **Tratamiento antifúngico: registro en historia clínica** de haber recibido algún tipo de tratamiento antifúngico posterior o en el mismo día del aislamiento de candidemia hasta los 30 días después de la toma de hemocultivo: Itraconazol, Anidulafungina, Caspofungina, Anfotericina Deoxicolato, Voriconazol, Fluconazol. **Indicador dicotómico (si/no).**
- **Especie de Cándida:** aislamiento de *Candida sp.* en torrente sanguíneo a partir de hemocultivos e identificación de especie: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondi*, *C. Haemoloni*, *C. lipolytica*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. **Indicador Nominal.**
- **Puntuación de Karnofsky:** Se categorizó para el análisis aquellos pacientes que tenían  $\leq 40$  y los que tenían  $\geq 50$ . **Indicador dicotómico (si/no).**

**Nota:** Para las variables Sepsis y Sepsis Severa se consideró el Consenso de Sepsis del 2001, ya que el estudio contempla historias clínicas entre el 2012 y el 2015, antes del Consenso del 2016. En donde las definiciones consideradas en la Historia Clínica están basadas en función del Consenso existente al momento de la

documentación de éstas.

**Tamaño de la muestra:**

Se incluyeron todos los casos de candidemia que cumplieran con los criterios de inclusión en el periodo de estudio de la cohorte retrospectiva, que correspondió a 163 episodios. Para definir el poder del estudio se hizo el cálculo con el software epi info 6.1, con un intervalo de confianza del 95%, un tamaño de muestra de 163 casos, utilizando como variable de exposición tratamiento tardío (inicio después de las 72 hrs) donde el riesgo de mortalidad es de 41.4% (5) y la variable de no exposición tratamiento temprano (inicio de tratamiento en las primeras 12 hrs) con una mortalidad del 11.1% (6), obteniéndose un poder del 99.01%.

**Plan de análisis:**

Luego de la colección de la información desde las historias clínicas en el formato de reporte de caso diseñado para el estudio según las variables previstas, se introdujo la información en una base de datos. Se hizo el análisis univariado para la caracterización descriptiva de acuerdo con el tipo de variable, reportándolas como porcentajes y medias con sus respectivas medidas de dispersión. Las variables continuas se expresaron en promedio y mediana; las variables categóricas se expresaron en porcentajes y fueron analizadas usando el test de  $X^2$  o la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0,05$  y una correlación  $> 0,5$ . Se introdujeron en el análisis multivariado las variables que en el análisis descriptivo (**Tabla N°1**) tuvieron una  $p \leq 0,05$ .

Luego se hizo el análisis bivariado y multivariado usando la regresión de Cox para determinar los factores asociados a la mortalidad (tratamiento antifúngico, sepsis severa, especie de *Cándida*) controlando esta relación por edad y sexo de los sujetos.

Se tomó como un valor de  $p < 0,05$  para indicar la significancia estadística. Todos los análisis se realizaron utilizando Stata versión 12.1 (StataCorp LP).

Se realizó un análisis de supervivencia considerando el evento (muerte) en el seguimiento, durante los primeros 30 días posteriores a la toma de muestra de hemocultivo, para lo cual se utilizó la gráfica de Kaplan-Meier.

**Consideraciones éticas:**

El presente estudio cuenta con la autorización del comité de ética del Hospital Nacional Guillermo Almenara y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

### III. RESULTADOS

Se identificaron 163 episodios de candidemia que cumplían con los criterios de inclusión durante el período de estudio (07/2012 - 02/2015). La incidencia general fue de 2.52 casos por cada 1,000 admisiones. La mediana de edad de los pacientes con candidemia fue de 58 años (0-100), y **97** (59.5%) de ellos fueron varones. En el tiempo de seguimiento de la cohorte se observó 65 eventos letales. La mortalidad de los infantes fue de 38.89% (**7/18**), 7.69% (**1/13**) en niños de 1-18 años y 38.18% (**21/55**) en adultos de 19-60 años. La mayor proporción de eventos letales se presentó en adultos mayores de 60 años ,46.75 % (36/77). **Ver Tabla N°1.**

De los 163 aislamientos, la *C. albicans* fue el principal agente 31.29% (51/163), seguido de *C. tropicalis* 25.15% (**41/163**), *C. parapsilosis* 20.86% (**34/163**), *C. glabrata* 11.04% (**18/163**), *C. guilliermondii* 6.75% (**11/163**). Hubo otras especies de candida aisladas como *C. haumoloni*, *C. lipolytica* y *C. krusei* en el 4.91% (**8/163**). **Tablas N°1 y N°2.**

La condición médica pre-existente más frecuente fue la diálisis crónica 14,72% (**24/163**) y 39.87% (**65/163**) episodios ocurrieron en el contexto de una cirugía reciente (dentro de los 3 meses previos al aislamiento de candidemia).

Las condiciones más frecuentes en las 48 horas antes del aislamiento fue la ventilación mecánica 37.42% (**61/163**) y la nutrición parenteral total 33.12% (**54/163**).

Ver **Tabla N°1.** La mayoría de los cultivos procedían de pacientes hospitalizados en la UCI general 31.28% (51/163) y 7.97% (13/163) de la UCI neonatal. En relación con la gravedad de la candidemia, la mediana de la puntuación de Karnofsky fue de 40 y 80.98% (132/163) pacientes tuvo puntuación  $\leq 40$ . 74.23%

(121/163) pacientes presentaban fiebre como síntoma asociado con el episodio de candidemia; 41.10% (67/163) pacientes tuvieron sepsis concomitantemente al episodio de candidemia, y en 19.6% (32/163) de ellos la sepsis fue considerada severa. El 11.04% (18/163) de los sujetos portaban catéter venoso central permanente y el 75.04% (123/163) tenían catéter venoso central temporal, el cual fue retirado en el 55.28% (68/123) de los casos.

En 7.97% (13/163) de los casos se informó una historia de bacteriemia en los 14 días previos al diagnóstico de candidemia, siendo *S. aureus* 23.07% (3/13) el agente más frecuente. En relación con la medicación recibida durante los 14 días previos al aislamiento de candidemia, se identificó que el 91% (148/163) recibió antibacterianos, el 21% (34/163) recibió corticoides y el 19.01% (31/163) recibió un antifúngico 14 días antes del aislamiento de candidemia.

En relación con el tratamiento antifúngico post-aislamiento y hasta 30 días después de la identificación de la candidemia, se identificó que el 68.71% (112/163) de los casos recibió tratamiento antifúngico, el fluconazol fue el agente utilizado más frecuentemente 65,17% (73/112) con una mediana del tratamiento de 8 días (0-48), seguido de anfotericina B desoxicolato 17,85% (20/112) y caspofungina 16,96% (19/112).

Los test de susceptibilidad se realizaron en 162 de las candidas aisladas, en una de ellas *C.parapsilosis*, no se logró realizar la prueba de resistencia por CLSI, debido a la falta de replicación en el laboratorio referencial. La disminución de susceptibilidad y/o resistencia a fluconazol en toda la muestra fue 15.43% (25/162), principalmente debido a los aislamientos de *C.glabrata* (18/162). El 4.3% (7/162) mostró disminución de susceptibilidad y/o resistencia a posaconazol,

principalmente debido a aislamientos de *C.albicans* (4/162). El 1.23% (2/163) de las cepas fueron resistentes a Anidulafungina. El 11.73% (19/162) mostraron susceptibilidad y/o resistencia a voriconazol, especialmente debido a los aislamientos nuevamente de *C.glabrata* (18/162). Tabla N° 4.

Para determinar los factores asociados a mortalidad, realizamos un análisis de las variables de forma bivariada y múltiple. Los resultados del análisis bivariado nos llevaron a identificar los factores potenciales asociados a la muerte de los sujetos, evidenciando que hay una mayor proporción de sujetos vivos entre los sujetos con *C. parapsilosis*, 82.35% (28/34); una mayor proporción de eventos letales entre aquellos que tenían una puntuación de Karnofsky  $\leq 40$  46.96% (62/132), mayor proporción de sujetos vivos entre los sujetos que recibieron tratamiento antifúngico, así como un mayor porcentaje de sobrevivientes en aquellos que no tuvieron sepsis severa 64.12% (84/13).

Todos los factores evaluados se incluyeron en un modelo de regresión de Cox con el fin de identificar la asociación entre las variables y el riesgo relativo de muerte. Hallándose que hay una reducción del 62% [HR=0.38;  $p < 0.05$ ] en el riesgo de muerte entre los sujetos con *C. parapsilosis* en comparación con los infectados por *C. albicans*. Controlando el tratamiento y otros factores, hay una reducción del 79% [HR=0.21;  $p < 0.012$ ] en el riesgo de muerte entre los sujetos con una puntuación de Karnofsky superior a 50 en comparación con aquellos con una puntuación inferior a 40. Observamos además una reducción estimada del 68% [HR=0.32;  $p < 0.01$ ] en el riesgo de muerte para pacientes tratados en comparación con pacientes no tratados. En relación con la presencia de sepsis severa, el HR fue de 2.74 ( $p < 0.002$ ) en comparación con aquellos sujetos que no presentaban esta

condición en la historia clínica. **Tabla N°3**. Se exploró en el análisis univariado si el retiro del CVC tenía algún efecto en la sobrevida, pero no se encontró diferencia en la sobrevida entre aquellos pacientes a quienes se les retiró el CVC versus aquellos en quienes se mantuvo el CVC.

Finalmente, exploramos la curva de supervivencia para cada factor en un rango de seguimiento de 30 días después del aislamiento, apreciándose que las curvas de sobrevida eran favorables en aquellos pacientes con infección por *Candida parapsilosis*, en comparación con la de los pacientes infectados con otras especies como *C.albicans* y *C.tropicales* (**Fig N°1**). La curva de sobrevida fue mayor en el grupo de pacientes que tenían una puntuación de Karfnosky  $\geq 50$ , comparado con aquellos que tenían una puntuación de  $\leq 40$  (**Fig N°2**). La curva de sobrevida de los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico luego del aislamiento fue mayor en comparación con aquellos pacientes que no recibieron tratamiento antifúngico (**Fig N°3**) así como en aquellos pacientes que no presentaron cuadro de sepsis severa vs aquellos pacientes que no tuvieron esta condición. (Fig N°4).

#### IV. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran una incidencia promedio de candidemia 2.52 casos por cada 1,000 admisiones, similar a la reportada por Tiraboschi, de 2.21 casos/1000 admisiones en un hospital universitario en Argentina (43) y por encima de la descrita por Nucci y col. (2) en la vigilancia epidemiológica publicada en el 2013 de América Latina. La incidencia general fue de 1,37 casos por cada 1000 admisiones, frente a 1.95 episodios /1000 admisiones para Argentina, y 1.18 como resultado global para el resto de América Latina y frente a la tasa observada en la vigilancia reportada en 3 hospitales en Lima de 2.04. (11) Los datos del estudio de Nucci incluyeron 21 hospitales en 7 países no incluía hospitales peruanos. (2) Los datos de países industrializados muestran una incidencia más baja y tendencias estables para las tasas de candidemia, que están más cerca de 1.0 caso/1000 admisiones (7,9,12,13). Recientes estudios de los investigadores italianos Tedeschi y col (14) y DeRosa y col (15) revelan una incidencia cercana a los informes latinoamericanos (1.8-2.2/1000 admisiones). En contraste, un estudio reciente de China y otro de España mostraron tasas por debajo de 1,0 casos por 1000 admisiones. (16, 17) Por otro lado un hospital de trauma en la India informó una incidencia global de candidemia de 7.76 y de 14.95 para las admisiones en la UCI, las tasas de incidencia más altas informadas hasta la fecha. (18) Los hallazgos de la incidencia en nuestro estudio podrían estar asociados con la complejidad de los pacientes que el hospital atiende y la necesidad de un mayor número de camas en las áreas de cuidados críticos.

Paz E. y col. mostraron que *Candida* sp. se había convertido en el segundo agente más frecuente en infección del torrente sanguíneo, luego de *S. aureus* en la UCI de

un hospital nacional en nuestro medio (40). En el presente estudio sólo el 31.28% (51/163) de los casos se encontraban hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos, diferente a lo observado por Pfaller, 44.5% de los aislamientos tuvieron a una Unidad de Cuidados Intensivos como procedencia (9), esta situación traduce la escasez de capacidad instalada para atender las necesidades de pacientes en condiciones críticas. En nuestro estudio la tasa de sobrevida total fue 60.12%, similar a otros reportes (14, 18, 25), con una tasa de mortalidad de 39.88% a los 30 días. Adicionalmente los pacientes más jóvenes en este estudio tuvieron una mayor sobrevida a los 30 días que lo reportado por Santolaya y col (26) en el estudio de vigilancia de candidemia en pacientes pediátricos [(60% vs. 25.8%) sobrevida a 30 días].

La mediana de la edad del paciente con candidemia fue más alta en este estudio comparada con la de otros estudios en Latinoamérica. Esto podría estar influenciado por el mayor número de pacientes con edad por encima de 60 años, la mediana encontrada fue de 58 años, mucho más alta que la reportada por Nucci (26 años), (2) Cortés (41.2) (1) y Wille (32.4 años) (3). Sin embargo, la mediana de edad fue muy similar a la reportada en un estudio multicéntrico en Brazil (56 años). (24)

Adicionalmente, los casos observados en la población anciana en esta serie también demostraron una alta mortalidad 46.75% (36/77), y en asociación con condiciones tales como cáncer, lo cual es similar a lo descrito en otras series en las que se enfocaron específicamente en evaluar la candidemia en pacientes adultos mayores. (23,25)

Por otro lado aunque *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada, podemos observar una muy alta proporción de *Candida no-albicans* (68.7%), con

*C. tropicalis* y *C. parapsilosis* como las más frecuentes después de *C. albicans* y *C. glabrata* fue la cuarta especie más frecuentemente aislada (11.04%), seguida por *C. guilliermondii*, 6.8% de todos los aislamientos. En este estudio nosotros encontramos sólo un aislamiento de *C. krusei*.

En general, cerca del 92-96% de los casos de candidemia son causados por 5 especies (*Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. guilliermondii*) (19,20). La distribución de frecuencia de las diferentes especies de este estudio son similares a los reportados en diferentes publicaciones de candidemia como las de Godoy y col. (20) y Dos Santos y col. (21) en Brasil, Riera y col (22) en Argentina, Cortés y col. (1) en Colombia, Bustamante y col (4) y Rodríguez y col (11) en un grupo de hospitales en Lima, pero casi duplica la proporción reportada en la amplia serie Latinoamericana reportada por Nucci y col., en donde *C. glabrata* correspondió al 6.3% del reporte total (2). Impresiona que *C. krusei* es una especie que no se aísla tan frecuentemente en países latinoamericanos, así como en la región Asia-Pacífico (23).

En el estudio realizado en tres hospitales de Lima, el porcentaje de Resistencia y/Susceptibilidad Disminuida a fluconazol fue de 13.3% (11), en nuestro estudio la Resistencia y/susceptibilidad disminuida a esta droga en toda la muestra fue 15.43% (25/162), principalmente debido a los aislamientos de *C. glabrata* 11.04% (18/162). Por otro lado es importante mencionar que teniendo en cuenta el punto de corte epidemiológico para posaconazol, en ausencia de puntos de corte clínicos para esta droga, el 4.3% (7/162) mostró disminución de susceptibilidad, principalmente debido a aislamientos de *C. albicans* (4/162). Adicionalmente los datos actuales son insuficientes para demostrar una correlación entre las pruebas de susceptibilidad in

vitro para *C. glabrata* y el resultado clínico para voriconazol. (38,39) El tener una mayor prevalencia de especies *no-albicans* en las infecciones del torrente sanguíneo, nos debe alertar sobre la posible falla al tratamiento empírico apropiado, pudiendo ser esta condición adicionalmente desfavorable para el pronóstico de los pacientes.

Las condiciones médicas pre-existentes más frecuentes en nuestro estudio fueron la diálisis crónica 14,72% y haber tenido una cirugía en los últimos 3 meses en el 39.87%, mientras que en el reporte latinoamericano de Nucci el antecedente de diálisis crónica estuvo presente en el 22.3% y el antecedente de cirugía en el 43.8% de los casos (2). Los factores de riesgo conocidos en relación a candidiasis invasiva y candidemia incluyendo colonización por *Candida*, exposición a antibióticos de amplio espectro, cirugía mayor reciente, pancreatitis necrotizante, diálisis, nutrición parenteral, corticosteroides y el uso de catéter venoso central (27), fueron muy frecuentes en la población de estudio, aunque no se capturó la información relacionada a colonización, y aunque el objetivo de este estudio no es determinar los factores de riesgo para tener candidemia, se puede apreciar que son muy comunes en la población de nuestro estudio.

De otro lado, la presencia de CVC en nuestro estudio estuvo presente en el 75.5% de los casos, comparable con la vigilancia latinoamericana, en el cual el 71.9% de los casos contaban con un CVC al momento del diagnóstico de candidemia (2). La remoción del catéter se realizó en el 55.3% (68/123) de los casos y aunque en muchos de los estudios el retiro del CVC se asocia con mejor supervivencia (26,43), en nuestro estudio no se logró evidenciar una diferencia significativa en cuanto a mortalidad en aquellos que se les retiró el CVC vs aquellos en quienes se mantuvo

el dispositivo. En relación con los potenciales factores asociados a mortalidad, el aislamiento de *C.parapsilosis* se asoció con menor mortalidad comparada con el resto de especies identificadas (17.65 %;  $p < 0.05$ ), esta información es similar a la descrita por Andes y col

(28) en un metaanálisis en el que describe menor mortalidad para esta especie (*C. parapsilosis* 22.7 % vs otras especies 33.0%;  $p = < 0.001$ ), observación descrita también por Pappas y col (29) aspecto interesante a tener en consideración ya que además esta especie se asocia con la presencia de catéter venoso central, como lo reporta Devrim y col (30). Las definiciones de tratamiento apropiado e inapropiado, basados en la etiología del germen causal de una infección son el argumento principal para el conocimiento mandatorio de la epidemiología local e institucional que permita un tratamiento empírico adecuado, con mayor probabilidad de mejores desenlaces. En el 2013, se publicó las recomendaciones para el diagnóstico de candidemia en América Latina, considerando las limitaciones que como región se evidencian y entre las más importantes la necesidad de la identificación de la especie, ya que el conocer la prevalencia de organismos que pueden predecir resistencia permitiría una mejor elección de la droga de manejo inicial (42).

El tratamiento antifúngico analizado en el modelo de regresión de Cox en el que se incluyeron todos los factores evaluados, se pudo apreciar la reducción estimada del riesgo de muerte del 68% ( $p < 0.00$ ) para aquellos pacientes tratados en comparación con los pacientes no tratados, lo cual nos permite valorar la falta de tratamiento como un factor asociado a mortalidad en nuestro estudio. Garey y Morrel (5,6) mostraron que el retraso en el diagnóstico o el inicio tardío de la terapia en candidemia se asociaban a menor sobrevida (41% y 33%).

En muchos países, Perú entre ellos, candidemia no es reconocida como causa de sepsis seria e importante y aunque las definiciones de Sepsis cambiaron en el 2016, los parámetros del Consenso 2001, permitían establecer rangos de severidad que son los que se han plasmado en el presente estudio. Clínicamente los síntomas de fungemia no son específicos y existe en general una baja sospecha en pacientes de alto riesgo, lo cual puede contribuir con un diagnóstico y tratamiento apropiado diferido (11). El inicio temprano de tratamiento es reconocido como un factor predictor de sobrevida (6, 31)

En nuestro estudio, una puntuación de Karnofsky  $\leq$  de 40 constituye un factor asociado a mortalidad, aspecto comparable con lo mostrado en otros estudios, controlando el tratamiento y otros factores, hay una reducción del 79% del riesgo de muerte entre los sujetos con una puntuación  $\geq$  50 ( $p < 0.012$ ) como el de Ellis y col (32), en el que la puntuación de Karnofsky  $\leq$  40 se asoció con un OR de 4.76. Es importante mencionar que la mayoría de los estudios utilizan escalas de gravedad como el APACHE II en los estudios prospectivos, lo cual permite hacer una valoración en tiempo real de la gravedad del paciente y el desenlace clínico final, estudios recientes como el de Nucci y col (33), muestran que una puntuación APACHE II alta se asocia a menor sobrevida a 30 días.

Otro factor asociado con mortalidad en el presente estudio fue la presencia de sepsis, con un HR de 2.74 ( $p < 0.002$ ) en comparación con aquellos pacientes que no presentaron esta condición. Poves-Alvarez, entre otros autores describen la asociación entre Shock séptico y mortalidad en pacientes con Candidemia (OR 2.694) (27).

En relación a las limitaciones de nuestro estudio cabe mencionar que al ser un

estudio observacional no se tuvo control sobre la estandarización del inicio de tratamiento. En muchos casos la identificación de especie no se logró realizar a nivel local por falta de insumos y sólo se conoció la identificación final de las candidas cuando se completaron las pruebas en el laboratorio del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. Por otro lado, la sensibilidad diagnóstica de los hemocultivos para *Candida* sp., es usualmente del 50% (41), cuando se cumplen los estándares recomendados en el momento y volumen del procedimiento; sin embargo, en nuestro medio estos aspectos se pueden ver afectados por las condiciones logísticas de nuestras instituciones (falta de insumos, falta de estandarización en el volumen del set de hemocultivo, toma de muestra luego del inicio de antifúngico, etc.). Esto podría traducir un sub-diagnóstico de los episodios de candidemia en esta institución durante el período de estudio. La fortaleza más importante de nuestro estudio es poder brindar información sobre la epidemiología en un hospital de alta complejidad en nuestro medio, pero sobre todo poder transmitir sobre los factores asociados a mortalidad en nuestro entorno.

## V. CONCLUSIONES

La incidencia general fue de 2.52 casos por cada 1,000 admisiones, la cual supera el promedio reportado en el estudio latinoamericano y el reportado por el estudio de epidemiológico que incluye tres hospitales en Lima.

La incidencia de *C. glabrata* también duplica a la notificada en la región.

Los principales factores asociados a mortalidad fueron una puntuación de Karfnosky  $\leq 40$ , no haber recibido tratamiento antifúngico y tener sepsis severa asociada.

La candidemia por *C. parapsilosis* se asoció a menor mortalidad que el resto de las especies. Un porcentaje inusualmente alto de nuestras especies de *Candida* fue de especies no *Candida albicans*, siendo *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* casi tan frecuentes como *C. albicans*.

La susceptibilidad disminuida y/o resistencia a fluconazol fue de 15.43% principalmente debido a los aislamientos de *C. glabrata*.

### **Declaración de Conflicto de Interés**

Ninguno para la elaboración de este estudio

## VI. BIBLIOGRAFIA

1. Cortes JA, Reyes P, Gomez 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 Bogota, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(6):631-7.
2. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373.
3. Wille MP, Guimaraes T, Furtado GH, Colombo AL. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(3).
4. Bustamante B, Martins MA, Bonfietti LX, Szeszs MW, Jacobs J, Garcia C, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* isolates from bloodstream infections in Lima, Peru. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 6):855-60.
5. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):25-31.
6. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3640-5.
7. Benjamin DK, Jr., Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in

- neonates. *Semin Perinatol.* 2003;27(5):375-83.
8. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):O245-54.
  9. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(1):65-9.
  10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
  11. 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.* 2017;12(4):e0175172.
  12. 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):e0127534.
  13. 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(8):2816-23.
  14. Tedeschi S, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Cristini F, Cioni G, et al.

- Epidemiology and outcome of candidemia in internal medicine wards: A regional study in Italy. *Eur J Intern Med.* 2016;34:39-44.
15. De Rosa FG, Corcione S, Filippini C, Raviolo S, Fossati L, Montrucchio C, et al. The Effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in candidemia in internal medicine wards [corrected]. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125149.
  16. Li Y, Du M, Chen LA, Liu Y, Liang Z. Nosocomial Bloodstream Infection Due to *Candida* spp. in China: Species Distribution, Clinical Features, and Outcomes. *Mycopathologia.* 2016;181(7-8):485-95.
  17. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol.* 2013;51(12):4167-72.
  18. Tak V, Mathur P, Varghese P, Gunjiyal J, Xess I, Misra MC. The epidemiological profile of candidemia at an Indian trauma care center. *J Lab Physicians.* 2014;6(2):96-101.
  19. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 6:5-10.
  20. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, Bustamante B, Calvo B, Almeida LP, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(3):401-5.
  21. Santos ER, Dal Forno CF, Hernandez MG, Kubica TF, Venturini TP, Chassot F, et al. Susceptibility of *Candida* spp. isolated from blood cultures as evaluated using the M27-A3 and new M27-S4 approved breakpoints. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.*

- 2014;56(6):477-82.
22. Riera F, Medeot M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, et al. [Candidemia epidemiology in Cordoba Argentina. Surveillance study of five institutions]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2014;71(2):89-93.
  23. Tan TY, Hsu LY, Alejandria MM, Chaiwarith R, Chinniah T, Chayakulkeeree M, et al. Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. *Med Mycol*. 2016;54(5):471-7.
  24. Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LF, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146909.
  25. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, Rosin C, Maurel C, Borelli M. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(2):131-7.
  26. Santolaya ME, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):e40-4.
  27. Poves-Alvarez R, Cano-Hernandez B, Munoz-Moreno MF, Balbas-Alvarez S, Roman-Garcia P, Gomez-Sanchez E, et al. Impact of empirical treatment with antifungal agents on survival of patients with candidemia. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):6-14.
  28. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin*

- Infect Dis. 2012;54(8):1110-22.
29. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):634-43.
  30. Devrim I, Yaman Y, Demirag B, Oymak Y, Carti O, Ozek G, et al. A single center's experience with *Candida parapsilosis* related long-term central venous access device infections: the port removal decision and its outcomes. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(5):435-41.
  31. Eliakim-Raz N, Babaooff R, Yahav D, Yanai S, Shaked H, Bishara J. Epidemiology, microbiology, clinical characteristics, and outcomes of candidemia in internal medicine wards-a retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2016;52:49-54.
  32. Ellis M, Hedstrom U, Jumaa P, Bener A. Epidemiology, presentation, management and outcome of candidemia in a tertiary care teaching hospital in the United Arab Emirates, 1995-2001. *Med Mycol*. 2003;41(6):521-8.
  33. Nucci M, Braga PR, Nouer SA, Anaissie E. Time of catheter removal in candidemia and mortality. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(6):455-61.
  34. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, Castanheira M, Cuenca-Estrella M, Diekema DJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol*. 2012 Jun;50(6):2040-6.
  35. Espinel-Ingroff A, Pfaller MA, Bustamante B, Canton E, Fothergill A, Fuller J, et al. Multilaboratory study of epidemiological cutoff values for detection of resistance in eight *Candida* species to fluconazole, posaconazole, and voriconazole.

- Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(4):2006-12.
36. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of clinical and laboratory standards institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. *J Clin Microbiol* 2012;50:2846–56.
  37. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for posaconazole and voriconazole and *Candida* spp. As determined by 24-hour CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol*. 2011 Feb;49(2):630-7.
  38. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard—Third Edition:M27- A3. CLSI,Wayne, PA, USA, 2008.
  39. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Fourth Informational Supplement M27- S4. CLSI,Wayne, PA, USA, 2012.
  40. Paz EL, Ponce de Leon D, Ramirez R. 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. *Acta Med Per*. 2008;25(3):140-7.
  41. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 31;67(6):813-816.
  42. Colombo A, Cortes J, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado T, Queiroz Telles F, et al. Recommendations for the diagnosis of candidemia in Latin America. *Rev*

Iberoam Micol.2013;30:150–7

43. 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 Chilena Infectol 2017; 34 (5): 431-440

## VII. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características Generales

| Variable  | Vivos |        | Fallecidos |       |
|---|-------|--------|------------|-------|
|   | n     | %      | n          | %     |
|   | 98    | 60.12  | 65         | 39.88 |
| Edad  |       |        |            |       |
| Media ( $\pm$ desv. Estandar)                                   | 45.86 | 29.06  | 57.72      | 27.39 |
| <b>Edad categorías</b>  |       |        |            |       |
| Infante   | 11    | 61.11  | 7          | 38.89 |
| Niños   | 12    | 92.31  | 1          | 7.69  |
| Adultos   | 34    | 61.82  | 21         | 38.18 |
| Adultos mayores   | 41    | 53.25  | 36         | 46.75 |
| <b>Sexo</b>   |       |        |            |       |
| Femenino  | 40    | 60.61  | 26         | 39.39 |
| Masculino   | 58    | 59.79  | 39         | 40.21 |
| <b>Aislamiento de candida</b>                                   |       |        |            |       |
| <i>Candida albicans</i>   | 23    | 45.10  | 28         | 54.90 |
| <i>Candida glabrata</i>   | 10    | 55.56  | 8          | 44.44 |
| <i>Candida guilliermondii</i>                                   | 7     | 63.64  | 4          | 36.36 |
| <i>Candida haemulonii</i>                                       | 1     | 100.00 | 0          | 0.00  |
| <i>Candida lipolytica</i>                                       | 6     | 100.00 | 0          | 0.00  |
| <i>Candida parapsilosis</i>                                     | 28    | 82.35  | 6          | 17.65 |
| <i>Candida tropicalis</i>                                       | 22    | 53.66  | 19         | 46.34 |
| <i>Candida krusei</i>   | 1     | 100.00 | 0          | 0.00  |
| <b>Condición médica pre-existente</b>                           |       |        |            |       |
| Cáncer hematológico   | 9     | 81.82  | 2          | 18.18 |
| Tumor sólido  | 10    | 50.00  | 10         | 50.00 |
| Trasplante de riñón   | 3     | 75.00  | 1          | 25.00 |
| Trasplante de hígado  | 4     | 100.00 | 0          | 0.00  |
| VIH   | 1     | 20.00  | 4          | 80.00 |
| Enfermedad cardíaca   | 13    | 54.17  | 11         | 45.83 |
| Enfermedad pulmonar   | 13    | 59.09  | 9          | 40.91 |
| Enfermedad hepática   | 8     | 88.89  | 1          | 11.11 |
| Diálisis crónica  | 17    | 70.83  | 7          | 29.17 |
| Cirugía reciente (en los últimos 3 meses antes del aislamiento) | 38    | 58.46  | 27         | 41.54 |
| Enfermedad Autoinmune   | 9     | 69.23  | 4          | 30.77 |
| Quemadura tercer Grado  | 1     | 50.00  | 1          | 50.00 |
| Neutropenia   | 3     | 100.00 | 0          | 0.00  |
| Candidemia neonatal   | 8     | 61.54  | 5          | 38.46 |
| Trasplante progenitores hematopoyéticos (auto)                  | 1     | 100.00 | 0          | 0.00  |
| Trasplante progenitores hematopoyéticos (alo)                   | 1     | 50.00  | 1          | 50.00 |
| <b>Condiciones 48 hrs antes del aislamiento</b>                 |       |        |            |       |
| Ventilación mecánica  | 35    | 57.38  | 26         | 42.62 |

| Variable  | Vivos |        | Fallecidos |       |
|---|-------|--------|------------|-------|
|   | n     | %      | n          | %     |
| Nutrición parenteral total  | 34    | 62.96  | 20         | 37.04 |
| Diálisis  | 16    | 66.67  | 8          | 33.33 |
| Neutropenia < 500 cel/mL  | 5     | 83.33  | 1          | 16.67 |
| <b>Servicio de Hospitalización al momento del aislamiento</b>           |       |        |            |       |
| Medicina  | 7     | 46.67  | 8          | 53.33 |
| Cirugía   | 15    | 60.00  | 10         | 40.00 |
| Pediatría   | 7     | 87.50  | 1          | 12.50 |
| Emergencia  | 6     | 37.50  | 10         | 62.50 |
| UCI general   | 17    | 53.12  | 15         | 46.88 |
| UCI cardíaca  | 3     | 60.00  | 2          | 40.00 |
| UCI pediatría   | 1     | 100.00 | 0          | 0.00  |
| UCI neonatal  | 9     | 69.23  | 4          | 30.78 |
| Otro  | 33    | 68.75  | 15         | 31.25 |
| <b>Puntuación Karnofsky</b>   |       |        |            |       |
| <=40  | 70    | 53.03  | 62         | 46.96 |
| >= 50   | 28    | 90.32  | 3          | 9.68  |
| Media (± desv. Estándar)  | 41.07 | 10.98  | 35         | 5.99  |
| <b>Fiebre</b>   | 73    | 60.33  | 48         | 39.67 |
| <b>Sepsis severa</b>  | 14    | 43.75  | 18         | 56.25 |
| <b>Catéter venoso central permanente</b>                                | 13    | 72.22  | 5          | 27.78 |
| <b>Catéter venoso central temporal</b>                                  | 74    | 60.16  | 49         | 39.84 |
| <b>Acción sobre el catéter luego de 72hrs de aislamiento</b>            |       |        |            |       |
| - Retiro de catéter venoso central                                      | 45    | 66.18  | 23         | 33.82 |
| - Reemplazo de catéter venoso central                                   | 40    | 63.49  | 23         | 36.51 |
|   |       |        |            |       |
| <b>Antecedente de bacteriemia en los 14 días previos al aislamiento</b> | 9     | 69.23  | 4          | 30.77 |
| <b>Medicación 14 días antes del aislamiento de <i>Candida</i></b>       |       |        |            |       |
| <b>Antibacteriano</b>   | 89    | 60.14  | 59         | 39.86 |
| <b>Corticoides</b>  | 21    | 61.76  | 13         | 38.24 |
| <b>Inmunosupresor</b>   | 6     | 66.67  | 3          | 33.33 |
| <b>Quimioterapia</b>  | 8     | 80.00  | 2          | 20.00 |
| <b>Antifúngico</b>  | 22    | 70.97  | 9          | 29.03 |
| <b>Tratamiento Candidiasis (hasta 30d después del aislamiento)</b>      |       |        |            |       |
| - Paciente Recibió tratamiento antifúngico                              | 76    | 67.85  | 36         | 32.15 |
| - Paciente No recibió tratamiento antifúngico                           | 22    | 43.13  | 29         | 56.87 |
| <b>Medicamento recibido</b>   |       |        |            |       |
| Anfotericina B desoxicolato   | 11    | 55.00  | 9          | 45.00 |
| Fluconazol  | 54    | 73.97  | 19         | 23.03 |
| Caspofungina  | 11    | 57.89  | 8          | 42.11 |

**Tabla 2. Distribución de especies y tratamiento de 163 episodios de candidemia por grupo etario.**

|  | Infante<br>n=18 | Niños<br>n=13 | Adultos<br>n=55 | Mayores<br>≥60<br>n=77 | n=163         |
|--|-----------------|---------------|-----------------|------------------------|---------------|
| <b>Distribución de especies</b>                                      |                 |               |                 |                        |               |
| <i>Candida albicans</i>  | 9 (50)          | 0             | 20              | 22                     | 51            |
| <i>Candida tropicalis</i>  | 2 (11.1)        | 3 (23.1)      | 15              | 21                     | 41            |
| <i>Candida parapsilosis</i>  | 6 (33.3)        | 7 (53.8)      | 12              | 9                      | 34            |
| <i>Candida glabrata</i>  | 0               | 2             | 1               | 15                     | 18            |
| <i>Candida guilliermondii</i>  | 1 (5.5)         | 1             | 5               | 4                      | 11            |
| <i>Candida lipolytica</i>  | 0               | 0             | 1               | 5                      | 6             |
| <i>Candida haemulonii</i>  | 0               | 0             | 1               | 0                      | 1             |
| <i>Candida krusei</i>  | 0               | 0             | 0               | 1                      | 1             |
| <b>Tratamiento antifúngico</b>                                       |                 |               |                 |                        |               |
| Anfotericina   | 6/16 (33.3)     | 1 (7.7)       | 7 (12.7)        | 6 (7.8)                | 20/112 (17.8) |
| Fluconazol   | 9/16 (50.0)     | 9 (69.2)      | 20 (57.1)       | 35 (71.4)              | 73/112 (65.2) |
| Caspofungina   | 1/16 (5.55)     | 2 (16.7)      | 8 (22.8)        | 8 (10.4)               | 19/112 (17.0) |
| <b>Sobrevida a los 30 días</b>                                       | 11/16 (68.7)    | 12/12 (100)   | 34/35 (97.1)    | 41/49 (83.6)           |               |
| <b>Nota:</b> Las cantidades en el paréntesis son los porcentajes (%) |                 |               |                 |                        |               |

**Tabla 3. Análisis bivariado y multivariado de mortalidad entre pacientes con candidemia**

|                                      | Bivariado |                |         | Multivariado |               |         |
|--------------------------------------|-----------|----------------|---------|--------------|---------------|---------|
|                                      | HR        | CI             | p-value | HR           | CI            | p-value |
| <b>Edad</b>                          |           |                |         |              |               |         |
| Infante (<=1 año)                    | 1         | Ref            |         | 1            | Ref           |         |
| Niños (1 a 18 años)                  | 0.18      | (0.023 - 1.54) | p=0.120 | 0.52         | (0.05 - 4.80) | p= 0.57 |
| Adultos (19 a 60 años)               | 1.09      | (0.46 - 2.58)  | p=0.842 | 0.91         | (0.35 - 2.35) | p= 0.86 |
| Adulto mayor (> 60 años)             | 1.28      | (0.56 - 2.91)  | p=0.548 | 0.84         | (0.33 -2.15)  | p= 0.72 |
| <b>Sexo</b>                          |           |                |         |              |               |         |
| Mujeres                              | 1         | Ref            |         | 1            | Ref           |         |
| Varones                              | 0.95      | (0.57 - 1.59)  | p=0.85  | 0.89         | (0.54 - 1.57) | p= 0.70 |
| <b>Aislamiento de <i>Candida</i></b> |           |                |         |              |               |         |
| <i>C. albicans</i>                   | 1         | Ref            |         | 1            | Ref           |         |
| <i>C. parapsilosis</i>               | 0.23      | (0.09 - 0.57)  | p=0.002 | 0.38         | (0.14 - 0.99) | p=0.050 |
| <i>C. tropicalis</i>                 | 0.76      | (0.41 - 1.42)  | p=0.402 | 1.17         | (0.59 - 2.32) | p=0.650 |
| Otras especies médicas               | 0.52      | (0.26 - 1.04)  | p=0.067 | 0.67         | (0.32 - 1.4)  | p=0.218 |
| <b>Puntuación Karfnosky</b>          |           |                |         |              |               |         |
| <=40                                 | 1         | Ref            |         | 1            | Ref           |         |
| >=50                                 | 0.19      | (0.06 - 0.61)  | p=0.006 | 0.21         | (0.06 - 0.71) | p=0.012 |
| <b>Tratamiento Antifúngico</b>       |           |                |         |              |               |         |
| No tratado                           | 1         | Ref            |         | 1            | Ref           |         |
| Tratado                              | 0.35      | (0.21 - 0.59)  | p=0.001 | 0.32         | (0.18 - 0.57) | p=0.000 |
| <b>Sepsis severa</b>                 |           |                |         |              |               |         |
| No Sepsis                            | 1         | Ref            |         | 1            | Ref           |         |
| Sepsis severa                        | 2.12      | (1.21 - 3.73)  | p=0.008 | 2.74         | (1.44 - 5.22) | p=0.002 |

**Tabla 4. Distribución de MIC de fármacos antifúngicos contra las especies de *Candida* más comunes**

| TOTALES                  | ≤ 0.03 | 0.06 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1  | 2 | 4 | ≥8 |
|--------------------------|--------|------|-------|------|-----|----|---|---|----|
| <b>Fluconazole</b>       |        |      |       |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. albicans</i>       |        |      | 18    | 26   | 3   | 1  |   | 1 | 2  |
| <i>C. parapsilosis</i>   |        |      | 3     | 11   | 10  | 5  | 3 |   | 1  |
| <i>C. tropicalis</i>     |        |      | 10    | 21   | 9   |    | 1 |   |    |
| <i>C. glabrata</i>       |        |      |       | 3    | 4   | 3  | 3 | 4 | 1  |
| <i>C. guilliermondii</i> |        |      |       |      |     | 8  | 3 |   |    |
| <b>Posaconazole</b>      |        |      |       |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. albicans</i>       | 46     | 2    | 1     | 2    |     |    |   |   |    |
| <i>C. parapsilosis</i>   | 28     | 4    |       | 1    |     |    |   |   |    |
| <i>C. tropicalis</i>     | 32     | 7    | 2     |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. glabrata</i>       | 7      | 1    | 3     | 5    | 2   |    |   |   |    |
| <i>C. guilliermondii</i> | 4      | 3    | 2     | 2    |     |    |   |   |    |
| <b>Anfotericina B</b>    |        |      |       |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. albicans</i>       |        |      | 4     | 19   | 28  |    |   |   |    |
| <i>C. parapsilosis</i>   |        |      |       | 12   | 18  | 3  |   |   |    |
| <i>C. tropicalis</i>     |        |      |       | 4    | 25  | 12 |   |   |    |
| <i>C. glabrata</i>       |        |      | 3     | 3    | 12  |    |   |   |    |
| <i>C. guilliermondii</i> |        | 1    | 3     | 6    | 1   |    |   |   |    |
| <b>Anidulafungina</b>    |        |      |       |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. albicans</i>       | 50     |      |       |      |     | 1  |   |   |    |
| <i>C. parapsilosis</i>   | 3      |      | 2     | 1    | 10  | 13 | 4 |   |    |
| <i>C. tropicalis</i>     | 41     |      |       |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. glabrata</i>       | 17     |      |       |      |     | 1  |   |   |    |
| <i>C. guilliermondii</i> | 1      |      | 1     |      | 2   | 7  |   |   |    |
| <b>Voriconazole</b>      |        |      |       |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. albicans</i>       | 47     | 2    | 1     | 1    |     |    |   |   |    |
| <i>C. parapsilosis</i>   | 31     | 1    | 1     |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. tropicalis</i>     | 40     | 1    |       |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. glabrata</i>       | 15     | 1    | 2     |      |     |    |   |   |    |
| <i>C. guilliermondii</i> | 8      | 3    |       |      |     |    |   |   |    |

**Leyenda:**

|  |   |
|--|---|
|  | <b>Resistente</b>   |
|  | <b>Susceptible-dosis-dependiente</b>  |
|  | <b>Insuficiente data que demuestre correlación entre resultado in vitro y respuesta clínica</b> |
|  | <b>Susceptible</b>  |

Ver tablas 5 y 6

**Tabla 5. Guía para interpretación de susceptibilidad *in vitro* de especies más comunes de Candida a Anidulafungina, según documento CLSI M27-S4**

| <b>Especie de Candida</b> | <b>CMI (µg/mL) Susceptible</b> | <b>CMI (µg/mL) Intermedio</b> | <b>CMI (µg/mL) Resistente</b> |
|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <i>C. albicans</i>        | ≤ 0.25                         | 0.5                           | ≥ 1                           |
| <i>C. tropicalis</i>      | ≤ 0.25                         | 0.5                           | ≥ 1                           |
| <i>C. krusei</i>          | ≤ 0.25                         | 0.5                           | ≥ 1                           |
| <i>C. parapsilosis</i>    | ≤ 2                            | 4                             | ≥ 8                           |
| <i>C. guilliermondii</i>  | ≤ 2                            | 4                             | ≥ 8                           |
| <i>C. glabrata</i>        | ≤ 0.12                         | 0.25                          | ≥ 0.5                         |

**Tabla 6. Guía para interpretación de susceptibilidad *in vitro* de especies más comunes de**

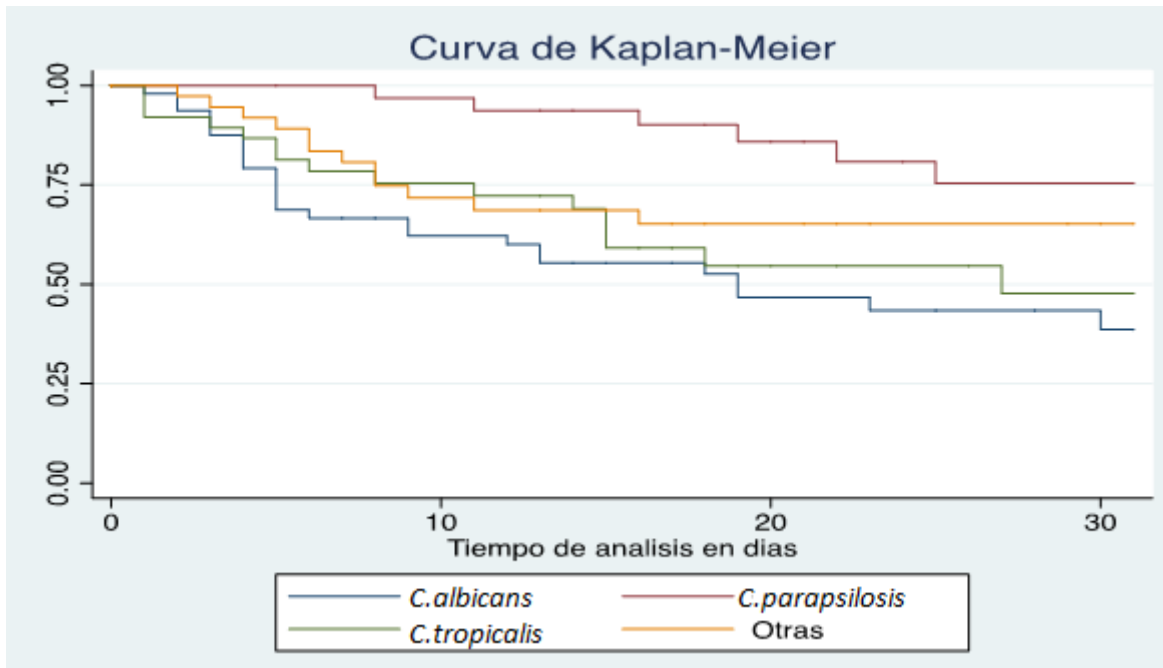
***Candida* a los azoles, según documento CLSI M27-S4**

| <b>Azol/Especie de <i>Candida</i></b> | <b>CMI (µg/mL) Susceptible</b> | <b>CMI (µg/mL) Susceptible-dosis-dependiente</b> | <b>CMI (µg/mL) Resistente</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------|
| <b>FLUCONAZOL</b>                     |                                |  |                               |
| <i>C. albicans</i>                    | ≤ 2                            | 4  | ≥ 8                           |
| <i>C. tropicalis</i>                  | ≤ 2                            | 4  | ≥ 8                           |
| <i>C. krusei</i> *                    | -                              | -  | -                             |
| <i>C. parapsilosis</i>                | ≤ 2                            | 4  | ≥ 8                           |
| <i>C. glabrata</i>                    | -                              | ≤ 32   | ≥ 64                          |
| <b>VORICONAZOL</b>                    |                                |  |                               |
| <i>C. albicans</i>                    | ≤ 0.12                         | 0.25-0.5   | ≥ 1                           |
| <i>C. tropicalis</i>                  | ≤ 0.12                         | 0.25-0.5   | ≥ 1                           |
| <i>C. krusei</i>                      | ≤ 0.5                          | 1  | ≥ 2                           |
| <i>C. parapsilosis</i>                | ≤ 12                           | 0.25-0.5   | ≥ 1                           |
| <i>C. glabrata</i> **                 | -                              | -  | -                             |

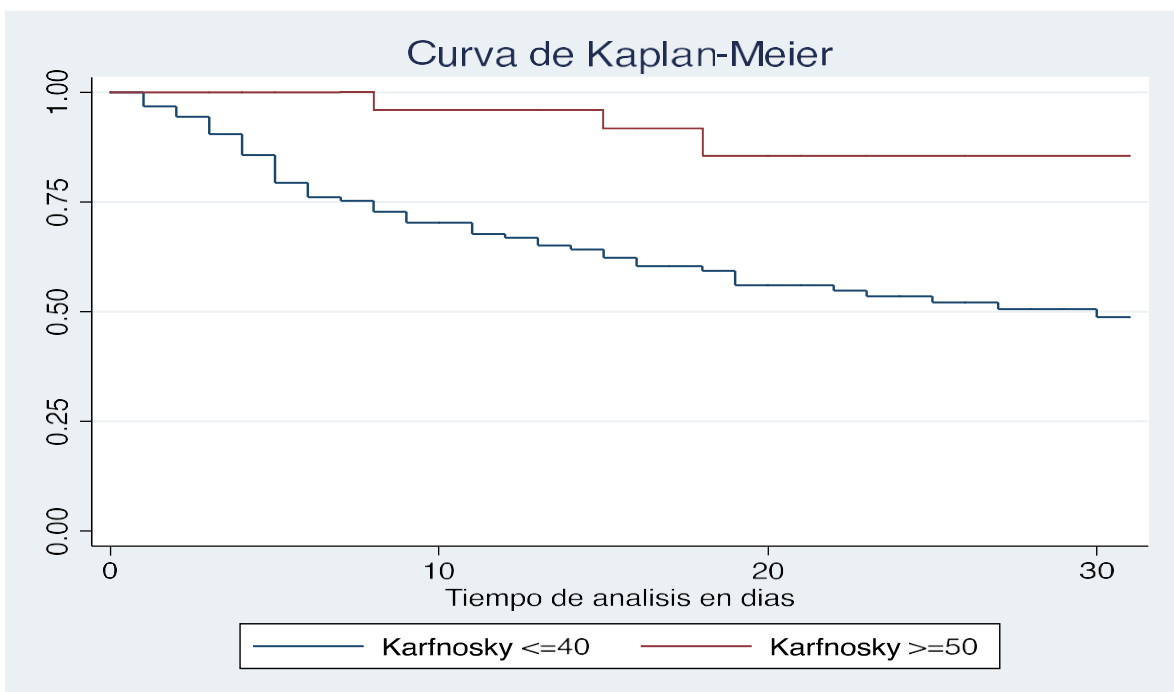
\* Se asume que los aislados de *C. krusei* son intrínsecamente resistentes a fluconazol y sus CMI no deben interpretarse utilizando esta escala. Todas las cepas deben ser reportadas como resistentes.

\*\*Los datos actuales son insuficientes para demostrar una correlación entre las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y el resultado clínico para *C. glabrata* y voriconazol.

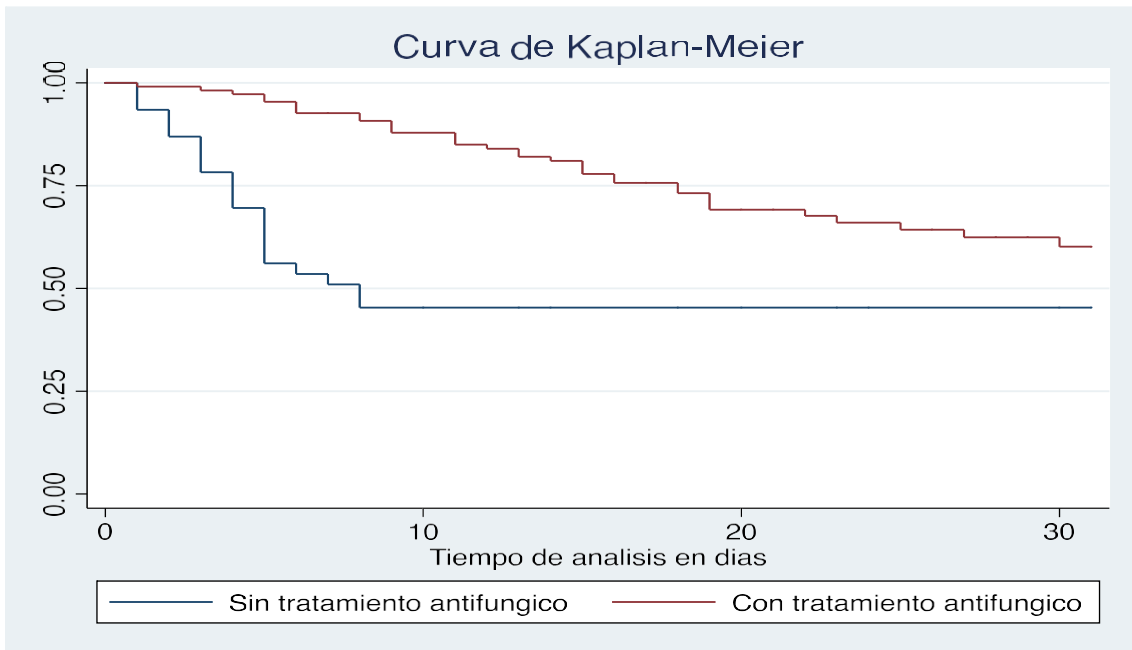
**Figura 1- Curva de sobrevida según tipo de *Candida***



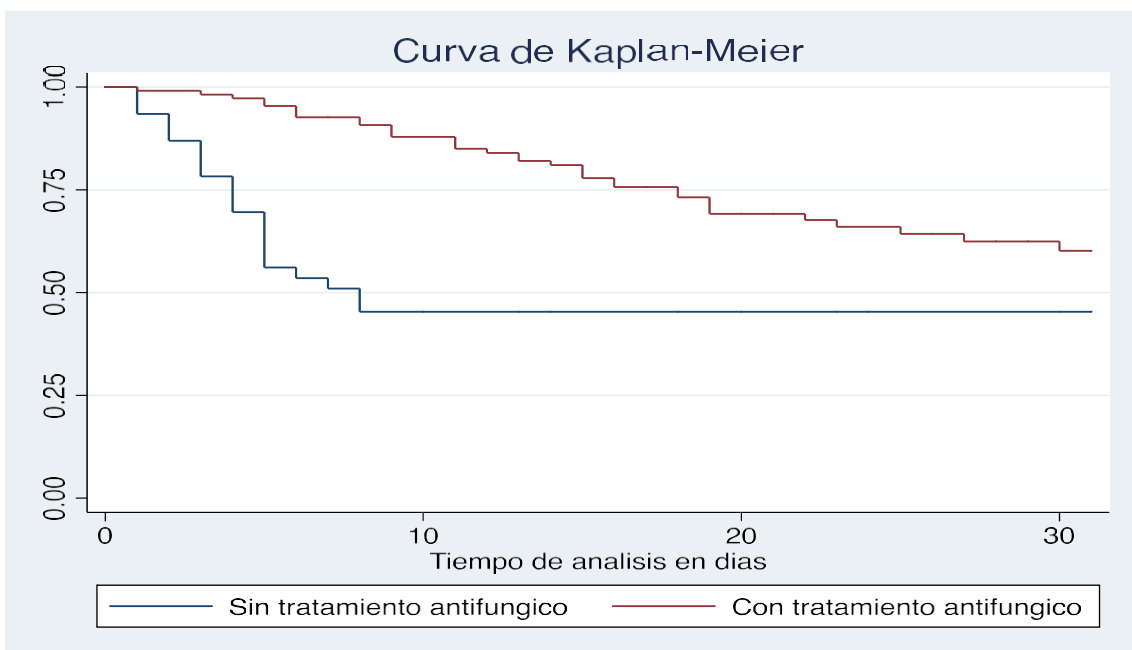
**Figura 2- Curva de sobrevida según puntuación de Karfnosk**



**Figura 3- Curva de sobrevida según si recibió tratamiento antifúngico o no después del aislamiento de *Candida* sp.**



**Figura 3- Curva de sobrevida según si recibió tratamiento antifúngico o no después del aislamiento de *Candida* sp.**



**Figura 4- Curva Sobrevida Sepsis Severa vs No Sepsis Severa a los 30 días.**

