

TRABAJOS ORIGINALES

Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Clínico-Quirúrgico Docente: Hnos. Ameijeiras
La Habana.



COMPORTAMIENTO DE LA CANDIDEMIA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Dra. Yarlene Ramirez Serafín,¹ Dra. Hilev Larrondo Muguercia,² Dra. María del Carmen Halley Posada,³ Dra. Tania Hidalgo Costa,⁴ y Dr. David Orlando León Pérez.⁵

RESUMEN

Introducción: La candidiasis invasiva se ha incrementado y aunque *C. albicans* es la más frecuente; están emergiendo especies de *C. no albicans* resistentes a antifúngicos. **Objetivo:** Caracterizar de forma clínica y microbiológica a los pacientes con diagnóstico de candidemia ingresados en la UCI-8B del Hospital Hermanos Ameijeiras. **Método:** Estudio longitudinal, descriptivo y prospectivo de 52 pacientes ingresados entre enero/2006-diciembre/2009. **Resultados:** 29 (55.8%) mujeres y 23 hombres (44.2%). La media de edad fue 56.8 ± 17.013 años y 26 presentaron estadía >15 días, 34/65.4% tuvieron puntaje >12 de la Escala de Sevilla. Fallecieron 35 pacientes (67.3%); la mayoría (36/69, 2%) presentaron *C. no albicans*, 41 requirieron VMA, 9 (22%) sobrevivieron y 32 (78%) fallecieron ($p=0.003$). Existió mayor mortalidad en pacientes con *C. no albicans* ($p=0.016$). Aunque la resistencia antifúngica no fue elevada, fue mayor en las especies de *C. no albicans*. Tuvieron DMO 43.31(72.1%) recibieron tratamiento específico y 12 (27.9%) empírico. Entre los pacientes sin DMO, 7 (77.8%) recibieron tratamiento empírico y 2 (22.2%) específico ($p=0.008$). **Conclusiones:** La mayoría del grupo de tratamiento empírico sobrevivió; entre los fallecidos, la mayoría tuvo tratamiento específico.

Palabras clave: candidemia, cuidados intensivos.

¹ Especialista de I grado de Medicina Intensiva y Emergencias y en Medicina General Integral.

² Especialista de I grado en Medicina Interna y de II grado Medicina Intensiva y Emergencias. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesora Auxiliar.

³ Especialista de II grado en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Auxiliar.

⁴ Especialista de I grado Medicina General Integral y en Bioestadística. Profesora Instructora.

⁵ Especialista de II grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Máster en Nutrición Clínica.

ABSTRACT

Candidemia behaviour in an intensive care unit

Introduction: Invasive candidiasis has increased and although *C. albicans* is the most common, species as *C. non albicans* antifungal resistant are emerging. **Objective:** To characterize clinical and microbiologically the patients with candidemia. **Method:** A longitudinal, descriptive and prospective study of 52 patients admitted between January/2006-December/2009 was conducted. **Results:** 29 (55.8%) women and 23 men (44.2%). The mean age was 56.8 ± 17.013 years and 26 had length of stay greater than 15 days, 34/65.4% had scores greater than 12 from Sevilla Scale. 35 patients died (67.3%), most (36/69, 2%) had *C. non-albicans*, 41 required mechanical ventilator assistance, 9 (22%) survived and 32 (78%) died ($p = 0.003$). There was an increased mortality in patients with *C. non albicans* ($p = 0.016$). Although antifungal resistance was not elevated, it was higher in the *C. non albicans* species. Multiorgan dysfunction was present in 43 (72.1%) who received specific treatment while 12 (27.9%) received empirical treatment. Among patients without multiorgan dysfunction, 7 (77.8%) were treated empirically and 2 (22.2%), with specific treatment ($p=0.008$). **Conclusions:** The majority of the patients in the group with empirical treatment survived meanwhile the majority of the patients in the group who received the specific treatment.

Keywords: candidemia, intensive care.

La fungemia invasiva ocurre entre un 5-15% de los enfermos ingresados, cifra que aumenta entre 25-50% en los pacientes críticos; la candidemia es la micosis profunda más frecuente en el enfermo crítico.¹ Se han desarrollado sistemas de puntuación para predecir el riesgo de candidiasis invasiva, de ellos los más prometedores son el "Candida Score" y la "Escala de Sevilla".² Hasta hace pocos años, la *Candida* (*C*) *albicans* era el hongo más aislado; actualmente están emergiendo especies distintas de *C.albicans* con resistencia a los antifúngicos.

El cambio en los patrones de resistencia, presupone una problemática en la utilización de la terapéutica antifúngica. Conocer las características de los pacientes críticos con diagnóstico confirmado de fungemia, identificar los patrones de resistencia microbiológica, y el uso de la terapéutica antifúngica, es el objetivo del presente estudio, lo cual debe redundar en la mejor utilización de estos fármacos y permitir la disminución de la incidencia y mejorar el pronóstico de ésta infección.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal, con pacientes sépticos ingresados en la UCI-8B del Hospital Hermanos Ameijeiras (enero 2006-diciembre 2009), con más de 24 horas de estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y diagnóstico confirmado de candidemia. Se excluyeron aquellos procedentes de otro servicio con igual diagnóstico. Se consideraron las variables: sexo, edad, estado al egreso, estadía al momento del diagnóstico, tratamiento antifúngico y condiciones de riesgo: antibiótico de amplio espectro, procedimientos invasivos, inmunosupresión, uso de nutrición parenteral, cirugía mayor, infección bacteriana concomitante y colonización previa por *Candida*. Se aplicó el score de Sevilla (evalúa el riesgo de candidiasis invasiva), el día del comienzo del tratamiento antifúngico;² la gravedad se evaluó con la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).³ Se obtuvieron hemocultivos para el aislamiento de las especies de *Candida*. Para buscar asociación entre variables se empleó la prueba Ji cuadrado de Pearson (χ^2). En el caso de frecuencia esperada inferior a 5 se empleó la prueba de Fisher. Se utilizó el programa SPSS versión 11.0. El nivel de significación fue $\alpha = 0,05$.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

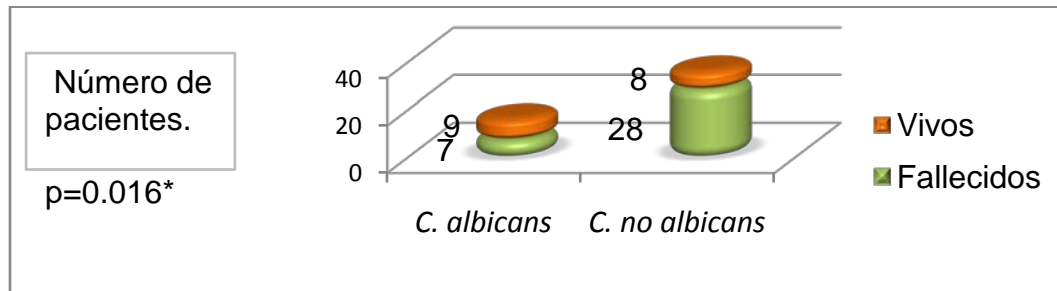
El estudio incluyó 52 pacientes, 29 (55.8%) mujeres y 23 hombres (44.2%). La media de la edad fue 56.8 ± 17.013 años. Veinte y seis (50%) presentaron estadía >15 días, 20 (38.46%) entre 7-15 días y 6 (11.53%) <7 días. Muchos estudios señalan incremento de la frecuencia de infecciones debido a especies de *Candida*.⁴⁻⁷ Los enfermos críticos, tras una excesiva y mantenida respuesta inflamatoria, sufren inmunosupresión por disfunción de la inmunidad celular, y se asocia con deterioro de la respuesta de monocitos y neutrófilos; esto les convierte a partir de los 14 días de estadía, en vulnerables a infecciones oportunistas y justifica por qué la candidemia aparece generalmente a partir de este tiempo.⁸⁻¹⁰ La mitad de los pacientes estudiados presentaron candidemia a partir de los 15 días en UCI.

El puntaje de la Escala de Sevilla: 34 pacientes (65.4%) tuvieron >12 puntos, 9 (17.3%) entre 8-12 puntos, e igual cantidad con puntaje <8 puntos. Definir ante un paciente crítico con respuesta inflamatoria sistémica, cuándo tiene una infección candidiásica, en muchas ocasiones resulta difícil. El diagnóstico de candidemia es complejo, la consecuencia es un retraso en el inicio del tratamiento. Esta dificultad ha hecho que se propongan escalas, que valoran el riesgo de infección candidiásica, entre ellas, el Escala de Sevilla.² En nuestro estudio predominaron los pacientes con puntaje >12 , es decir, que la mayoría eran tributarios de tratamiento empírico. La aplicación de esta escala, ayuda en la difícil decisión de iniciar tratamiento en pacientes con factores de riesgo, pero sin candidiasis invasiva demostrada microbiológicamente.

Fallecieron 35 pacientes (67%) y 17 (33%) sobrevivieron. La candidemia se asocia con elevada mortalidad;¹⁰⁻¹² en la presente investigación fue de 67.3%. Es difícil establecer con precisión el papel de la infección por *Cándida* sobre la mortalidad, aunque se ha

demostrado que un factor de riesgo directo de muerte.^{10,13} En los pacientes el pronóstico empeora con los factores de riesgo; los más asociados fueron: nutrición parenteral y la VMA.¹⁴ Se comprobó asociación entre mortalidad y candidemia por *C. no albicans* (Gráfico 1)¹² por posible aumento de la resistencia a los antifúngicos.

Gráfico 1: Relación entre el tipo de *Candida* y el estado al egreso.



Test: Pearson Chi Square. $p < 0.05^*$

Requirieron ventilación mecánica artificial (VMA) 41 pacientes, 9 (22%) egresaron vivos y 32 (78%) fallecieron, ($p=0.003$), así como la nutrición parenteral ($p=0.003$) (Tabla 1).

Tabla 1: Factores de riesgo según el estado al egreso

Factores de Riesgo		Vivos (n=17)		Fallecidos (n=35)		p
		No.	%	No.	%	
Empleo de antibióticos de amplio espectro		17	32.7	35	67.3	a
Procedimientos invasivos	AVP.	17	32.7	35	67.3	a
	VMA	9	22	32	78	0.003*
	Sonda vesical	17	33.3	34	66.7	0,673
	Diálisis	3	21.4	11	78.6	0.341
Inmunodeprimidos	Enfermedad Hematológica Maligna	2	40	3	60	1.000
	Neoplasia	2	22.2	7	77.8	0.700
	Diabetes mellitus	7	36.8	12	63.2	0.761
	Empleo de esteroides	3	21.4	11	78.6	0.341
	Neutropenia	2	50	2	50	0.589
Nutrición Parenteral		9	22	32	78	0.003*
Cirugía mayor		9	34.6	17	65.4	0.7
Sepsis bacteriana concomitante		15	30	35	70	0.1
Colonización		14	31.8	30	68.2	0.5

Leyenda: Test: Ji cuadrado de Pearson (χ^2). a: Test estadístico no aplicable. * $p < 0.05$. AVP: Abordaje venoso profundo.

La Tabla 2 muestra los aislamientos obtenidos: Se aisló *C. albicans* en 16 pacientes (30.8%), *C. guilliermondi* y *C. pelliculosa* en 9 respectivamente (17%), *C. parapsilosis* 8 (15%), *C. tropicalis* 7 (14%), *C. sake* 2 (4%) y *C. famata* 1 (2%).

Tabla 2: Aislamiento de Cándidas según especie

Especie	No.	%
<i>C. albicans</i>	16	30.8
<i>C. parapsilosis</i>	8	15.4
<i>C. tropicalis</i>	7	13.5
<i>C. guilliermondi</i>	9	17.3
<i>C. sake</i>	2	3.8
<i>C. pelliculosa</i>	9	17.3
<i>C. famata</i>	1	1.9
Total	52	100

Los aislamientos de *C. no albicans* (69.2%) superaron los de *C. albicans*; esta última se aisló en 9 vivos y 7 fallecidos, 36 (8 vivos/28 fallecidos) tuvieron especies de *C. no albicans*, la mortalidad fue mayor en este último grupo ($p=0.016$). Aunque *C. albicans* continua siendo la especie más aislada en candidemias nosocomiales, diversos estudios documentan un incremento de los aislamientos por *C. no albicans*, similar a los encontrado en nuestro estudio.¹⁰⁻¹²

La *C. tropicalis* es altamente virulenta en pacientes granulocitopénicos.⁴ La obtención de *C. tropicalis* de una localización mucosa en cultivos de vigilancia en un paciente neutropénico febril, se asoció con una alta probabilidad de progresión a la forma invasiva. La candidiasis aguda invasiva asociada con choque séptico, lesiones cutáneas y compromiso multiorgánico ocurre más frecuentemente con *C. tropicalis* que con otras especies.¹⁵ En nuestra serie *C. tropicalis* ocupó el cuarto lugar.

También la *C. parapsilosis* ha emergido como un patógeno nosocomial, con frecuente asociación con la nutrición parenteral y los dispositivos protésicos.^{9,16} Se encontró un aumento en el aislamiento de *C. parapsilosis*; en series de América Latina, Canadá y Europa, siendo la segunda especie más aislada.^{15,16} En el presente estudio constituyó la tercera especie en frecuencia.¹⁵ En nuestro estudio, de los 8 pacientes con esta especie, a 6 se les aisló concomitantemente en el catéter centrovénoso. La asociación de la misma con la candidemia relacionada con catéter puede explicarse por la alta afinidad de esta especie al material sintético y su papel como colonizadora de la piel.

La *C. guilliermondi* fue la segunda especie más frecuente en el estudio, y en todos los pacientes a los cuales se le aisló dicha especie habían sido sometidos a cirugía

abdominal. Esta especie se describe en la literatura como emergente y se relaciona con este tipo de paciente.⁹

Esta modificación ecológica se atribuye a un cambio en el manejo de los pacientes, incluido el empleo de inmunosupresión más intensa, el amplio empleo de antimicrobianos, y la realización de procedimientos invasivos.^{14,15}

El 98.1% de las especies aisladas fueron sensibles al Fluconazol, solo 1.9 % (*C. tropicalis*) fue resistente (Tabla 3). El uso generalizado de Fluconazol para tratamiento de la fungemia por *Candida* spp. ocasiona preocupación por la posibilidad de aparición de resistencia en *C. albicans* y otras especies sensibles.¹⁵⁻¹⁹

En la presente investigación solamente se encontró una especie de *C. tropicalis* resistente al Fluconazol. Hajjeh et al.²⁰ y Pfaller et al.²¹ registraron una baja proporción de cepas de *Candidas* resistentes a Fluconazol. *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* suelen ser muy sensibles al Fluconazol, con una tasa de resistencia inferior al 5%.^{18,19} Estos hallazgos tienen una importante implicación en el manejo clínico de las infecciones por *Candida*, ya que el Fluconazol es el fármaco utilizado para el tratamiento de la candidemia no complicada. En el presente estudio, no se encontró ninguna cepa de *C. albicans* resistente al Fluconazol.

Tabla 3: Patrón de sensibilidad/resistencia de las especies de *Candidas* al Fluconazol

Especie	Sensible		Resistente	
	No.	%	No.	%
<i>C.albicans</i>	16	100	0	0
<i>C.parapsilosis</i>	8	100	0	0
<i>C.tropicalis</i>	6	85.7	1	1.9
<i>C.guilliermondi</i>	9	100	0	0
<i>C.sake</i>	2	100	0	0
<i>C.pelliculosa</i>	9	100	0	0
<i>C.famata</i>	1	100	0	0
Total	51	98.1	1	1.9

El 82.7% de las especies fueron sensibles al Itraconazol, con una resistencia del 9.6%. Las especies resistentes fueron *C. albicans*, *C. guilliermondi* y *C. pelliculosa* (Tabla 4). Itraconazol, fue el antifúngico que más tasa de resistencia presentó en *C.albicans* y no *albicans*. Los resultados coinciden con un estudio multicéntrico realizado en Barcelona, donde se observó una tasa de resistencia del 9%.^{4,5}

Tabla 4: Patrón de sensibilidad/resistencia de las especies de *Candidas* al Itraconazol

Especie	Sensible		Intermedio		Resistente	
	No.	%	No.	%	No.	%
<i>C.albicans</i>	14	87.5	0	0	2	12.5
<i>C.parapsilosis</i>	6	75	2	25	0	0
<i>C.tropicalis</i>	6	85.7	1	14.3	0	0
<i>C.guilliermondi</i>	8	88.9	0	0	1	11.1
<i>C.sake</i>	2	100	0	0	0	0
<i>C.pelliculosa</i>	6	66.7	1	11.1	2	22.2
<i>C.famata</i>	1	100	0	0	0	0
Total	43	82.7	4	7.7	5	9.6

El 92.3% de las especies fueron sensibles a Anfotericina B, el 5.8% tuvo sensibilidad intermedia (*C. tropicalis*) y el 1.9% fue resistente (*C. guilliermondi*) (Tabla 5). La Anfotericina B es de elección en el tratamiento de la candidiasis diseminada de pacientes clínicamente inestables,^{20,21} el hecho de que aparecieran cepas de *Candida* con sensibilidad intermedia y resistentes, aunque en por ciento bajo, es algo muy inquietante. Una cepa de *C. guilliermondi*, fue la única resistente a la Anfotericina B, en la literatura se describe que ésta y la *C. krusei* muestran sensibilidad variable al mismo.²²

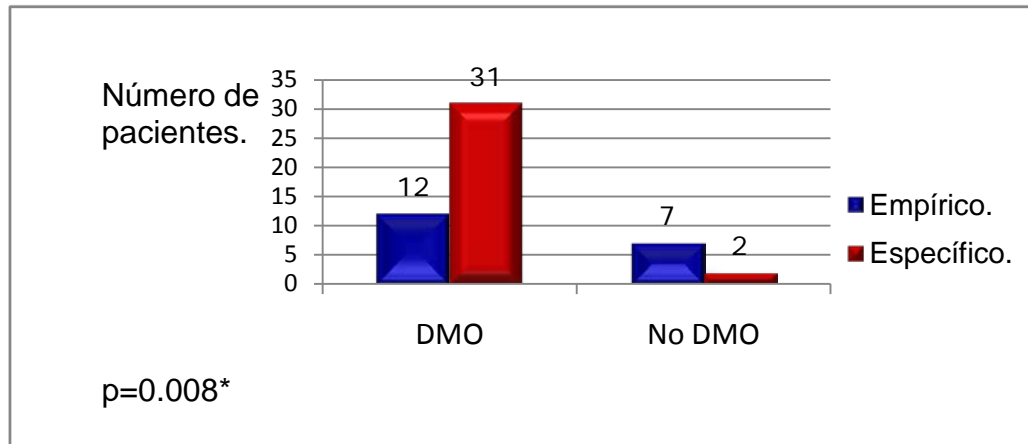
Tabla 5: Patrón de sensibilidad/resistencia de las *Cándidas* a Anfotericina B.

Especie	Sensible		Intermedio		Resistente	
	No.	%	No.	%	No.	%
<i>C.albicans</i>	16	100	0	0	0	0
<i>C.parapsilosis</i>	8	100	0	0	0	0
<i>C.tropicalis</i>	5	71.4	2	28.6	0	0
<i>C.guilliermondi</i>	8	88.9	0	0	1	11.1
<i>C.sake</i>	2	100	0	0	0	0
<i>C.pelliculosa</i>	8	88.9	1	11.1	0	0
<i>C.famata</i>	1	100	0	0	0	0
Total	48	92.3	3	5.8	1	1.9

En el Gráfico 2 se muestra la relación entre el tipo de tratamiento y la presencia de disfunción múltiple de órganos (DMO). Cuarenta y tres pacientes tuvieron DMO, 31

(72.1%) con tratamiento específico y 12 (27.9%) tratamiento empírico. Dos pacientes sin DMO (22.2%) recibieron tratamiento específico, y 7 (77.8%) tratamiento empírico, diferencia estadísticamente significativa ($p=0.008$).

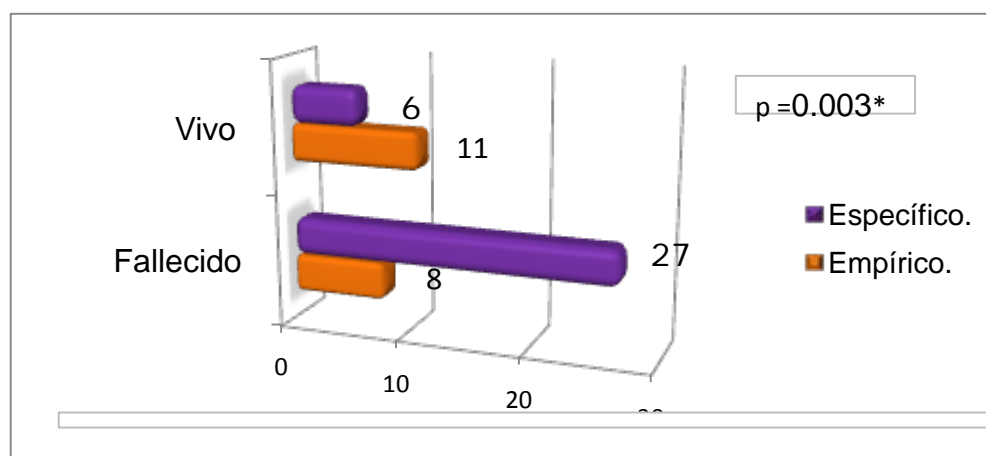
Gráfico 2: Relación entre el tipo de tratamiento y la presencia de DMO.



Test: Pearson Chi Square. $*p<0.05$.

El Gráfico 3 muestra la relación entre el estado al egreso con el tipo de tratamiento empleado. De los pacientes fallecidos, 27 (77.1%) recibieron tratamiento específico, y 8 (15.4%) tratamiento empírico; de los sobrevivientes, 6 (11.5%) recibieron tratamiento específico y 11 (64.7%) tratamiento empírico, esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p=0.03$), la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento empírico egresaron vivos de la UCI.

Gráfico 3: Relación entre el tipo de tratamiento y estado al egreso.



Test: Pearson Chi-Square. $p < 0.05^*$

El uso del tratamiento empírico, es una práctica habitual en la UCI, ya que el inicio precoz de antifúngicos puede determinar el pronóstico de los pacientes, tal y como se

demostró en el presente trabajo. Otros factores que se deben tener en cuenta para el uso de terapéutica empírica son: evolución desfavorable bajo tratamiento antibiótico, nutrición parenteral prolongada, VMA, reintervenciones quirúrgicas, estadía prolongada en UCI o presencia de pancreatitis de mala evolución.^{12,16}

En las guías interacionales se recomienda aplicar tratamiento empírico en los pacientes críticos con factores de riesgo para candidiasis invasiva y ausencia de otras causas de fiebre.²³ Creemos que por la experiencia/evidencia actual, tras una estratificación de los factores de riesgo, mayor número de los pacientes que ingresan en UCI, deberían recibir tratamiento empírico con antifúngicos.

El presente estudio permite concluir que la Candidemia se presenta en un grupo heterogéneo de pacientes, siendo una infección de aparición tardía y de elevada mortalidad. La aplicación de la Escala de Sevilla, mostró que la mayoría de los pacientes del estudio se encontraban en el grupo de alto riesgo de infección por Candida. La nutrición parenteral y la ventilación mecánica artificial invasiva se asociaron a elevada mortalidad. Predominaron los pacientes con aislamientos de *C. no albicans*, en estos se comprobó mayor mortalidad y mayores niveles de resistencia antifúngica. Los pacientes que recibieron tratamiento específico tuvieron mayor mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):345–361.
2. Garnacho J, León C. Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar. *Farm Hosp*. 2005;29:283-9.
3. Ylipalosaari P, Alakokko TI, Karhu J, Koskela M, Laurila J, Ohtonen P, et al. Comparison of the epidemiology, risk factors, outcome and degree of organ failures of patients with candidemia acquired before or during ICU treatment. *Critical Care*. 2012;16:R62.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133-63.
5. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. The Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006;43:1829-1835.
6. Zirkel J, Klinker H, Kuhn A, Abele-Horn M, Tappe D, Turnwald D, et al. Epidemiology of Candida blood stream infections in patients with hematological malignancies or solid tumors. *Medical Mycology*. 2012 Jan;50(1):50-55.
7. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Sollet JP, AmarCand Study Group. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive Candida infections

in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France 2005-2006. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-8.

8. Marriott JE, Geoffrey Playford E, Chen S, Slavin M., Ellis D, for the Australian Candidaemia Study. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Critical Care*. 2009;13:115-123.
9. Hernández B, Prieto M , Muñoz J, Curriel E, Mora J. Clinical, Epidemiological and Taxonomic aspects of systemic Candidiasis in an Intensive Care Unit. *Medicrit*. 2008;5(1):1-12.
10. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francois A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Critical Care Medicine*. 2012 Mar;40(3):813–822.
11. Ostrosky-Zeichner L. Systemic antifungal therapy in patients without documented invasive fungal infection: A peek into the world of empirical antifungal therapy. *Critical Care Medicine*. 2012 Mar;40(3):997–8.
12. Palomar M, Álvarez F, Olaechea P, Insausti J. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina intensiva. Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).[monografía en Internet]: Envin-Helics; 2007 [citado 21 Sept 2010]: Disponible en: <http://www.semicyuc.org>
13. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra S, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006; 34:730-7.
14. Stratman C, Martin A, Rapp P, Berger R, Magnuson. Candidemia incidence in recipients of parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(3):282-9.
15. Sobel JD: The emergence of non-albicans Candida species as causes of invasive candidiasis and candidemia. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8:427-433.
16. Pernán J. Aspectos epidemiológicos de las micosis en el paciente crítico. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(1):7-8.
17. Trofa D, Gacser A, Nosanbuck D. Candida parapsilosis and emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):606.
18. Garnacho J,Diaz A, Garcia E,Ruiz M, Hernandez C, Aznar J et al. Risk factors for Fluconazole resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2010;54(8):3149-54.
19. Kothavade J, Kura M, Valand G, Panthaki H. Candida tropicalis: Its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. *J Med Microbiol*. 2010;59(8):873-880.
20. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Marshall G, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population based active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1519-27.
21. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. The SENTRY Participant Group International surveillance of blood stream infections due to Candida species: frequency of occurrence and in vitro susceptibility to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through

1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. J Clin Microbiol. 2001;39:3254-3259.

22. Zaragoza R, Pemán J. Micosis invasoras en el paciente crítico. Rev Iberoam Micol. 2012;29(2):69-70.
23. Silke Schelenz. Management of candidiasis in the intensive care unit. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008;61(1):31–33.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF. Clinical Practice guidelines for the management of candidiasis 2009 update by the infectious diseases Society of America. C Infect Dis. 2009;48(5):503-535.