

Candidemia en pacientes críticamente enfermos sin neutropenia: lo que el internista debe saber

Adrián Camacho-Ortiz,* Félix H. Rositas Noriega,** Javier Ramos Jiménez**

RESUMEN

La candidemia es una enfermedad con elevada prevalencia en los hospitales, principalmente en la unidad de cuidados intensivos, que resulta en elevada mortalidad. En el decenio de 1990 disminuyeron las infecciones nosocomiales ocasionadas por *C. albicans*, pero incrementaron los casos originados por *C. glabrata*. Estos casos se atribuyeron a la elevada prescripción de fluconazol e itraconazol, aprobados por la FDA, y a su relación con infecciones de especies no *albicans*. Los pacientes críticamente enfermos son más susceptibles de padecer candidemia e infecciones profundas por *Candida*. El diagnóstico requiere sospecha significativa y del análisis de los factores predisponentes, pues los ensayos de laboratorio no son muy específicos y los cultivos tienen poca sensibilidad. Es importante identificar las especies de *Candida*, ya que tienen diferentes mecanismos de resistencia. Se dispone de gran variedad de medicamentos antifúngicos para el tratamiento de la candidemia; entre éstos, la anfotericina B, fluconazol, caspofungina o combinaciones de anfotericina B y fluconazol se prescriben con mayor frecuencia. Algunos fármacos (posaconazol, rauconazol, micafungina y anidulafungina) aún se investigan y se pronostican resultados prometedores.

Palabras clave: *Candida*, críticamente enfermo, candidemia, antifúngicos.

ABSTRACT

Candidemia is an entity that is prevalent in the hospital setting and is associated with high mortality. In the last decade there have been major epidemiological changes in *Candida* blood borne infections (especially non-*albican* species), strongly associated with the introduction of azoles. Critically ill patients often have multiple risk factors for developing candidemia and deep *Candida* infections. Diagnosis of this entity still relies mainly on clinical grounds and on high medical suspicion because laboratory assays are not very specific and cultures are not a hundred percent sensitive. Species identification is important in guiding treatment because species like *C. glabrata* and *C. krusei* are fluconazole resistant. There is a great array of antifungal medications of which some are well known for their effectiveness but also for their toxicity and adverse effects; newer medications like caspofungin have demonstrated similar antifungal activity with a better safety profile. Voriconazole and posaconazole have very promising results and could be the medications of choice in the future.

Key words: *Candida*, critically ill, candidemia, antifungal.

Cuando los médicos tratan a pacientes con sepsis, piensan en un agente causal de origen bacteriano como primera posibilidad y dejan en segundo término a otros

microorganismos. Si no observan manifestaciones obvias, entonces realizan exámenes de infiltrados pulmonares, cultivos urinarios y sitios de punción infectados; sin embargo, no consideran otros tipos de infecciones y cuando lo hacen es demasiado tarde.

La candidemia es una enfermedad con elevada prevalencia en los hospitales, principalmente en la unidad de cuidados intensivos, que resulta en elevada mortalidad.

Este trabajo revisa la epidemiología, los factores de riesgo y el tratamiento de la candidemia en pacientes adultos sin neutropenia.

¿Qué es la candidemia y cuál es su epidemiología?

La candidemia es la coexistencia o el aislamiento de especies de *Candida* en la sangre; es la manifestación

* Residente de medicina interna.

** Profesor del Departamento de Medicina Interna y Servicio de Infectología.
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Adrián Camacho Ortiz. Departamento de Medicina Interna, Oficina de Residentes (segundo piso), Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Madero y Gonzalitos S/N, colonia Mitrás Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: 81 83485098, 81 83467800, ext. 257. Fax.: 81 83 337798. E-mail: acamacho_md@yahoo.com
Recibido: enero, 2007. Aceptado: marzo, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de un proceso transitorio que resulta en diseminación aguda o crónica. Desde 1979 han aumentado las sepsis ocasionadas por *Candida spp.*¹ En Estados Unidos se reportaron 25 mil casos entre 1999 y 2000. El estudio SCOPE² informó que 8% de las infecciones de origen hematológico fueron causadas por *Candida spp.* y su mortalidad se registró en 40% de los pacientes; este estudio tuvo la mortalidad más elevada relacionada con un solo microorganismo.

Una investigación en pacientes intervenidos quirúrgicamente demostró que la prevalencia de candidemia fue de 9.2%, cuya mortalidad correspondió a 41% de infecciones originadas por *Candida spp.* en comparación con 8% ocasionadas por otros microorganismos.³ En el decenio de 1990 disminuyeron los casos de candidemia nosocomial (pacientes en la unidad de cuidados intensivos) ocasionados por *C. albicans*, pero incrementaron los casos originados por *C. glabrata*.^{4,5} Estos casos se atribuyeron a la elevada prescripción de fluconazol e itraconazol, aprobada por la FDA, y a su relación con infecciones por especies no *albicans*⁶ (véase ¿Por qué *Candida glabrata* está en ascenso?).

Microbiología

Se conocen más de 200 especies de *Candida*, pero sólo 10% producen infección en los humanos. Este microorganismo es un habitante normal de la piel, la mucosa gastrointestinal y los genitales.⁷ *Candida albicans* es la especie que se aísla con mayor frecuencia en los humanos.^{4,7} Todas las especies producen blastoconidias, la mayor parte pseudohifas y, algunas, hifas verdaderas y clamidiosporas. Las colonias de *Candida* se distinguen, según la especie, por ser de color crema o amarillentas y la textura puede ser pastosa, lisa brillosa o seca y arrugada.

Las especies de *Candida* tienen diferentes mecanismos de resistencia a los fármacos relacionados con los cambios estructurales en su pared celular y con los blancos antifúngicos; éstos se eliminan por bombas de flujo externo. Forman biopantallas y mutan sus receptores para prevenir la penetración del fármaco, y modifican las vías metabólicas para eliminar los antifúngicos rápidamente. El reemplazo de moléculas de ergosterol por formas más saturadas previene la unión con el antifúngico.⁷⁻¹⁰

¿Cuáles son los factores de riesgo para padecer candidemia?

Hay diversas situaciones que hacen susceptible a cualquier paciente para padecer candidiasis invasora y candidemia. Bross y su grupo identificaron varios factores de riesgo en pacientes sin leucemia, incluidas: vías o métodos de administración de línea central (OR 26.4; IC 95%, 1.5 a 451.1), catéter vesical (OR 13.0; IC 95%, 1.3 a 131.4), administración previa de dos o más antibióticos (OR 25.1, IC 95%, 2.1 a 318), azotemia (OR 22.1, IC 95%, 2.2 a 223.2), traslado de otro hospital (OR 21.3, IC 95%, 1.7 a 274.5), diarrea (OR 10.2, IC 95%, 1.03 a 101.4) y candiduria (OR 27.0, IC 95%, 1.7 a 423.5).¹¹

La infección por especies de *Candida* fuera del torrente sanguíneo aumenta el riesgo de candidemia.¹²⁻¹⁴ Wey y sus colaboradores demostraron que la prescripción de varios antibióticos y la duración del tratamiento aumentan el riesgo de padecer candidemia.¹² El número de antibióticos administrados, previos a la infección, incrementó el riesgo 1.7 veces por unidad. En los pacientes a quienes se administraron tres a cinco antibióticos antes de padecer candidemia tuvieron riesgo relativo de 12.5 (IC 95%, 2.95 a 52.91) ya quienes se prescribieron más de cinco antibióticos, de 30.51 (IC 95%, 5.23 a 178.02). Además, el periodo de tratamiento incrementó la probabilidad de candidemia, con riesgo relativo de 1.17 (IC 95%, 2.78 a 44.82), cuando la duración fue mayor a 28 días. La administración mediante procedimiento traumáticos, como líneas arteriales, catéteres de Swan-Ganz y sondas urinarias, por periodos prolongados, favorece la susceptibilidad de candidemia.¹¹⁻¹³ La neutropenia es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer candidemia,^{11,15-17} especialmente los casos de neutropenia grave (cuentas menores a 100 neutrófilos/mL).¹³ Otros factores predisponentes se describen en el cuadro 1.

¿Es importante la identificación de la especie?

Se han identificado seis especies de *Candida* que se relacionan con infección en los humanos (cuadro 2), de las cuales *C. glabrata* y *C. krusei* son muy resistentes al itraconazol y fluconazol. En un estudio se aisló 10 a 15% de *C. glabrata* y resultó resistente al fluconazol. También, 46 a 53% de *C. glabrata* y 31% de *C. krusei* fueron resistentes a itraconazol.¹⁸ *Candida lusitaniae* fue resistente a la anfotericina B y algunos aislamientos de

Cuadro 1. Factores de riesgo para el desarrollo de candidemia en pacientes adultos

Infeción ocasionada por <i>Candida spp.</i>	Corticoesteroides
Edad mayor a 40 años	Trasfusiones múltiples
Administración previa de antibióticos	Bloqueadores H ₂
Neutropenia	Estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos
Acceso vascular	Puntuación de gravedad elevada
Sondeo vesical	Ventilación mecánica invasora
Nutrición parenteral total	Quemaduras
Intervención quirúrgica abdominal	Diarrea
Diabetes	Quimioterapia
Insuficiencia renal	Profilaxis antifúngica

C. tropicalis y *C. glabrata* tambien mostraron resistencia. Se ha demostrado que las preparaciones lipídicas no interfieren con la resistencia.¹⁸⁻¹⁹

Las especies citadas en el cuadro 2 se relacionan con candidemia y candidiasis invasora, además de vincularse de manera directa con la edad de los pacientes; por ejemplo, *C. glabrata* incrementa conforme los pacientes envejecen y *C. parapsilopsis* predomina en las unidades de cuidados intensivos neonatales.²⁰ A pesar de esto, no se puede identificar a la especie con el simple diagnóstico de candidemia; por lo tanto, es importante identificar el tipo de especie de *Candida*.

Cuadro 2. Especies de *Candida* identificadas con mayor frecuencia en los humanos

<i>C. albicans</i>
<i>C. glabrata</i>
<i>C. krusei</i>
<i>C. tropicalis</i>
<i>C. parapsilopsis</i>
<i>C. lusitaniae</i>

¿Por qué *Candida glabrata* está en ascenso?

A finales del decenio de 1980 se aprobó la prescripción de fluconazol e itraconazol. Con estos agentes se observó prescripción desmedida para la profilaxis de pacientes con tumores, neutropenia, intervenciones quirúrgicas o en periodo posttrasplante. Varias investigaciones relacionan a esta estrategia profiláctica con disminución de infecciones y mortalidad elevada;²¹⁻²³ sin embargo, varias pruebas señalan que la prescripción de azoles se vincula, en parte, con la infección por especies no *albicans*.^{15,24,25} Nguyen y su grupo reportaron que 13% de las candidemias

ocurrieron en pacientes que recibieron, previamente, agentes antifúngicos sistémicos. Las candidemias que se producían en estos pacientes fueron ocasionadas por especies no *albicans* ($p = 0.0005$). Las especies identificadas con la prescripción de fluconazol fueron *C. parapsilopsis* y *C. Krusei*, mientras que *C. glabrata* se observó con la administración de anfotericina B.²⁶ A pesar de esta relación, la resistencia contra los azoles se ha reportado estable en el último decenio.²⁷

¿Cómo realizar el diagnóstico?

Aún no se establece un examen para realizar el diagnóstico de candidemia, ya que no hay diferencia clínica entre ésta y la sepsis ocasionada por otros microorganismos (fiebre, escalofríos, hipotensión, etc.). El diagnóstico requiere de sospecha significativa y del análisis de los factores predisponentes. En ocasiones, la oftalmoscopia muestra exudados algodonosos, pero este hallazgo es inconstante. El método de lisis-centrifugado (Isolator®) es sensible para la detección de *Candida*; sin embargo, cerca del 50% de los cultivos son positivos en los pacientes con candidemia. Entre los métodos automatizados, Bactec® y BacT/Alert® son excelentes por su capacidad para extraer las levaduras de la sangre.²⁸ La relación entre los factores de riesgo y el porcentaje de hemocultivos positivos señala que con tres factores de riesgo son positivos 22.5% de los pacientes y con seis factores son positivos hasta 77.5%.²⁹ La reacción en cadena de la polimerasa tiene especificidad muy baja y es muy costosa. Hay pruebas que utilizan sondas de ácidos nucleicos e hibridación *in situ* para detectar *C. albicans* en la sangre y en cuestión de horas determinan el tipo de especie.²⁸ El (1-3) β-D-Glucan es un componente de la pared de varios hongos patógenos, su detección sérica está aprobada por la FDA para las micosis invasoras y fungemias.²⁸ Aunque no es exclusivo de las especies de *Candida*, la aplicación de esta prueba, como comprobación, permite iniciar el tratamiento antifúngico temprano. La identificación de antígenos y anticuerpos se ha estudiado sola o en combinación con hemocultivos para aumentar su sensibilidad.³⁰⁻³²

¿Cuál es el mejor tratamiento?

La candidemia puede originar infecciones profundas y resultar en candidemia persistente si no se reconoce

a tiempo; la evolución de la enfermedad puede ocasionar la muerte.

Se dispone de gran variedad de medicamentos antifúngicos para el tratamiento de la candidemia. Las guías actuales sugieren el tratamiento agresivo con anfotericina B, fluconazol, caspofungina o una combinación de anfotericina B y fluconazol en los casos comprobados o presuntos de candidemia. La decisión del tratamiento inicial depende de la experiencia del clínico, la exposición previa al fármaco, el tipo de medicamento, la disponibilidad y los efectos adversos.¹⁸

Se ha demostrado elevada mortalidad por cada día de retraso del tratamiento antifúngico. Garey y sus colaboradores reportaron la mortalidad del 15% de los pacientes cuando se inició el tratamiento con fluconazol en el día cero; 24% con un día de retraso; 37% con dos días y 41% con tres o más días.³³ Además, el retraso en el inicio del tratamiento originó complicaciones, como endoftalmitis, endocarditis, artritis séptica y candidiasis visceral. La anfotericina B es uno de los fármacos con mayor potencia antifúngica; produce efectos adversos (reacciones alérgicas, nefotoxicidad, hipokalemia, etc.) que se reducen con la prescripción de preparaciones lipídicas. En varios estudios se ha comprobado que la anfotericina B y el fluconazol producen reacciones satisfactorias similares.^{34,35} En una investigación se comparó la caspofungina y anfotericina B, en pacientes con candidiasis invasora (la mayoría con candidemia), y se demostró que la primera fue mejor tolerada e igual de efectiva que la anfotericina B. El estudio de Rex y sus colaboradores³⁷ señaló que la combinación de anfotericina B y fluconazol fue más efectiva que la combinación de fluconazol y placebo (69 vs. 56%, respectivamente); el segundo tratamiento reportó varios efectos adversos, principalmente nefrotoxicidad. Voriconazol es un azol activo contra cepas resistentes de *Candida*. Hasta el momento no se han realizado estudios en pacientes con candidemia; por lo tanto, se prescribe como agente de segunda línea. En el cuadro 3 se muestran los medicamentos y las dosis administradas para la candidemia. Los fármacos nuevos como posaconazol, ravuconazol, micafungina y anidulafungina permanecen en investigación con resultados prometedores.

Todavía no hay un consenso que establezca qué hacer si los cultivos reportan *C. glabrata* y el paciente

Cuadro 3. Agentes antifúngicos y sus dosis recomendadas para el tratamiento de la candidemia

Anfotericina B deoxicícolato	0.6-1.0 mg/kg/día IV†
Fluconazol	12 mg/kg, dosis iniciales; seguido de 6 mg/kg diarios (400 a 800 mg/día) IV††
Caspofungina	70 mg/día, dosis inicial; seguido de 50 mg/día.
Anfotericina B fórmulas lipídicas	1 a 5 mg/kg diarios ±
Voriconazol	6 mg/kg/día inicialmente, seguido de 4 mg/kg diarios IV.^

La dosis debe ajustarse con la función renal.

† El cambio a fluconazol oral puede realizarse después de 7 a 14 días de tratamiento intravenoso. Se administra en combinación con fluconazol durante 4 a 7 días y subsecuentemente se deja el fluconazol como tratamiento único.

†† Puede realizarse el cambio a tratamiento oral.

± Se han aprobado tres fórmulas lipídicas de anfotericina B para el tratamiento en humanos: anfotericina B complejo lipídico (ABLC) (Abelcet; Enzon®), anfotericina B dispersión coloidal (ABCD) (Amphotec®), anfotericina liposomal B (AmBisome; Vestar®).

^ Estudios multicéntricos que permanecen en investigación. Se puede realizar el cambio a la preparación oral.

está en tratamiento con fluconazol. Un abordaje simplificado es la evaluación de la reacción del paciente: si está normotensio, sin fiebre y sus condiciones clínicas generales son favorables, debe ajustarse el fluconazol a dosis máximas permisibles; si el paciente continúa con fiebre, se encuentra hipotensio, etc., deberá optarse por el tratamiento antifúngico.

El tratamiento debe continuar, por lo menos, durante 14 días después del último cultivo positivo y hasta que los síntomas hayan desaparecido. Deben realizarse ajustes después de identificar la especie para reducir la toxicidad y los efectos adversos; el cambio a las preparaciones orales puede efectuarse después de 4 a 7 días de finalizar el tratamiento intravenoso (cuadro 3).

Es importante retirar las vías centrales de administración, ya que alrededor de 10% de las candidemias se originan por vía exógena (la infección por catéteres es muy común) y puede convertirse en un padecimiento de infección subclínica.³⁸

Con el retiro de los catéteres centrales disminuye la duración de la fungemia (2.6 días en pacientes con cambio de catéteres vs. 5.6 días en los que se dejó el catéter).³⁹ Esta recomendación es más efectiva en pacientes neutropénicos.¹⁸

¿Está justificada la profilaxis con antifúngicos?

Esta es una pregunta que ha despertado controversia durante los últimos años. Los pacientes posttrasplantados de medula ósea o con otros estados inmunodepresivos tienen riesgo elevado de padecer candidiasis invasora; sin embargo, es difícil establecer qué casos sin inmunodepresión requerirán profilaxis. El índice de infección por *Candida* (los cultivos positivos de sitios no hematógenos se dividen entre el número total de sitios cultivados) y el índice de infección corregido (el mismo método pero con cultivos cuantitativos) se han estudiado como factor de riesgo para padecer candidiasis invasora; en algunos estudios han sido la base para la profilaxis o tratamiento presintomático. No hay estudios que valoren la utilidad de estos índices. Una investigación que utilizó controles históricos demostró la disminución de candidemia en los pacientes tratados con fluconazol (índice de infección corregido ≥ 0.4).⁴¹ Un metaanálisis señaló que el tratamiento con fluconazol, en pacientes con intervención quirúrgica críticamente enfermos, no disminuyó la incidencia y mortalidad del padecimiento.⁴² Algunos pacientes tienen ventajas con el tratamiento preventivo. Todavía no hay criterios consistentes que respalden el diagnóstico de candidemia, pero los índices de infección pueden ser útiles.

CONCLUSIÓN.

La candidemia y la candidiasis son infecciones graves con elevada incidencia. Los antibióticos de amplio espectro y los procedimientos traumáticos son factores de riesgo que acompañan a las infecciones y que el médico no advierte. Faltan progresos para establecer el diagnóstico temprano y las estrategias de tratamiento preventivo que incluyan métodos moleculares, inmunológicos y bioquímicos. En la actualidad se estudian fármacos antifúngicos menos tóxicos (voriconazol y equinocandinas) que pronostican resultados alentadores. Hasta el momento, la sospecha significativa, la intervención temprana (identificación de *Candida*) y la eliminación de factores predisponentes son el mejor método para que el clínico realice el diagnóstico de candidemia.

REFERENCIAS

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
2. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, et al. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. SCOPE Participant Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:121-9.
3. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie M, Edwards JE, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-86.
4. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, et al. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.
5. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol* 1998;36:1886-9.
6. Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, Steele-Moore L, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1069-75.
7. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702.
8. Marr KA, Lyons CN, Ha K, Rustad TR, et al. Inducible azole resistance associated with a heterogeneous phenotype in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:52-59.
9. Sanglard D, Ischer F, Monod M, Bille J. Cloning of *Candida albicans* genes conferring resistance to azole antifungal agents: characterization of CDR2, a new multidrug ABC transporter gene. *Microbiology* 1997;143:405-16.
10. Vanden Bossche H, Dromer F, Improvisi I, Lozano-Chiu M, et al. Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Med Mycol* 1998;36(Suppl 1):119-28.
11. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwits S, et al. Risk factors for nosocomial candidemia: a case control study in adults without leukemia. *Am J Med* 1989;87:614-20.
12. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
13. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, et al. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. *J Clin Microbiol* 1988;26:429-32.
14. Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, Hostetter M, et al. Candida infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:177-84.
15. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
16. Richet HM, Andremont A, Tancrede C, Pico JL, et al. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991;13:211-5.
17. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:209-11.

18. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
19. Nguyen MH, Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, et al. Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. *J Infect Dis* 1998;177:425-30.
20. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Study. *J Clin Microbiol* 2002;40:1298-1302.
21. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttil RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:729-37.
22. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1066-72.
23. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002;94:3230-46.
24. Gleason TG, May AK, Caparelli D, Farr BM, et al. Emerging evidence of selection of fluconazole-tolerant fungi in surgical intensive care units. *Arch Surg* 1997;132:1197-201.
25. Snydman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest* 2003;123:500-03.
26. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, Tanner DC, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.
27. Yee-Chun C, Shan-Chwen C, Kwen-Tay L, Wei-Chuan H. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:71-77.
28. Alexander B, Pfaller MA. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2006;46(Suppl 1):S15-S27.
29. Vázquez-Tsuji O, Gutiérrez P, Campos T, Martínez-Barbosa I, et al. Detección de antígeno manan de *Candida* en suero mediante anticuerpos monoclonales para el diagnóstico de candidiasis aguda diseminada. *Rev Mex Patol Clin* 2002;49:221-8.
30. Sendid B, Tabouret M, Louis Poirot J, Mathieu D, et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1999;37:1510-7.
31. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, Klingspor L, et al. Contribution of the platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* 2003;41:4551-8.
32. Fah Yeo S, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:465-84.
33. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-Institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
34. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotsten C, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:337-45.
35. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994;331:1325-30.
36. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
37. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-8.
38. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RB. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infec Dis* 2003;3:230-40.
39. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin Infect Dis* 2002;5:600-2.
40. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.
41. Ostrosky-Zeichner. Prophylaxis or preemptive therapy of invasive candidiasis in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2004;32:2552-3.
42. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:1928-35.