



Prevalencia de *Candida spp.* en hemocultivos de pacientes críticamente enfermos

José Ramón Urdaneta M ¹ .
Ángel Silva Bentacourt ² .
María Elena González I ³ .
Nasser Saleh Baabel Zambrano ⁴ .
Laurenis Labarca ⁵ .
Mariem Fernández ⁶ .

¹Dr. en Ciencias Médicas Profesor Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

²Esp. en Medicina Crítica. Esp. en Anestesiología Profesor Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

³Dra. en Ciencias Médicas Profesor Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

⁴Dr. en Ciencias Médicas Profesor Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

⁵MgSc. Esp. en Medicina Crítica Alumno Doctorado en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

⁶Médica Especialista Alumno Doctorado en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 14 de Febrero del 2019 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de Candidemia en pacientes críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Servicio Autónomo "Hospital Universitario de Maracaibo", de Maracaibo, estado Zulia, durante los años 2010-2015. Métodos: Investigación descriptiva y aplicada, con diseño no experimental, y retrospectivo de campo, en la que se incluyeron todos los pacientes ingresados a la UCI a quienes se les tomaron hemocultivos con detección de *Candida* spp; se analizaron las especies involucradas y la susceptibilidad antifúngica. Resultados: Se detectó una prevalencia de candidemia del 15,8% (n= 203/1282); encontrándose un predominio de especies no albicans (67%), prevaleciendo principalmente *C. haemulonii* (23,6%), *C. parapsilosis* (17,2%) y *C. famata* (13,3%); mientras que *C. albicans* se identificó en 9,4% de los casos. La mayoría de las cepas aisladas (43,8%) resultaron ser multisensible a agentes antifúngicos como polienos, azoles, flucitosina o equino cancinas, mientras que 37,9% fueron resistentes ($p < 0,05$); mientras que los mayores porcentajes de resistencia fueron presentados por las principales especies aisladas (*C. famata* 100%, *C. haemulonii* 20,8% y *C. tropicalis* 14,3%). Los aislados se obtuvieron mayormente de muestras tomadas a través del catéter central que mediante venipunción (65,5% vs. 34,5%; $p > 0,05$). Conclusiones: Existe una alta prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos, con predominio de especies no albicans las cuales mostraron mayores porcentajes de resistencia.

PALABRAS CLAVE: *Candida* spp, Candidemia, Hemocultivos, Paciente critico, Susceptibilidad antifúngica

SUMMARY

Aim: To determine the prevalence of candidemia in critically ill patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the "Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo", Maracaibo, Zulia state, in the years 2010-2015. Methods: We setup a descriptive and applied research, with no experimental and retrospective design, in which be included all patients admitted to the ICU who were taken blood cultures and was detected *Candida* spp; we analyzed the species involved and its antifungal susceptibility. Results: The prevalence of candidemia was detected in 15.8% (n= 203/1282); finding a predominance of non-albicans species (67%), prevailing mainly *C. haemulonii* (23.6%), *C. parapsilosis* (17.2%) and *C. famata* (13.3%); while *C. albicans* was identified in 9.4% of cases. Most isolates (43.8%) proved to multisusceptible as polyene antifungal agents, azoles, flucytosine or cancinas equine, while 37.9% were resistant ($p < 0.05$). Conclusion: There is a high prevalence of candidemia in critically ill patients, predominantly non-albicans species which showed higher percentages of resistance.

KEY WORDS: *Candida* spp, Candidemia, Blood cultures, Critically illnesses, Antifungal susceptibility.

PREVALENCIA DE *CANDIDA* SPP. EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS

INTRODUCCIÓN

Las levaduras del género *Candida* se encuentran entre las causas más importantes de las infecciones fúngicas invasoras (1); desde la década de 1980, la incidencia de Candidemia ha aumentado, debido a que, las infecciones por *Candida* han sido observadas en pacientes

quirúrgicos e inmunocompetentes críticamente enfermos, además de pacientes inmunocomprometidos (2). *Candida spp* se ha transformado en un microorganismo emergente hospitalario y es la causa más común de infecciones fúngicas invasivas, responsable del 70-90% de todas las micosis invasivas (3); notándose con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI), puesto que los pacientes presentan condiciones que favorecen la instauración de infecciones fúngicas y asociándose con una prolongación de la estadía hospitalaria y aumento de la morbi-mortalidad (4-8).

La Candidemia es la cuarta causa más frecuente de infecciones hospitalarias en el torrente sanguíneo tanto en los Estados Unidos de América como en el mundo (9); aproximadamente el 10,4% de las infecciones en una UCI están producidas por diferentes especies de *Candida*, y la mayoría de estas infecciones son de origen nosocomial (10). A nivel de pacientes críticos, estudios retrospectivos realizados en China, han reportado una prevalencia de Candidemia entre 29% y 67% (11); siendo la probabilidad de desarrollar Candidemia en pacientes ingresados en las UCI entre un 2,8 - 22 por 10.000 días de ingreso (12), con una tasa de mortalidad asociada entre 46 - 56% (13).

En países latinoamericanos como Brasil, se han aislados *Candida spp* en 4% de todas las infecciones del torrente sanguíneo y 48% entre pacientes ingresados en UCI (14); mientras que en Colombia se ha encontrado en el quinto lugar, con 5,2% de hemocultivos positivos de pacientes críticos (4). En esta región las dos especies de *Candida* no *albicans* más aisladas son: *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (2). De igual modo, en Venezuela también se ha evidenciado un cambio en la epidemiología de especies de *Candida*, con aumento de aislamientos de *Candida* no *albicans* y cambios en la distribución de *Candida spp*. (1); específicamente, en el estado Zulia se ha reportado Candidemia en 3,64% de todos los hemocultivos y 38,16% de los pacientes admitidos a la UCI del principal centro de salud pública de esta región (2).

C. albicans continúa siendo la especie más frecuente, responsable de entre 40% - 82% de los casos de infección invasiva en diversas regiones geográficas (11). No obstante, en varias partes del mundo se ha observado en los últimos años un incremento de las especies no *albicans*, gracias a los avances en el campo de la genómica de microorganismos y su aplicación a la taxonomía de hongos patógenos, que han permitido una amplia revisión de varios géneros y el reconocimiento de especies crípticas dentro de taxones anteriormente reconocidos (15); lo cual puede tener implicaciones terapéuticas y demuestra un continuo cambio epidemiológico en la etiología de las candidiasis invasoras, con la aparición de especies de hongos patógenos emergentes y resistentes a los agentes antifúngicos (3, 16).

Las infecciones por levaduras tienen gran importancia debido a su relativa alta frecuencia e incremento de la resistencia a los antifúngicos, especialmente a los derivados azólicos y, en particular, al fluconazol (16). Los gastos asociados al valor de los antimicóticos han variado concurrentemente con la aparición de resistencia a azoles, aumentando de U\$780 a U\$2030 por paciente, lo cual enfatiza en la importancia de fortalecer las estrategias de prevención (17).

Ante la problemática presentada anteriormente, surgió el propósito de determinar la prevalencia de Candidemia en pacientes críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio Autónomo "Hospital Universitario de Maracaibo", de Maracaibo, estado Zulia, durante los años 2010-2015.

MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de tipo aplicado y descriptivo, con diseño retrospectivo y no experimental. Para la ejecución de esta investigación, se procedió a revisar los registros del Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo “Hospital Universitario de Maracaibo”, recopilando la información relacionada con el total de hemocultivos procesados de la UCI durante el periodo comprendido desde 01 de Enero del año 2010 hasta el 31 de Diciembre del año 2015; y de los que resultaron positivos para *Candida* spp se revisaron las respectivas historias clínicas de estos pacientes de acuerdo al número asignado al ingreso del paciente, el cual se encontraba registrado en las boletas de solicitud de los hemocultivos procesados.

Todos los hemocultivos se recolectaron asépticamente tomando 10 mL de sangre venosa periférica o de catéter venoso central (según las condiciones clínicas del paciente) y se recolectaron sistemáticamente al ingreso del paciente, a las 48 horas y luego una vez por semana durante su permanencia en la UCI; a estas muestras se les realizaron exámenes microscópicos directos con coloración de Gram y se sembraron en diversos medios según el método descrito por Pemán y Col. (18) para el procesamiento de la sangre. Los cultivos de *Candida* spp fueron identificados tanto por el método tradicional como por medio cromogénico Brilliance *Candida* Agar (Oxoid) y la tarjeta YBC del sistema automatizado Vitek (bioMérieux; Nürtinger, Germany) (19); si los resultados de especies de *Candida* no coincidían entre Vitek-YBC y el método tradicional se estudiaron por ID 32 (bioMérieux; Nürtinger, Germany) (20).

Asimismo, a partir de las colonias desarrolladas se realizaron estudios morfológicos y fisiológicos por la metodología tradicional (21); en tanto que la determinación de la susceptibilidad a antifúngicos (fluconazol, voriconazol, itraconazol, caspofungina y anfotericina B) se realizó por el método del disco a las cepas de levaduras estudiadas, siguiéndose las recomendaciones y puntos de corte del documento M44-A2 del Clinical and Laboratory Standard Institute (22).

Los casos de Candidemia se establecieron al producirse el aislamiento de *Candida* spp en sangre por los métodos antes descritos; solamente se contó un episodio por paciente y para cumplir con este criterio se tomó como válido contar con sólo un hemocultivo positivo. Asimismo, se procedió a asentar en la ficha de trabajo las características generales de los pacientes: (a) características demográficas (b) características clínicas y (c) tiempo transcurrido desde el ingreso en la institución y su traslado a la UCI, definido como menos de 6 horas, de 6 a 24 horas y más de 24 horas.

Los datos recopilados fueron organizados y tabulados en una base de datos y posteriormente se empleó el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 19. Se ejecutó un tratamiento estadístico de tipo descriptivo donde los resultados obtenidos fueron expresados mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), medidas de tendencia central (medias) y de dispersión (desviación estándar). Asimismo, se utilizó el Chi cuadrado para establecer comparaciones entre grupos y determinar si existen diferencias significativas entre las variables contrastadas.

En cuanto a las consideraciones éticas, importa destacar que el estudio propuesto no representó riesgo para los pacientes involucrados ni se vulneraron las normas éticas de la Declaración de Helsinki. Asimismo el protocolo de estudio fue previamente aprobado tanto por el Comité de

bioética del Servicio Autónomo “Hospital Universitario de Maracaibo”, como por el Consejo Técnico de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia y contó con el visto bueno de las autoridades directivas de la referida institución.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra que los pacientes críticamente enfermos con candidemia se caracterizaron por tener una edad promedio de edad promedio $40 \pm 14,7$ años, principalmente del sexo masculino (61,6%), ingresados a la UCI por Sepsis (45,8%), con una estancia en la unidad prolongada mayor a 10 días ($12,12 \pm 3,3$ días) y con 25-55% de mortalidad según la puntuación APACHE ($16 \pm 4,1$ puntos).

Tabla 1

Caracterización de los pacientes con Candidemia UCI – SAHUM, 2010 - 2015

Característica	Fa	%
Edad (años)		
18 a 30	74	36,5
31 a 43	51	25,1
44 a 56	44	21,7
57 a 69	32	15,7
³ 70	2	01,0
Sexo		
Masculino	125	61,6
Femenino	78	38,4
Diagnóstico		
Sepsis	93	45,8
Hemorragia digestiva	10	05,0
Traumatismo craneoencefálico agudo	34	16,7
Pancreatitis aguda	12	05,9
Ictus hemorrágico	26	12,8
Hemorragia subaracnoidea	10	05,0
Síndrome coronario agudo	9	04,4
Shock hipovolémico	9	04,4
Estancia en UCI		
Corta (menor a 7 días)	5	02,5
Intermedia (8 a 10 días)	20	09,8
Prolongada (más de 10 días)	178	87,7
Puntaje APACHE		
0 a 14 puntos (4 a 15% de mortalidad)	57	28,1
15 a 29 puntos (25 a 55% de mortalidad)	127	62,5

30 a >34 puntos (75 a 85% de 19 09,4
mortalidad)
% calculado de un total de 203 pacientes

Puede apreciarse que durante el periodo estudiado se registraron 203 casos de candidemia entre 1282 pacientes críticos a los cuales se les tomó hemocultivo; lo cual equivale a una prevalencia global de candidemia del 15,8%. El mayor número de reportes de *Candida* spp. se efectuó en los años 2013 (30,5%), seguido del 2012 (19,7%) y 2014 (19,2%); sin embargo en cuanto a la prevalencia como tal, esta fue mayor en los años 2011 y 2010, con un 22,1% y 20%, respectivamente. Asimismo, se observa que con el transcurrir de los años aumentan tanto el número de hemocultivos efectuados como el número de casos de candidemia, teniendo como culmen el año 2013, a partir del cual descienden tanto los hemocultivos realizados como los casos detectados (Tabla 2).

Tabla 2
Prevalencia de *Cándida* spp en hemocultivos de
pacientes críticamente enfermos.
UCI – SAHUM, 2010 - 2015

Año	Hemocultivos procesados UCI		Hemocultivos positivos para <i>cándida</i> spp		Prevalencia de candidemia por año
	Fa	%	Fa	%	%
2010	125	9,8	25	12,3	20,0
2011	113	8,8	25	12,3	22,1
2012	340	26,5	40	19,7	11,8
2013	355	27,7	62	30,5	17,5
2014	225	17,5	39	19,2	17,3
2015	124	9,7	12	6,0	9,7
Total	1282	100	203	100	15,8

Al identificar las especies de *Cándida* spp en hemocultivos de pacientes críticamente enfermos (Tabla 3), se encontró un predominio de las especies no albicans, las cuales fueron responsables del 67% de los casos de candidemias detectados, mientras que *Candida albicans* se identificó en 9,4% de los casos y en 23,6% no se logró la identificación de la especie involucrada. Las especie más prevalente resulto ser *C. haemulonii* (23,6%), seguidas de *C. parapsilosis* (17,2%) y *C. famata* (13,3%).

Tabla 3

UCI – SAHUM, 2010 - 2015

Especies	Fa	%
· <i>C albicans</i>	19	9,4
· <i>C famata</i>	27	13,3
· <i>C glabrata</i>	03	1,5
· <i>C guilliermondii</i>	05	2,5
· <i>C haemulonii</i>	48	23,6
· <i>C krusei</i>	02	1,0
· <i>C lipolytica</i>	02	1,0
· <i>C parapsilosis</i>	35	17,2
· <i>C tropicalis</i>	14	6,9
· <i>Cándida spp</i>	48	23,6
Total	203	100

En cuanto a la susceptibilidad a antifúngicos de los pacientes críticos con Candidemia (Tabla 4), se encontró que la mayoría de los casos (43,8%) resultaron ser multisensible a agentes antifúngicos como polienos, azoles, fluocitosina o equino cancinas, mientras que 37,9% de los casos resistentes resultaron ser resistentes; diferencia que resultó ser estadísticamente significativa. Llama la atención como las principales especies aisladas fueron las que mostraron mayores porcentajes de resistencia: *C. famata* (100%), *C. haemulonii* (20,8%) y *C. tropicalis* (14,3%). Asimismo, de los 48 casos donde no se logró identificar la especie, 79,1% (n= 38) de ellos mostró ser resistentes al tratamiento antifúngico.

Tabla 4

Susceptibilidad a los antifúngicos de *Cándida spp* en hemocultivos de pacientes críticos

UCI – SAHUM, 2010 - 2015

Especies	Sensibilidad a los antifúngicos												Total
	Chi cuadrado= 0,00** (p<0,05)												
	Polienos		Azoles		Fluocitosina		Equino- cancinas		Multi- sensible		Multi- resistente		
	Fa	%	Fa	%	Fa	%	Fa	%	Fa	%	Fa	%	Fa

<i>C albicans</i>	1	5,3	2	10,5	1	5,3	1	5,3	14	73,6	0	0	19
<i>C famata</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	100	27
<i>C glabrata</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100	0	0	3
<i>C guilliermondii</i>	0	0	0	0	1	20	0	0	4	80	0	0	5
<i>C haemulonii</i>	0	0	0	0	5	10,4	8	16,7	25	52,1	10	20,8	48
<i>C kruseii</i>	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>C lipolytica</i>	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>C parapsilosis</i>	0	0	1	2,9	0	0	1	2,9	33	94,2	0	0	35
<i>Cándida spp</i>	3	6,3	2	4,2	0	0	5	10,4	0	0	38	79,1	48
<i>C tropicalis</i>	0	0	0	0	0	0	2	14,3	10	71,4	2	14,3	14
Total	8	3,9	5	2,5	7	3,4	17	8,4	89	43,8	77	37,9	203

**Diferencia significativa entre la sensibilidad a los antifúngicos, Chi cuadrado con un valor de $p < 0,05$.

Asimismo, se comparó la presencia de candidemia con el tipo de muestra sanguínea tomada catéteres centrales en pacientes críticamente enfermos (Tabla 5); encontrándose que la mayoría de los casos positivos se obtuvieron de muestras tomadas a través del catéter central (65,5%) y el resto mediante punción de venas periféricas (34,5%); resultado que no mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

Tabla 5

Relación de la candidemia con el tipo de muestra sanguínea tomada en pacientes críticos
UCI – SAHUM, 2010 - 2015

Especies	Tipo de muestra sanguínea					
	Chi cuadrado= 0,00* Total					
	Catéter central		Vía periférica			
	Fa	%	Fa	%	Fa	%
<i>C albicans</i>	16	84,2	3	15,8	19	100
<i>C famata</i>	16	59,3	11	40,7	27	100
<i>C glabrata</i>	2	66,7	1	33,3	3	100
<i>C guilliermondii</i>	5	100	0	0	5	100
<i>C haemulonii</i>	29	60,4	19	39,6	48	100
<i>C kruseii</i>	2	100	0	0	2	100
<i>C lipolytica</i>	1	50	1	50	2	100

<i>C parapsilosis</i>	26	74,3	9	25,7	35	100
<i>Cándida spp</i>	28	58,3	20	41,7	48	100
<i>C tropicalis</i>	8	57,1	6	42,9	14	100
Total	133	65,5	70	34,5	203	100

*NS: Diferencia no significativa entre la candidemia según el tipo de muestra sanguínea, Chi cuadrado con un valor de $p > 0,05$

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos determinaron una prevalencia de candidemia en pacientes críticos del 15,8%; cifra superior a la identificada en un estudio mundial de prevalencia de infección en UCI; el EPIC II, realizado en 76 países y que identificó una prevalencia de 0,69% (23). Asimismo, esta prevalencia también resultó ser mucho más elevada que la encontrada en otras investigaciones tanto nacionales como internacionales: 0,58% en Andalucía, España (24), 0,71% en México (25), 1,4% en Colombia (4), 1,74% en India (26), 6,84% en Maracaibo, Venezuela (27) y 8,62% en Alicante, España (28).

Por otro lado, algunos investigadores han sugerido que la prevalencia real pudiese ser mucho más elevada puesto que al menos, en el 4% de los pacientes que fallece en la UCI se les diagnostica una infección fúngica, no sospechada en vida, en el examen necrópsico (29); al respecto, en otros reportes se ha encontrado una frecuencia mucho mayor, como 38,16% reportado en Maracaibo (2) y hasta un 45,5% publicado en México (30).

Esta investigación mostró un predominio de especies de *Candida* no *albicans* (67%), principalmente y en orden de prevalencia *C. haemulonii*, *C. parapsilosis* y *C. famata*; esto podría atribuirse, a que se cree que las especies de *Candida* no *albicans* tienen mayor capacidad de penetrar en el torrente sanguíneo (28); lo cual coincidiendo con otros estudios realizados en Caracas (31) y en España (32). De igual manera, investigaciones desarrolladas en este mismo centro hospitalario (1, 2), demuestran un cambio en la frecuencia de especies de *Candida* aislada en hemocultivos, con una mayor detección de especies no *albicans*, como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, entre otras; mientras que *C. albicans* solo se identificó en 10,26% de los hemocultivos, frecuencia muy similar a la reportada en este trabajo.

Esta mayor prevalencia de especies no *albicans* también ha sido reportada por otros investigadores de diversos países (4, 11, 33); sin embargo, en otros estudios realizados en unidades de cuidados intensivos sigue encontrándose un predominio de hemocultivos positivos para *Candida albicans* (3, 28, 34, 35). No obstante, la distribución de las especies de *Candida* puede variar según el área geográfica, el centro hospitalario, el tipo de muestra clínica analizada, incluso hasta el año del reporte (36); lo que dificulta la comparar exactamente los resultados de esta investigación con las frecuencias reportadas en otros estudios.

En cuanto a los aislamientos de *C. albicans*, estos mostraron ser susceptibles a diferentes antifúngicos y no se encontraron cepas resistentes; al respecto, coincidentemente, otros autores (11) reportan que la susceptibilidad de *C. albicans* a Fluconazol, Voriconazol y caspofungina superan el 85%. Contrariamente, las principales especies aisladas: *C. haemulonii*, *C. parapsilosis* y

C. famata, fueron las que mostraron mayores porcentajes de resistencia.

Por otra parte, estudios de vigilancia microbiológica han determinado que en Latinoamérica 4,5% de las infecciones del torrente sanguíneo han sido debidas a especies diferentes a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, y *C. krusei*, especies tradicionalmente aisladas en los casos de candidemia en esta región (37). En este sentido, los resultados presentados destacan entre la especies no *albicans* mayormente aislada a *C. haemulonii*, levadura que ha tenido un notable incremento en la actualidad; observándose en casos de candidemia asociada a catéteres, infecciones del torrente sanguíneo, osteítis y brotes en UCI (38- 42) con altos porcentajes de resistencia para Anfotericina B y azoles (26, 43). Al respecto, Paz y Col. (27), reportaron un brote por *C. haemulonii* en el Hospital Universitario de Maracaibo durante el año 2012, lo cual pudo influir en haber encontrando con mayor frecuencia a este microorganismo en los aislamientos detectados.

Otras de las especies más frecuentemente identificadas en los aislados obtenidos en esta investigación, *C. parapsilosis* y *C. famata* han sido también asociadas a brotes intrahospitalarios y se ha aislados tanto de equipos y mobiliarios médicos como de las manos del personal sanitario (44, 45). Reportes previos de estadísticas de este mismo hospital la situaban en primer lugar con una prevalencia del 51,28% observándose así una disminución de su aislamiento; mientras que *C. famata*, que en este estudio se situó en el tercer lugar por orden de frecuencia, anteriormente se habían ubicado en el quinto lugar con una prevalencia de 6,7% (1, 2).

Por otra parte, esta investigación encontró una mayor prevalencia de aislamiento positivos para especies de *Candida* en muestras tomadas directamente del acceso venoso central que en las que se tomaron por venopunción de venas periféricas ($p > 0,05$). Aunque no se encontró literatura que compare la prevalencia de la candidemia en relación con la forma de obtener la muestra para el hemocultivo, se sabe que el uso de catéteres venosos centrales representa un factor de riesgo para la infección sanguínea por *Candida* (6, 29, 43, 46 - 50); por lo que para establecer el sitio de colonización se recomienda el cultivo del extremo distal o punta del catéter (35).

A pesar de identificarse en esta investigación un cambio en el patrón de especies identificadas, con importantes implicaciones epidemiológicas y repercusiones para el pronóstico de pacientes críticos, este trabajo tuvo varias limitaciones como lo fue su carácter retro-prospectivo, donde los datos correspondientes a los años 2010 a 2013 provienen de las historias clínicas y los registros del Centro de Referencia Bacteriológico de la institución ámbito de estudio; además de que en no todos los reportes se habían realizado pruebas de susceptibilidad a antifúngicos.

Se sabe que la infección por *Candida spp* es un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes críticos (50 - 52); por tanto, otra limitación del estudio realizado es no haber asociado la presencia de candidemia con la mortalidad para tratar de establecer una relación de causa-efecto y estimar el riesgo en los pacientes de esta institución. Asimismo, se desconocen datos como cambios en la frecuencia de diversos grupos inmunosuprimidos, exposición a factores de riesgo, o de la terapéutica profiláctica utilizada; sin contar el hecho de la baja sensibilidad de los hemocultivos, por lo que la prevalencia real de candidemia pudiese estar subestimada.

Finalmente, se concluye que existe una alta prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos, con predominio de especies no *albicans* las cuales mostraron mayores

porcentajes de resistencia. Por tanto, es importante vigilar periódicamente el comportamiento epidemiológico de las especies de *Candida* y su patrón de susceptibilidad antifúngica para conocer los porcentajes de sensibilidad y resistencia; dado a que al solo hecho de ser pacientes ingresados en UCI, representa un factor de riesgo importante para la presencia tanto de candidemia como de infección sistémica, debido tanto a la propia condición clínica en que ellos se encuentran como al manejo invasivo que reciben.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perozo A, Calvo B, Mesa L, Pineda M. Susceptibilidad a fluconazol y voriconazol por el método de difusión, de cepas de *Candida*, aisladas de hemocultivos en Maracaibo, Venezuela. *Kasmera*. 2011; 38 (2): 114 – 122.
2. Calvo B, Mesa L, Perozo A, Pineda M, Beltrán-Luengo H. Cambios en la distribución de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos, en pacientes del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera*. 2010; 38 (2): 106 – 117.
3. Riera F, Medeor M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, et al. Epidemiología de candidemia en Córdoba República Argentina. Estudio de vigilancia de cinco instituciones. *Rev Fac Ciencias Médicas*. 2014; 71 (2): 89 – 93.
4. Cortés JA, Jaimes JA, Leal AL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev. chil. infectol*. 2013; 30 (6): 599 – 604.
5. Garmendia Y, Vergara V, Rodríguez Y, Benítez E, Morales M, López R, et al. *Candida* en el Departamento de Neonatología de la Maternidad “Concepción Palacios”. enero-junio de 2006. *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec*. 2006; 9 (2): 53 – 57.
6. Pemán J, Zaragoza R, Salavert M. Control y prevención de las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios causadas por especies de *Candida* y otras levaduras. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26 (4): 298 – 311.
7. 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 – 643
8. Pemán J, Zaragoza R. Hacia el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora en el paciente crítico. *Rev Iberoam Micol*. 2012; 29 (2): 71 – 75.
9. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 309 – 317.
10. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002; 28 (2): 108 - 121.
11. Liu W, Tan J, Sun J, Xu Z, Li M, Yang Q, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: in vitro antifungal susceptibility in the China-SCAN study. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 69 (1): 162 – 167.
12. Aguado MJ, Ruiz I, Martín P. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (5): 345 - 361.
13. Arbolaez MC, Truffín EG, López M. Candidiosis invasiva: un problema de salud emergente en

- pacientes del Servicio de Neonatología. *Acta Med Centro*. 2014; 8 (2): 113 – 115.
14. Colombo A, Guimeraes T, Silva L, Almeida LP, Cunha AV, Rady P et al. Prospective Observational Study of Candidemia in Sao Paulo, Brasil: Incidence, Rate, Epidemiology and Predictors of Mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 570 - 576.
 15. Merseguel KB, Nishikaku AS, Rodrigues AM, Padovan AC, Ferreira RC, Melo ASA, et al. Genetic diversity of medically important and emerging *Candida* species causing invasive infection. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 57.
 16. Sanabria R, Samudio M, Fariña N, Laspina F, Figueredo L, Aguilar G, et al. Perfil de susceptibilidad a anti fúngicos de aislados de *Candida* spp por el método de microdilución. Nuevos puntos de cortes para fluconazol. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2014; 12 (1): 33 – 40.
 17. Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-*albicans* candidemia in nonneutropenic patients. *Ann Pharmacother*. 2007; 41 (4): 568 – 573.
 18. Pemán J, Ramos P, Iglesias I. Procesamiento de las muestras de sangre, líquidos estériles y tejidos. En: Pemán J, Martín-Mazuelos E, Rubio M (Ed.). *Guía Práctica de Identificación y Diagnóstico en Micología Clínica*. 1era ed. España: Rev Iberoam Micol. 2001. pp. 1 - 8.
 19. Fenn JP, Segal H, Barland B, Denton D, Whisenant J, Holy Ch, et al. Comparison of updated Vitek Yeast Biochemical Card and API 20 C Yeast Identification Systems. *J Clin Microbiol*. 1994; 32: 1184 - 1187.
 20. Ramani R, Gromadzki S, Pincus D, Salkin I, Chatuverdi V. Efficacy of API 20 C and ID 32C Systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 3396 - 3398.
 21. Krutzman C, Fell V. *The Yeast, a taxonomic study*. 4ta. ed. Elsevier Science. B.V. Amsterdam. 1998. 1055 pp.
 22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeast. Approved guideline M44-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. Vol. 24. 2004. pp. 1 - 23.
 23. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011; 39 (4): 665 - 670.
 24. Rodríguez MJ, Ruiz M, Márquez M, Martín P, Castón JJ, Guerrero FM, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 328 – 333.
 25. Esteves A, Martínez E, Tenorio I, Arroyo S, Moncada D, Arenas R. Prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida* sp. Distribución de levaduras aisladas de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. *Dermatología Rev Mex*. 2009; 53 (1): 3 – 6.
 26. Oberoi JK, Wattal C, Goel N, Raveendran R, Datta S, Prasad K. Non-*albicans* *Candida* species in blood stream infections in a tertiary care hospital at New Delhi, India. *Indian J Med Res*. 2012; 136 (6): 997 - 1003.
 27. Paz A, Fuenmayor A, Sandra L, Piña E, López M, Navarro P. "Incidencia de microorganismos en hemocultivos procesados en un hospital del estado Zulia y su resistencia a los agentes antimicrobianos. *Kasmera*. 2015; 43 (1): 16 – 33.
 28. Serrano R, Gimeno A, Plumed L, Pemán J, Álvarez B, Plazas J, et al. Perfil epidemiológico y patrón de sensibilidad de aislamientos causantes de infección fúngica invasora frente a

- aislamientos fúngicos de colonización en pacientes críticos no neutropénicos. Rev Iberoam Micol. 2013; 30 (1): 14 – 20.
29. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Salmon I, Vincent JL. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful?. Intensive Care Med. 2004; 30: 2080 – 2085
 30. Íñiguez RC, Morales CI, Rivera ME. Colonización por *Candida* en enfermos en estado crítico. Acta Médica Grupo Ángeles. 2009; 7 (2): 75 – 80.
 31. Dolande ME, Reviákina V, Panizo MM, Macero C, Moreno X, Calvo A, et al. Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela (años 2003- 2005). Rev Iberoam Micol. 2008; 25: 17 - 21.
 32. Pemán J, Cantón E, Camarena JJ, Alcoba J, Echeverría J, Navarro D, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad a fluconazol de los aislamientos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. Rev Iberoam Micol. 2011; 28: 91- 99.
 33. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M. *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies no *albicans*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013; 31 (6): 380 – 384.
 34. Hung-Wei C, Ya-Sung Y, Shi-Ta S, Ke-Hung C, Kuo-Ming Y, Feng-Yee C, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: The comparison of risk factors and outcome. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2011; 44 (5): 369 – 375.
 35. Aguilar CR. Colonización por *Candida* en pacientes no neutropénicos en la unidad de cuidados intensivos. Med Int Mex. 2013; 29 (6): 595 – 599.
 36. Saúl Y, Hernández R. Aislamiento y susceptibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* provenientes de pacientes recluidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Coro, estado Falcón, Venezuela”. Rev Soc Venez Microbiol. 2013; 33: 140 – 145.
 37. Pfaller MA, Moet CJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). J Clin Microbiol. 2011; 49 (1): 396 – 399.
 38. Rathor N, Khillan V, Sarin SK. Nosocomial candiduria in chronic liver disease patients at a hepatobiliary center. Indian J Crit Care Med. 2014; 18 (4): 234 – 237.
 39. Almeida JN, Motta AL, Rossi F, Abdala E, Pierrotti LC, Kono AS, et al. First report of a clinical isolate of *Candida haemulonii* in Brazil. Clinics (Sao Paulo). 2012; 67 (10): 1229 - 1231.
 40. Cendejas E, Kolecka A, Alastruey A, Theelen B, Groenewald M, Kostrzewa M, et al. Reclassification of the *Candida haemulonii* Complex as *Candida haemulonii* (C. *haemulonii* Group I), C. *duobushaemulonii* sp. nov. (C. *haemulonii* Group II), and C. *haemulonii* var. *vulnera* var. nov.: Three Multiresistant Human Pathogenic Yeasts. Journal of Clinical Microbiology. 2012; 50 (11): 3641 – 3651.
 41. Crouzet J, Sotto A, Picard E, Lachaud L, Bourgeois N. A case of *Candida haemulonii* osteitis: clinical features, biochemical characteristics, and antifungal resistance profile. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (7): 1068 – 1070.
 42. Ramos LS, Figueiredo MHG, Barbedo LS, Ziccardi M, Chaves ALS, Zancopé RM, et al. *Candida haemulonii* complex: species identification and antifungal susceptibility profiles of clinical isolates from Brazil. J. Antimicrob. Chemother. 2015; 70 (1): 111 - 115.
 43. Kim Sunyong, Ko Kwan S, Moon Su Y, Lee Mi S, Lee Mi Y, y Son Jun S. “Catheter-related

- Candidemia caused by *Candida haemulonii* in a patient in long-term hospital care". J Korean Med Sci. 2011; 26: 297 – 300.
44. Saúl Y, Hernández R. Aislamiento de *Candida* spp. en ambiente y personal que labora en una unidad de cuidados intensivos. Rev Soc Venez Microbiol. 2014; 34 (1): 27 – 32.
 45. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca M, Planes AM, Almela M, et al. 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. 2005; 43: 1829 – 1835.
 46. Nucci M, Queiroz F, Alvarado 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.
 47. Cordoba S, Vivot W, Bosco ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. Rev Argent Microbiol. 2011; 43 (3): 176 – 185.
 48. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. Mycoses. 2011; 54 (1): 46 - 51.
 49. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009; 48 (12): 1695 – 1703.
 50. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009; 37 (5): 1624 - 1633
 51. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis. 2003; 37 (9): 1172 – 1177.
 52. Nieto M, Escudero E. Infección fúngica en el paciente crítico: papel de micafungina. Rev Esp Quimioter. 2012; 25 (1): 4 – 9.