



Colonización por *Candida* en enfermos en estado crítico[†]

Íñiguez RC,* Morales CI,[‡] Rivera ME[§]

Resumen

Objetivo: Evaluar si la colonización por *Candida* sp. es un factor de mal pronóstico y predictor de infección, y conocer factores de riesgo asociados en pacientes críticos. **Diseño:** Estudio prospectivo, transversal y observacional. Se realizó análisis de frecuencias y asociación con χ^2 y prueba exacta de Fisher. **Pacientes:** Se incluyeron 198 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva y Cuidados Intermedios del Hospital Ángeles Mocel. **Resultados:** La incidencia de colonización fue del 45.5% y de infección 3.5%. La colonización incrementó la estancia (OR 7.76, IC 95% 4.11-14.63). La colonización multifocal tiene mayor riesgo de infección (OR 6.52, IC 95% 1.18-36.01) y de muerte (OR 3.19, IC 95% 1.07-9.47). Los factores de riesgo asociados fueron estancia prolongada (OR 7.76, IC 95% 4.11-14.63), antibiótico de amplio espectro (OR 7.00, IC 95% 3.37-14.51), ventilación mecánica (OR 4.41, IC 95% 2.10-9.24) y catéter venoso central (OR 3.98, IC 95% 2.08-7.62). **Conclusiones:** La colonización multifocal predice el riesgo de infección y de muerte. Aumenta el tiempo de estancia hospitalaria. Los factores de riesgo son: estancia prolongada, uso de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica y catéter venoso central.

Palabras clave: *Candida*, estado crítico.

Summary

Objective: Evaluate if the colonization by *Candida* sp. is a factor of badly outcome and early predictor of infection, likewise the associated risk factors in critically ill patients. **Design:** Prospective, cross and observational study. Analysis of frequencies was carried out and association with the χ^2 or Fisher's exact test. **Patients:** 198 patients were included from the Intensive Care Unit and intermediate care unit at the Hospital Angeles Mocel. **Results:** The incidence of colonization was 45.5% and infection of 3.5%. Otherwise colonization increase the stay at the Unit (OR 7.76, 95% CI 4.11-14.63). The multiple-site colonization represent a greater risk of infection (OR 6.52, 95% CI 1.18-36.01) and death (OR 3.19, 95% CI 1.07-9.47). The related risk factors were longer stay at the Unit (OR 7.76, 95% CI 4.11-14.63), broad-spectrum antibiotic (OR 7.00, 95% CI 3.37-14.51), mechanical ventilation (OR 4.41, 95% CI 2.10-9.24) and central venous catheter. (OR 3.98, 95% CI 2.08-7.62). **Conclusions:** Multiple-site colonization predicts the risk of infection and also death. In the other hand the colonization increases the stay at ICU. The risk factors related to colonization were: longer stay at Unit, broad-spectrum antibiotic, mechanical ventilation and central venous catheter.

Key words: *Candida*, critically ill patients.

[†] Primer lugar en el Concurso de Trabajos Libres en Cartel de las VIII Jornadas Médicas del Hospital Ángeles Mocel. Septiembre, 2008.

* Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos, Hospital General de México.

[‡] Jefe de la División de Medicina Crítica, Hospital Ángeles Mocel.

[§] Infectólogo, Hospital Ángeles Mocel.

Correspondencia:

Dr. César Íñiguez Ramírez

Correo electrónico: cesar_76mi@hotmail.com

Aceptado: 4-12-2008.

INTRODUCCIÓN

La *Candida* es un hongo que existe predominantemente en su forma unicelular, mide de 4 a 6 μ m. Es de apariencia ovoide (llamada blastospora), existe en forma sexuada y asexuada. Se reproduce formando esporas por medio de mitosis, que tras la ruptura de la célula madre son liberadas, se reconoce en tres etapas: pseudohifa, hifa y levadura. De la gran variedad de especies de *Candida* tan sólo nueve son reconocidas como patógenos para los humanos. *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata*. Se considera a la *Candida* como un

comensal humano, comúnmente encontrado en la piel, en expectoraciones bronquiales, en el tracto genital femenino y a lo largo de todo el tracto gastrointestinal.

La candidemia es hoy en día la cuarta infección nosocomial sanguínea más frecuente en EUA.¹⁻³ En las Unidades de Terapia Intensiva se ubica en tercer lugar.¹ En EUA se mostró un incremento de 487% de las infecciones sanguíneas originadas por *Candida* en los hospitales de gran concentración durante los años de 1980 a 1989.^{1,2} La frecuencia reportada por especies es *C. albicans* 40-60%, *C. glabrata* 20-30%, *C. krusei* 5-10%, *C. lusitanae* 0-5%, *C. parapsilosis* 10-20% y *C. tropicalis* de 20-30%.²

La mortalidad general por candidemia fue de 25-60% en la pasada década, actualmente la mortalidad general es alrededor del 38%.^{1,2} Incremento de la estancia hospitalaria de hasta 30 días más.²

El impacto económico es de hasta 41,000 dólares. En Europa la colonización ocasiona gastos hasta por 8,000 euros y en candidemia hasta 16,000 euros.¹

Los factores de riesgo más conocidos son: estancia prolongada en UCI, antibióticos de amplio espectro, hemodiálisis, catéteres venosos centrales, gravedad de la enfermedad, nutrición parenteral total, perforación gastrointestinal o cirugía, pancreatitis, esteroides y otros inmunosupresores, ventilación mecánica, transfusiones múltiples, colonización por *Candida* y diabetes mellitus.^{1,2,4}

El diagnóstico se establece por las siguientes definiciones: colonización: es la presencia de *Candida* en muestras no significativas como orofaringe, boca, orina o de aspiración traqueal. La infección: es la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios: 1. Candidemia documentada por un hemocultivo. 2. Examen oftalmológico consistente en endoftalmitis por *Candida* en pacientes con sepsis. 3. Aislamiento de *Candida* en muestras significativas como líquido pleural, pericárdico o peritoneal. 4. Demostración de *Candida* por histopatología.¹⁻⁴

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo, transversal y observacional, que se realizó en el Hospital Ángeles Mocol, de agosto a diciembre de 2007.

El objetivo principal es conocer si la colonización es un factor de mal pronóstico o de infección y los objetivos secundarios son: 1. Determinar la incidencia de colonización e infección, 2. Identificar factores de riesgo asociados, 3. Determinar el tiempo en que ocurre la colonización por *Candida* sp.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes que ingresaron a UTI y UCI. Ambos sexos. Mayor de 16 años de edad. Los criterios de exclusión: infección por *Candida* un mes previo a su ingreso (comprobada o sospechada).

A los pacientes se les calificó con 3 escalas de gravedad (APACHE II, SAPS II y SOFA) se realizaron cultivos en orina, exudado faríngeo, aspirado gástrico, y otros sitios sospechosos de infección; se midió fórmula blanca de la citometría hemática y PCR a su ingreso y cada 48 h hasta su egreso de la Unidad. Además se investigaron factores de riesgo.

Los resultados obtenidos se capturaron en una base de datos del Programa SPSS versión 10.0. Posteriormente se realizó un análisis de frecuencias y un análisis de asociación para datos nominales con la prueba χ^2 y en valores menores de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes de agosto de 2007 a diciembre del mismo año, se excluyeron 2 por infección por *Candida* sp. a nivel urinario; se analizaron 198 pacientes, 76 pacientes (38.4%) pertenecientes a la UTI y 122 pacientes (61.6%) a la UCI. El promedio de edad fue de 62.38 años (16 a 92), 89 (44.9%) mujeres y 109 (55.1%) hombres.

INCIDENCIA

De los 198 pacientes estudiados de la UTI y la UCI se encontró que el 45.5% (90 pacientes) se colonizaron por *Candida* sp. y del total se infectó un 3.5% (7 pacientes), todos los infectados estaban previamente colonizados; de los pacientes infectados, cinco la presentaron a nivel urinario (71.4%), uno en peritoneo (14.3%) y uno con infección sistémica que equivale al 14.3%. Del total de los pacientes colonizados el 47.8% (43 pacientes) estaban en la UTI, y el 52.2% (47 pacientes) en la UCI.

Del total de las muestras para cultivos recolectadas, 307 fueron positivas para una especie de *Candida*, siendo la más frecuente *C. albicans* seguida por *C. glabrata* (Cuadro I).

Las características generales entre los pacientes colonizados y los no colonizados se muestran en el cuadro II.

Cuadro I. Incidencia de *Candida* por especies.

Especie	n	%
<i>C. albicans</i>	214	69.7
<i>C. glabrata</i>	52	16.9
<i>C. tropicalis</i>	36	11.7
<i>C. krusei</i>	3	0.9
<i>C. zeylanoides</i>	2	0.6

Cuadro II. Características generales.			
	Colonizados	No colonizados	Total
Estancia en la unidad (días)			
<i>Promedio (intervalo)</i>	7.4 (1-44)	2.6 (1-11)	4.8 (1-44)
Estancia hospitalaria (días)			
<i>promedio (intervalo)</i>	13.9 (1-70)	7.7 (1-47)	10.5 (1-70)
Estancia prolongada (días)			
<i>Frecuencia (%)</i>	64 (71.1%)	26 (24.1%)	90 (45.5%)
Antibiótico amplio espectro			
<i>Frecuencia (%)</i>	42 (46.7%)	12 (11.1%)	54 (27.3%)
Hemodiálisis			
<i>Frecuencia (%)</i>	7 (7.8%)	1 (0.9%)	8 (4%)
Catéter venoso central			
<i>Frecuencia (%)</i>	73 (81.1%)	56 (51.9%)	129 (65.2)
NPT			
<i>Frecuencia (%)</i>	15 (16.7%)	4 (3.7%)	19 (9.6%)
Perforación intestinal			
<i>Frecuencia (%)</i>	7 (7.8%)	0 (0%)	7 (3.5%)
Cirugía gastrointestinal			
<i>Frecuencia (%)</i>	15 (16.7%)	4 (3.7%)	19 (9.6%)
Pancreatitis			
<i>Frecuencia (%)</i>	3 (3.3%)	1 (0.9%)	4 (2%)
Esteroides			
<i>Frecuencia (%)</i>	31 (34.4%)	12 (11.1%)	43 (21.7%)
Inmunosupresor			
<i>Frecuencia (%)</i>	2 (2.2%)	1 (0.9%)	3 (1.5%)
Ventilación mecánica			
<i>Frecuencia (%)</i>	32 (35.6%)	12 (11.1%)	44 (22.2%)
Transfusión masiva			
<i>Frecuencia (%)</i>	1 (1.31)	4 (3.7%)	5 (2.5%)
Diabetes mellitus			
<i>Frecuencia (%)</i>	23 (25.6%)	24 (22.2%)	47 (23.7%)
APACHE II puntos			
<i>promedio (intervalo)</i>	11 (0-47)	8.3 (1-23)	9.6 (0-47)
SAPS II puntos			
<i>promedio (intervalo)</i>	28.9 (9-99)	22.1 (5-64)	25.2 (5-99)
SOFA puntos			
<i>promedio (intervalo)</i>	3 (0-16)	1.5 (0-9)	2.2 (0-16)
Leucocitos μ L	11,577	9,923	10675
<i>promedio (intervalo)</i>	(4,600-51,466)	(4,750-22,050)	(4,600-51,466)
Neutrófilos %			
<i>promedio (intervalo)</i>	76.4 (26-90)	76 (46-97)	76.2 (26-97)
Linfocitos %			
<i>promedio (intervalo)</i>	16.1 (3-70)	17.3 (2-40)	16.8 (2-70)
Monocitos %			
<i>promedio (intervalo)</i>	4.2 (1-9)	4.5 (0-10)	4.4 (0-10)
Eosinófilos %			
<i>promedio (intervalo)</i>	1.4 (0-17)	1.1 (0-10)	1.2 (0-17)
Bandas %			
<i>promedio (intervalo)</i>	1.4 (0-17)	0.8 (0-9)	1.2 (0-17)
PCR mg/dL			
<i>promedio (intervalo)</i>	6.7 (0-18)	3.7 (0-19)	5 (0-19)

PRONÓSTICO

Al analizarse la morbilidad se tomó en cuenta la estancia y se encontró que los pacientes colonizados tienen una estancia mayor de 3 días en comparación a los no colonizados con un OR 7.76 (IC 95%, 4.11-14.63) y un valor de $p = 0.0000$. No encontramos asociación de la colonización con el estado de gravedad (Cuadro III).

Dentro de la citometría hemática sólo se encontró que los pacientes colonizados tienen mayor leucocitosis y mayor linfopenia en comparación con los pacientes no colonizados y un aumento en los niveles de PCR en los colonizados (Cuadro III).

Se presentó una mortalidad total de 10.6% (21 pacientes) durante su estancia en UTI y UCI; al incluir la estancia hospitalaria total se obtuvo una mortalidad de 14.1% (28 pacientes).

La mortalidad en los pacientes colonizados fue de 18.9% (17 pacientes) contra un 10.2% (11 pacientes) de los que no se colonizaron. De los que se infectaron sólo murieron 2 pacientes, uno en la UTI y el otro en hospitalización; en los 2 casos el foco infeccioso fue a nivel urinario. Al asociarse la colonización con la mortalidad no se encontró asociación significativa con un OR 2.05 (IC 95%, 0.90-4.64); al igual que los pacientes infectados por *Candida* sp. no se encontró mayor riesgo de mortalidad que los no infectados con un OR 2.53 (IC 95%, 0.46-13.77).

FACTORES DE RIESGO

Cuando analizamos los factores de riesgo para la colonización se encontraron significativos los siguientes en orden de importancia: Estancia prolongada, antibiótico de amplio espectro, ventilación mecánica, catéter venoso central, esteroides, NPT, cirugía gastrointestinal y hemodiálisis (Cuadros IV y V).

Cuadro III. Asociación de riesgo con escalas de gravedad y marcadores inflamatorios.

Escala	OR	IC 95%	p
APACHE II	2.50	0.60 - 10.29	0.16
SAPS	4.46	0.90 - 22.08	0.04
SOFA	3.78	0.74 - 19.23	0.08
Leucocitos	1.90	1.06 - 3.40	0.02
Neutrófilos	1.60	0.84 - 3.05	0.14
Linfocitos	2.34	1.26 - 4.36	0.006
Monocitos	0.59	0.05 - 6.67	0.56
Eosinófilos	2.00	0.74 - 5.41	0.16
Bandas	2.95	0.74 - 11.76	0.10
PCR	2.66	1.21 - 5.86	0.01

En relación al tiempo de colonización encontramos que el 50% (45 pacientes) llegaron colonizados, 33.3% (30 pacientes) se colonizó al 3º día, 12.2% (11 pacientes) al 5º día, y el 4.5% (4 pacientes) se colonizaron después del 7º día.

De los pacientes colonizados el 68.9% (62 pacientes) estaban colonizados en un solo foco y el 31.1% (28 pacientes) de forma multifocal. En el 80% (72 pacientes) sólo se aisló una especie de *Candida* y en el 20% (18 pacientes) más de 2 especies. Al analizar estos 2 factores, se encontró que la colonización multifocal tiene mayor riesgo de infección con un OR 6.52 (IC 95%, 1.18-36.01) y $p = 0.02$, mayor riesgo de muerte con OR 3.19 (IC 95%, 1.07-9.47) $p = 0.03$; en cambio con el aislamiento de más de 2 especies no se encontró significancia para infección ni mortalidad (Cuadro V).

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la incidencia de colonización por *Candida* sp. es del 45.5%, discretamente inferior a la reportada por Petri (1997)⁵ en donde se incluyeron a 435 pacientes médicos y quirúrgicos de UTI, donde obtu-

Cuadro IV. Asociación de riesgo con factores de riesgo.

Factor de riesgo	OR	IC 95%	p
Estancia prolongada	7.76	4.11 - 14.63	0.0000
Antibiótico de amplio espectro	7.00	3.37 - 14.51	0.0000
Hemodiálisis	9.02	1.08 - 74.79	0.01
Catéter venoso central	3.98	2.08 - 7.62	0.0000
NPT	5.20	1.65 - 16.29	0.002
Perforación intestinal	NA	NA	0.01
Cirugía gastrointestinal	5.20	1.65 - 16.29	0.002
Esteroides	4.20	2.00 - 8.81	0.0001
Inmunosupresor	2.57	0.22 - 28.92	0.41
Ventilación mecánica	4.41	2.10 - 9.24	0.0000
Transfusión masiva	0.29	0.03 - 2.66	0.24
Diabetes mellitus	1.20	0.62 - 2.31	0.58

Cuadro V. Asociación de riesgo con características de la colonización.

Característica de la colonización	OR	IC 95%	p
Multifocal para infección	6.52	1.18 - 36.01	0.02
Multifocal para mortalidad	3.19	1.07 - 9.47	0.03
> 2 especies para infección	2.12	0.35 - 12.63	0.34
> 2 especies para mortalidad	1.20	0.36 - 4.58	0.45

vieron una frecuencia del 56%. Azoulay (2006)⁶ investigó principalmente la colonización en el tracto respiratorio y reportó una incidencia del 26.6%, siendo mayor que la encontrada en este estudio (que fue del 11.4%); sin embargo, a diferencia de este estudio ellos colectaron muestras de secreción bronquial por medio de lavado bronquial por broncoscopia en los pacientes con sospecha y datos clínicos de infección pulmonar. En cambio reportaron una incidencia de colonización extrapulmonar del 39.7%, similar a la de este estudio.

Se encontró una incidencia de infección del 3.5% y de éstas, 5 a nivel urinario, una peritoneal y una sistémica, mientras que Petri (1997)⁵ reportó una incidencia similar del 2%, de las cuales fueron 3 sepsis, 4 peritoneales y una diseminada. Existe un reporte por Bougnoux (2007),⁷ un estudio multicéntrico francés, donde se reporta una incidencia de candidemia en el 6.7%; sin embargo, ellos sólo incluyeron a pacientes con criterios para sepsis y todos se hemocultivaron, a diferencia de este estudio que incluimos a todos los pacientes que ingresaron a UTI y UCI; por tal motivo sólo se encontró un caso de candidemia. Charles (2003)⁸ reportó una incidencia de candidemia de 2.1 pacientes por 1,000 admisiones, a diferencia de este estudio; el tiempo de seguimiento fue a 10 años, con 34,676 ingresos; ellos encontraron a la *C. albicans* con un 55%, sin embargo no podemos compararlo con este estudio en el que sólo se encontró un caso por *C. glabrata*.

La mortalidad total en el estudio fue del 14.1%, con una mortalidad de los pacientes colonizados del 18.9% contra un 10.2% de los que no se colonizaron. Mientras que Petri (1997)⁵ encontró una mortalidad total del 33% y en los colonizados del 31% contra un 26% de los no colonizados, esta diferencia puede estar dada porque en este estudio se incluyeron pacientes de UCI y menos graves con un promedio de APACHE II de 9.6 puntos, en comparación a los 14 puntos de los pacientes de Petri y a pesar de un SOFA similar de 2.2 contra 3. Sin embargo, el riesgo de muerte por el solo hecho de estar colonizado no aumentó, tanto en lo reportado por Petri, con una $p = 0.26$, como en el resultado de este estudio que se reportó una $p = 0.08$. Para Charles (2005)⁹ la mortalidad total reportada fue del 46.6% y al igual que el estudio previo, los pacientes eran más graves con un SAPS II promedio de 43.3 puntos, comparado con 25.2 puntos de este estudio. Y el riesgo de muerte no aumentó en los pacientes colonizados.

En cuanto a la morbilidad se encontró que los pacientes colonizados, en comparación con los no colonizados, presentaron una estancia mayor, con una media de 7.4 días y un rango de 1 a 44, contra 2.6 días con una $p = 0.0000$, al igual que Charles (2005)⁹ quien reportó en

colonizados una estancia de 25.6 ± 16.3 días contra 16.9 ± 9.9 días con una $p = 0.0015$. Azoulay (2006)⁶ describió en pacientes colonizados a nivel de la vía aérea una estancia más prolongada tanto en la UTI como en la estancia hospitalaria, con una $p < 0.0001$.

León (2006)¹⁰ comparó el estado de gravedad de los pacientes colonizados con los que no se colonizaron, utilizando la escala de APACHE II, sin embargo no encontró diferencias entre los dos grupos, con una $p = 0.14$. Cuando en este estudio analizamos el estado de gravedad, utilizamos 3 escalas y al igual que León no encontramos diferencias entre ambos grupos, el APACHE II con una $p = 1.16$, SOFA $p = 0.08$ y SAPS II $p = 0.04$ con un OR 4.46 (IC 95%, 0.90-22.08).

En cuanto a los factores de riesgo, se encontró que los que están asociados son: estancia prolongada, antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica y catéter venoso central con una $p = 0.0000$, el uso de esteroides $p = 0.0001$, NPT y cirugía gastrointestinal $p = 0.002$ y hemodiálisis $p = 0.01$; en cambio, a la terapia inmunosupresora, transfusión masiva y la diabetes mellitus no se les encontró significancia. En cuanto al estudio publicado por León (2006),¹⁰ se encontró asociación con sepsis severa, NPT, colonización por *Candida* y cirugía gastrointestinal con una $p < 0.001$, sin encontrar significancia con antibióticos de amplio espectro, catéter venoso central o arterial, catéter urinario, ventilación mecánica, esteroides y hemodiálisis; estas diferencias son porque en este estudio las asociamos con la colonización y además no se analizaron los mismos. En cambio, en lo publicado por McKinnon (2001)¹¹ se encontró como predictor independiente, tanto para colonización como para infección, al catéter venoso central, la diarrea y múltiples procedimientos quirúrgicos, además de otros factores con significancia como ventilación mecánica, estancia prolongada, hemodiálisis, NPT y antibióticos de amplio espectro que coinciden más con lo que se encontró en este estudio.

Por otro lado, se encontró que la colonización multifocal es un predictor tanto para infección como para mortalidad, con un OR de 6.52 y una $p = 0.02$ para infección y un OR 3.19 con una $p = 0.03$ para mortalidad; Martino (1989)¹² demostró un riesgo del 32% para desarrollar candidemia en pacientes con colonización multifocal, comparado con un 1% de los colonizados unifocales, sin embargo ellos lo realizaron en pacientes neutropénicos.

Normand (2005)¹³ reportó que los pacientes se colonizaron al 8.4 ± 5.2 días de su ingreso a UTI. Azoulay (2006)⁶ reporta mayor riesgo de colonización a mayor estancia, encontrando que al día cinco de estancia se colonizó el 19.54%, al día 15 el 31.4% y después del día 30 el 33.6%. De forma controversial en este estudio, se encontró que a

mayor tiempo de estancia, menor el porcentaje de colonización, el 50% de los pacientes estaban colonizados desde su ingreso, al día tres se colonizaron el 33.3% y después del día siete sólo el 4.5%; esta situación puede ser explicada por el tiempo de estancia en el estudio de Azoulay que fue de una media de 17 días; Normand de 12 días y en este estudio de 7.4 días.

CONCLUSIONES

En la UTI y la UCI del Hospital Ángeles Mocel la incidencia de colonización por *Candida* fue del 45.5% y de infección por *Candida* del 3.5%.

La especie más común encontrada en los pacientes colonizados fue la *C. albicans* seguida de las no *albicans*.

El 50% de los pacientes ingresados a UCI y a UTI, llegaron colonizados a la Unidad y después de su ingreso, el día de mayor riesgo para colonización fue el 3^{er} día de estancia. El 68.9% de los pacientes colonizados, presentaron colonización unifocal y en el 80% se aisló sólo una especie de *Candida*.

La colonización y la infección por *Candida* sp. no fueron predictores de mortalidad. La colonización sí fue un predictor de morbilidad, con una estancia prolongada.

La colonización multifocal predice la infección por *Candida* sp., y es un factor asociado a mortalidad. Los pacientes con colonización multifocal tienen 6 veces más riesgo de desarrollar infección por *Candida* sp. y 3 veces más riesgo de morir.

Los factores de riesgo asociados para colonización que encontramos de mayor importancia fueron: la estancia prolongada, el uso de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica y catéter venoso central.

REFERENCIAS

1. Lipsett P. Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med* 2006; 34: S215-S224.
2. Vincent J, Anaissie E, Bruining H et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206-216.
3. Ostrosky L, Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857-863.
4. Edwards J. *Candida species in Principles and practice of infectious diseases*. Mandell G, et al (editors) Churchill Livingstone. 2000.
5. Petri M, König J, Moecke H et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 317-325.
6. Azoulay E, Timsit J, Tafflet M et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129: 110-117.
7. Bougnoux M, Kac G, Aegerter P et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to Intensive Care Units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2007; DOI 10.1007/s00134-007-0865-y.
8. Charles P, Doise J, Quenot J et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2162-2169.
9. Charles P, Dalle F, Aube H et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 393-400.
10. León C, Ruiz S, Saavedra P et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-737.
11. McKinnon P, Goff D, Kern J et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the Surgical Intensive Care Unit. *Arch Surg* 2001; 136: 1401-1409.
12. Martino P, Girmenia C, Venditti M et al. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989; 64: 2030-2034.
13. Normand S, François B, Dardé M et al. Oral nystatin prophylaxis of *Candida* spp. colonization in ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1508-1513.