

CANDIDEMIA EN EL INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. AÑOS 2008-2016

Xiomara Moreno Calderón¹, Carolina Macero¹, Ana María Cáceres², Rafael Napoleón Guevara²,
María Eugenia Guzmán², Manuel Figuera³.

¹Departamento de Microbiología. Instituto Médico la Floresta, Caracas-Venezuela. ²Unidad de Infectología. Instituto Médico la Floresta, Caracas-Venezuela. ³Médico Internista-Infectólogo. Instituto Médico la Floresta, Caracas-Venezuela.
Recibido para publicación el 2 julio 2017. Aprobado para publicación el 9 agosto 2017.

RESUMEN:

Estudio retrospectivo de candidemia y su perfil de susceptibilidad en el Instituto Médico la Floresta. Se procesaron 8215 hemocultivos durante el periodo 01/01/2008 - 31/12/2016, en el equipo automatizado bacT/ALERT®. La identificación de las cepas de *Candida* obtenidas de las botellas positivas fue realizada mediante el crecimiento en medio de agar Sabouraud dextrosa, agar Mycosel, agar Cromogénico, morfología en agar *Cornmeal*, filamentización en suero y sistema automatizado VITEK® 2 -compact. Los antifúngicos evaluados fueron fluconazol, voriconazol, anfotericina B y caspofungina, por el método de difusión de E-Test®-(BioMérieux), ajustándose a los puntos de corte del documento M60-2017 del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI por sus siglas en inglés). De doscientas cinco botellas de hemocultivos positivas para levaduras, 195 (93,3 %) correspondieron a especies del género *Candida* y 14 (6,73%) para especies de levaduras emergentes. En los años 2008 y 2014 *Candida tropicalis* fue la especie más aislada, mientras que en los años 2009-2013 y 2015-2016, el complejo *Candida parapsilosis* ocupó el primer lugar como causante de candidemia. Todas las especies de *Candida* identificadas fueron 100% sensibles a anfotericina B. *C. albicans* fue sensible a todos los antifúngicos ensayados. Las demás especies de *Candida* encontradas presentaron variabilidad en su patrón de susceptibilidad. El complejo *Candida parapsilosis* representa un 41,63 % de los aislados de *Candida non albicans* en la institución, resultados que concuerdan con estudios nacionales e internacionales. La variabilidad en las especies de *Candida* va a estar influenciada en cada institución de salud por la edad del paciente, tiempo de hospitalización y enfermedad de base.

Palabras claves: Frecuencia, Candidemia, Complejo *Candida parapsilosis*, *Candida* spp., susceptibilidad.

CANDIDEMIA IN THE FLORESTA MEDICAL INSTITUTE. YEARS 2008-2016

SUMMARY

Retrospective study of candidemia and its susceptibility profile at the Floresta Medical Institute. Eight thousand two hundred fifteen blood cultures were processed during the period 01/01/2008 - 31/12/2016, in the automated bacT / ALERT® equipment. The identification of the *Candida* strains obtained from the positive bottles was carried out by means of growth in Sabouraud dextrose agar, Mycosel agar, Chromogenic agar, Cornmeal agar morphology, serum filamentization and the VITEK® 2 -compact automated system. The antifungals evaluated were fluconazole, voriconazole, amphotericin B and caspofungin, by the E-Test®-(BioMérieux) diffusion method, adjusting to the cut-off points of document M60-2017 of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI by its acronym in English). Of two hundred and five bottles of positive blood cultures for yeast, 195 (93 %) corresponded to species of the *Candida* genus and 14 (6.7 %) to emerging yeast species. In 2008 and 2014 *Candida tropicalis* was the most isolated species, while in 2009-2013 and 2015-2016, the *Candida parapsilosis* complex ranked first as the cause of candidemia. All identified *Candida* species were 100% sensitive to amphotericin B. *C. albicans* was sensitive to all antifungals tested. The other *Candida* species found showed variability in their susceptibility pattern. The *Candida parapsilosis* complex represents 41.63% of the *Candida non-albicans* isolates in the institution, results that are consistent with national and international studies. The variability in the *Candida* species will be influenced in each health institution by the age of the patient, hospitalization time and underlying disease.

Keywords: Frequency, Candidemia, *Candida parapsilosis* complex, *Candida* spp., susceptibility.

Introducción

La morbimortalidad por las enfermedades fúngicas invasoras en las últimas décadas juega un papel importante en la salud pública, incrementándose significativamente por el elevado número de paciente

con inmunosupresión, el uso de antimicrobianos de amplio espectro, la frecuencia en la realización de trasplantes de órganos, entre otras; siendo la candidiasis invasora una de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) en este tipo de pacientes (1-3).

Solicitar copia a: Xiomara Moreno Calderón (e-mail: x.morenoc@hotmail.com)

Los diversos programas de vigilancia reportan cambios en la distribución de las especies de *Candida*, así como el patrón de susceptibilidad a nivel mundial, observándose un descenso de la frecuencia del complejo *Candida albicans* del 90 % en los años 70 hasta un 50 % en la actualidad, a favor de especies de *Candida* no *albicans* como complejo *C. glabrata*, complejo *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*; así como la aparición de especies de levaduras poco frecuentes como *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lipolytica*, complejo *C. haemulonii*, *Trichosporon beigelii*, *Rhodotorula* spp., entre otras. La candidemia continúan siendo la infección fúngica más frecuente, presentándose entre 15 a 20 % de todas las infecciones en sangre (1,4-6).

En los EEUU., *Candida* spp., es la cuarta causa de infección del torrente sanguíneo causada por *C. albicans* entre 40 y 55 %, seguida de *C. glabrata* con 20 a 24 % de cepas (2,7-9). En un estudio multicéntrico en América Latina, Ecuador tuvo un 52,2 % de infecciones por *C. albicans*, mientras que en Honduras y Venezuela las candidemias por *C. albicans* fueron de 27,4 % y 26,8 % respectivamente. El complejo *C. parapsilosis* fue el más prevalente en la mayoría de los países. En Honduras *C. guilliermondii* mostró un 20,7 % de frecuencia, un valor alto respecto a los otros países participantes, y es la tercera especie de *Candida* más frecuentemente aislada en ese país. La mayor frecuencia del complejo *C. glabrata* se observó en Brazil con un 10 %, mientras que la más baja fue en Venezuela con un 2,4 % (5).

En Venezuela son escasas las publicaciones que se conocen sobre la frecuencia real de estas infecciones a nivel de instituciones privadas de salud, por lo que es difícil suponer la distribución y susceptibilidad de levaduras causantes de candidemias, ya que los estudios nacionales existentes han sido realizados por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" como centro de referencia nacional y ciertos hospitales públicos. Teniendo en cuenta la importancia de la candidemia como micosis invasora y su comportamiento frente a los antifúngicos más utilizados en la actualidad sobre todo en centros de salud privados, el presente estudio evaluó la frecuencia de especies circulantes del género *Candida* aisladas de hemocultivos, además del perfil de susceptibilidad durante los años 2008-2016 en el Instituto Médico la Floresta.

Materiales y métodos

Tipo de estudio: Se diseñó un estudio descriptivo,

observacional y retrospectivo de corte transversal. Se realizó una revisión de los registros de pacientes con hemocultivos como, edad, género, si eran pacientes oncológicos o no y episodios de candidemia, en el departamento de Microbiología del Instituto Médico la Floresta entre enero del 2008 hasta diciembre del 2016. Población y muestra: Se procesaron 8215 botellas de hemocultivos mediante el equipo automatizado bact/ALERT®.

Criterios de inclusión y exclusión: Se incluyeron todos los hemocultivos positivos mediante la alarma emitida por el equipo, donde la coloración de Gram era compatible con estructuras fúngicas levaduriformes, además de los hemocultivos positivos de un mismo paciente con varios episodios de candidemia con una diferencia de 30 días entre un episodio y otro. Se excluyeron los hemocultivos positivos cuya coloración de Gram pertenecía a otros microorganismos diferentes a estructuras levaduriformes y con hemocultivos positivos dentro de los 30 días del diagnóstico por candidemia con la misma especie de *Candida*.

Identificación de los aislados: Una alícuota de las botellas positivas previa centrifugación fueron sembradas en medios diferentes para observar su crecimiento tales como: agar Sabouraud dextrosa (Oxoid-USA), agar Mycosel (Oxoid), agar Cromogénico (Oxoid). También fueron utilizadas pruebas convencionales como morfología en agar CorMeal (Oxoid), filamentización en suero y sistema automatizado VITEK®2-Compact para la identificación de cada especie.

Estudio de las pruebas de susceptibilidad: Los inóculos se prepararon a partir de las colonias de los aislamientos sembrados en agar Sabouraud dextrosa; las colonias se suspendieron en solución salina estéril ajustando a 0,5 en la escala de McFarland en un densitómetro (Densimat™, bioMérieux) a 530 nm. Para el estudio de la sensibilidad se utilizó el método Etest® (AB bioMérieux) bajo las instrucciones del fabricante (9); con el uso del agar Mueller Hinton modificado, suplementado con glucosa al 2% más azul de metileno recomendado por el documento M44 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) (10). Sobre el agar en placas de Petri se colocaron para cada especie y en placas individuales las tiras de fluconazol (FL), voriconazol (VO), anfotericina B (AB) y caspofungina (CS). Las placas se incubaron a 35 °C y la CMI se leyó a las 24 h, con un tiempo final máximo de 48 h, ajustándose su lectura a los puntos de corte descritos en el documento M60-CLSI (11). Para

AB, se utilizaron los puntos de corte epidemiológicos sugeridos por Pfaller, et al: S = ≤ 1; R = ≥ 2 (12).

Control de calidad: para el control de calidad de los medios de cultivo y las pruebas de susceptibilidad de los aislados se utilizaron las cepas de la Colección Americana de Cultivos (*American Type Culture Collection*), ATCC®: *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Candida krusei* (ATCC 6258).

Análisis estadístico: se llevó a cabo mediante el programa Excel de Window 2010, donde se utilizaron medidas de tendencia central, como frecuencia, media geométrica y porcentajes.

Consideraciones bioéticas: el diseño y ejecución de este estudio se apegó a los principios de la Declaración de Helsinki, respetando la confidencialidad de los datos y resultados obtenidos.

Limitaciones: una limitante del estudio fue que no se pudo obtener información de importancia epidemiológica como enfermedad de base, administración de antifúngicos antes o durante el diagnóstico, presencia de catéteres y total de pacientes con hemocultivos negativos; por lo que solo se discutirá la frecuencia de especies de *Candida* causantes de candidemia.

Resultados

De 8215 botellas de hemocultivos positivos, de las cuales 8010 (97,5 %) fueron positivas para bacilos gramnegativos y cocos grampositivos, y 205 botellas resultaron positivas para hongos, donde 195 (93 %) pertenecían a especies frecuentes del género *Candida*, figura 1; y 14 (7 %) a especies de *Candida* y levaduras emergentes o poco comunes las cuales describiremos, pero no serán discutidas en el estudio, tales como: *C. guilliermondii* 2 (1 %), *C. famata* 2 (1 %),

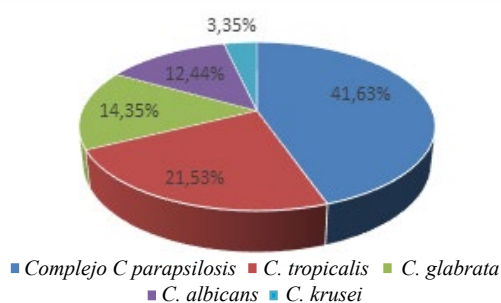


Figura 1. Distribución de especies de *Candida* más frecuentes causantes de candidemia.

C. pelliculosa 1 (0,5 %), *C. lipolytica* 1 (0,5 %), complejo *C. haemulonii* 1 (0,5 %), *Rhodotorula mucilaginosa* 3 (1,5 %), *Trichosporon* spp. 2 (1 %), complejo *Cryptococcus neoformans* 1 (0,5 %) y *Aureobasidium pullulans* 1 (0,5 %). El aislamiento total de este tipo de hongos representó el 2,5 % de microorganismos causantes de septicemia en la institución.

Las 209 especies de *Candida* y otros géneros de levaduras fueron aisladas de 186 pacientes, de los cuales 99 (53 %) eran pacientes masculinos con edades comprendidas entre 1-97 años y una media de 56,64; ochenta y ocho (47 %) eran pacientes femeninas con edades entre 1-94 años y una media de 55,75. En general 103 (55 %) pacientes eran oncológicos y 84 (45 %) no oncológicos. De los 186 pacientes, 170 pacientes presentaron un episodio de candidemia causado por 1 especie de *Candida*; 10 pacientes presentaron un solo episodio de candidemia causado por 2 especies de *Candida* diferentes; 2 pacientes presentaron 1 episodio de candidemia causado por 3 cepas diferentes de *Candida*; 1 paciente presentó 2 episodios de candidemia causado por 2 cepas diferentes de *Candida*; 2 pacientes presentaron 2 episodios de candidemia causados por 3 cepas diferentes de *Candida* y 1 paciente presentó 3 episodios de candidemia causados por 3 especies diferentes de *Candida*.

En los años 2008 y 2014, *C. tropicalis* fue la especie mayormente aisladas; mientras que en los años 2009-2013 y 2015-2016 el complejo *C. parapsilosis* ocupa el primer lugar como causante de candidemias, figura 2.

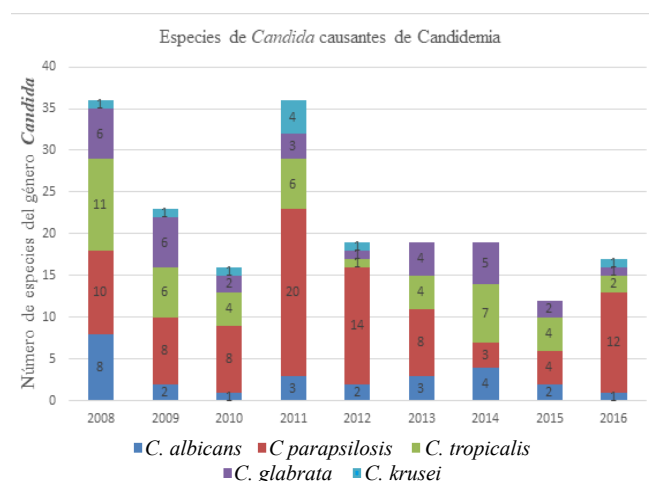


Figura 2. Cambios en la distribución de especies de *Candida* más frecuentes causantes de candidemia durante los años 2008-2016 (n=194)

Tabla 1. Susceptibilidad de las especies de *Candida* más comunes a los diferentes antifúngicos ensayados como causantes de candidemia

ATF	Rango	CMI50	CMI90	Moda	Media geométrica	% de sensibilidad
<i>Complejo Candida parapsilosis</i> , n: 87 (41,63 %)						
FL	0,25-12	1	4	2	1,26	88,4
VO	0,012-1	0,07	0,19	0,032	0,045	99
AB	0,012-1	0,125	0,75	0,125	0,19	100
CS	0,003-2	0,38	1,5	0,25	0,31	100
<i>Candida tropicalis</i> , n: 45 (21,53 %)						
FL	0,025-8	1	6,8	1	1,19	87
VO	0,002-0,38	0,064	0,25	0,125	0,06	93,3
AB	0,023-0,19	0,09	0,5	0,125	0,112	100
CS	0,032-0,064	0,125	0,34	0,125	0,121	98
<i>Candida glabrata</i> , n: 30 (14,35 %)						
FL	0,125->250	3,5	128	12	3,52	*97
VO	**	**	**	**	**	**
AB	0,012-0,75	0,23	0,612	0,25	0,118	100
CS	0,125-1	0,18	1	0,094	0,18	90
<i>Candida albicans</i> , n: 26 (12,44 %)						
FL	0,025-2	0,525	1,85	0,525	0,502	100
VO	0,006-0,064	0,022	0,053	0,016	0,018	100
AB	0,002-0,75	0,094	0,0662	0,125	0,073	100
CS	0,002-0,25	0,055	0,229	0,032	0,048	100
<i>Candida krusei</i> , n: 7 (3,35 %)						
FL	***	***	***	***	***	***
VO	0,025-0,19	0,125	0,19	0,125	0,12	86
AB	0,016-0,25	0,125	0,25	0,125	0,094	100
CS	0,0125-0,5	0,25	0,464	0,38	0,151	71,4

ATF: antifúngicos; FL: fluconazol; VO: voriconazol; AB: anfotericina B; CS: caspofungina; CMI50: concentración que inhibe el 50 % de los aislamientos; CMI90: concentración que inhibe el 90 % de los aislamientos; *: porcentaje de cepas ≤ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=29) nuevos puntos de corte del CLSI-2017 de fluconazol para *C. glabrata*; **:de acuerdo a los nuevos puntos de corte del documento CLSI-2017 no hay suficientes datos para correlacionar *in vitro* la susceptibilidad frente a voriconazol; ***: *C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol.

La susceptibilidad a los antifúngicos en las especies de *Candida* más comunes se observan en la tabla 1.

Discusión

Se presenta el primer estudio sobre candidemia como la causa más común de infecciones fúngicas invasoras en el

Instituto Médico la Floresta (en el período comprendido entre el 01 de enero 2008 hasta el 31 de diciembre 2016). La candidemia se ha convertido en un problema importante a nivel mundial sobre todo en pacientes hospitalizados por periodos prolongados expuestos a antibióticos, terapia inmunosupresora, nutrición parenteral y procedimientos médicos invasivos; y

aunque ha disminuido sutilmente en algunos países, la incidencia crece continuamente en América Latina y el resto del mundo (7,8). El programa ARTEMIS DISK *Global Antifungal Surveillance* para el 2007 incluyó un registro sobre candidemia en 127 centros hospitalarios de 39 países, expresando que solo cinco especies de *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, complejo *C. parapsilosis* y *C. krusei* representaron el 92% de casos de candidemia (8), resultados similares a los obtenidos en el presente estudio en cuanto a las especies más frecuentes causantes de candidemia.

En el presente trabajo de investigación el complejo *C. parapsilosis* ocupó el primer lugar con 41,63 % de los aislados de *Candida* no *albicans* respecto a un 12,44 % de *C. albicans* en 7 de 9 años evaluados, resultados similares a estudios nacionales (13-15), y en España (16). Un estudio venezolano demostró que la especie del complejo *C. parapsilosis* que más circula como causante de candidemias en el país es *C. parapsilosis* sensu stricto (17). La fuente de adquisición del complejo *C. parapsilosis* es exógena; en pacientes con cáncer las candidemias oscilan entre 12-15 %, así como neonatos en unidades de cuidados intensivos, asociándose generalmente con la colonización de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral y las manos del personal de salud (5,7,8,14); relacionándose las candidemias por el complejo *C. parapsilosis* con una mortalidad global del 8 % (18). Al comparar el perfil de susceptibilidad de este estudio con un estudio multicéntrico a nivel mundial realizado por Castanheira, *et al.* (19), se observó que para FL y VO la sensibilidad fue 88,4 % y 99 % respectivamente y en el estudio multicéntrico fue de 95,7 % y 96,4 % respectivamente; mientras que para caspofungina la sensibilidad fue del 100 % para ambos estudios.

La candidemia por *C. tropicalis* han sido asociadas con cáncer, especialmente con leucemia aguda, neutropenia y mucositis en la población en edades avanzadas (18), y ha sido reportada como segundo agente etiológico causante de candidemias en países de Latinoamérica como Brasil y Colombia (7,20,21), resultados que coinciden con el presente estudio donde *C. tropicalis* ocupó el segundo lugar en aislamientos con un 21,53 %, resultando esta especie responsable de una gran proporción de infecciones en el torrente sanguíneo. Veintiuno (50 %) de 42 pacientes con candidemia por *C. tropicalis* eran oncológicos con predominio de tumores sólidos, con una media de edad ≥ 60 años, datos que

conducen con la literatura donde *C. tropicalis* se aísla de hemocultivos de pacientes ≥ 65 años de edad, con importantes factores de riesgo subyacentes, como cirugía abdominal, tumores sólidos o tratamientos prolongados con corticoesteroides (8). En un estudio multicéntrico de pacientes con cáncer en Taiwan, *C. tropicalis* fue la especie más aisladas con una tasa de resistencia a FL del 13,9 % (22). Otro estudio en el 2013 con 1846 aislamientos clínicos de 31 países, *C. tropicalis* reflejó 11,6% de resistencia a FL (23), resultados similares a los obtenidos en la presente investigación donde la resistencia a FL fue del 13 %. A nivel mundial la frecuencia de candidemias por *C. tropicalis* oscila entre un 4-25 %, con una mortalidad global del 33-90 % (18,24).

Estudios recientes informan que *Candida glabrata* es la segunda especie más frecuente causante de candidemias en centros de salud en los Estados Unidos, Australia y países del norte de Europa (8), así como en varios centros de salud en Brasil (6,25). Algunos autores han vinculado el uso institucional o individual de fluconazol a la selección de *C. glabrata*, especialmente en los centros oncológicos (22,23). Un estudio que incluyó 79 centros de salud y un total de 1752 aislamientos de *Candida*, *C. glabrata* fue la única especie en la que se informó resistencia a azoles y equinocandinas (25). En el presente estudio *C. glabrata* fue la tercera especie de *Candida* más aislada con 30 (14,35 %) cepas, donde 29 cepas estuvieron por debajo de la categoría resistente con una CMI < 32 $\mu\text{g/mL}$ y 1 cepa fue categorizada como resistente con una CMI ≥ 32 $\mu\text{g/mL}$ para FL de acuerdo a los nuevos puntos de corte del documento CLSI-2017; en lo referente al número de cepas con CMI < 32 investigadores recomienda dosis altas de fluconazol independientemente de las CMI obtenidas para el tratamiento de candidemias por *C. glabrata* (8). En cuanto a las equinocandinas específicamente CS, la resistencia en este estudio fue del 10 %, resultado que difiere a los reportados por Castanheira, *et al.* (19), que informan un 2,5 % de resistencia, pero se relaciona con otros estudios independientes donde informan resistencia a las equinocandinas entre un 2-10 %, a la vez contrastando con estudios europeos donde la resistencia es < 1 % (23). De acuerdo a las Guía de práctica clínica para el manejo de la candidiasis de la Asociación de Enfermedades Infecciosas de América (*Infectious Diseases Society of America-IDSA*), la primera línea de manejo para candidemias por *C.*

glabrata son las equinocandinas sobre todo en pacientes con neutropenia y cáncer (20,23,24). En este estudio 18 (72 %) de 25 pacientes con *C. glabrata* eran pacientes oncológicos.

Las tasas de resistencia a FL en América Latina para *C. glabrata* son más bajas (10–13 %) que en EE. UU. (18–20 %) (26). Sin embargo, en Brasil se observó un aumento significativo de candidemias por *C. glabrata* en dos periodos consecutivos estudiados (1995–2003/2005–2007), principalmente en hospitales con mayor uso de FL en el tratamiento de la candidiasis invasora (25). El programa de vigilancia antimicótica ARTEMIS informó un aumento de candidemias por *C. glabrata*, del 18% (periodo 1992–2001) al 25% (periodo 2001–07), y un aumento en la resistencia al FL del 9% al 14%, durante los mismos períodos (19). En el 2013 otro estudio con 1846 aislamientos clínicos de 31 países, *C. glabrata* reflejo 11.9 % de resistente a FL (23).

A pesar de que en las últimas décadas ha habido cambios importantes y progresivos en la etiología de la candidiasis invasora en diferentes grupos de pacientes y entornos hospitalarios, *C. albicans* sigue siendo la especie predominante en la mayoría de los estudios de candidemia, con incidencias que oscilan del 11,5 % en Turquía, del 32 % en México, Taiwán, Austria y Suecia hasta un 60 % y en América Latina hasta un 37,6 % (7,8,26), siendo entonces la causa más común de candidemia en todo el mundo, representando el 62% de los casos (6-8). Sin embargo, en algunos estudios venezolanos, *C. albicans* ha ocupado el tercer y cuarto lugar como causante de candidemias (13, 27), resultados comparables con el presente estudio donde *C. albicans* ocupó el cuarto lugar con un 12,44 %, situación que probablemente se deba a que en estos estudios la candidemia se presenta en pacientes con alto riesgos particulares que se asocian al aislamiento de especies distintas a *C. albicans*, además el uso profiláctico con FL que preselecciona *C. glabrata* y *C. krusei* (22,23). El 55 % de los pacientes en este estudio fueron oncológicos, condición favorable para la candidemia por *Candida* no *albicans*. De igual forma a pesar que a nivel mundial *C. albicans* sigue ocupando el primer lugar como causante de candidemias las especies de *Candida* no *albicans* siguen en ascenso. En cuanto a la susceptibilidad de *C. albicans* en este estudio, todas las cepas fueron sensibles a los antifúngicos ensayados, resultados muy similares con los obtenidos por Castanheira, *et al.*, donde el porcentaje de sensibilidad a FL fue de 99,6 %, VO 99,9 % y CS 99,8 % (19), a pesar de que las CMI50 y

CMI90 para FL y VO en este estudio estuvieron por encima de 2 diluciones y las CMI50 y CMI90 para AB fueron inferiores por tres diluciones respecto a ese estudio multicéntrico.

Otra de las especies más comunes como *C. krusei* ha sido relacionada en determinados centros de salud a profilaxis con FL, así como en pacientes con leucemia, trasplante de progenitores hematopoyéticos y neutropenia, aunado al uso de vancomicina y linezolid (18, 20), sin embargo, es una de las especies de *Candida* con menor incidencia causante de candidemia (5, 19). En el presente estudio los aislados de *C. krusei* fueron escasos 7 (3,35 %), similares a un estudio nacional (27), así como también a estudios en Brazil, Colombia y otros países (6, 21,25, 26,28); con un 14 % y 28,6 % de resistencia a VO y CS respectivamente, resultados que difieren a los reportados por Castanheira, *et al.* (18), donde *C. krusei* fue sensible 100 % a VO y CS. Los resultados del presente estudio respecto a VO y CS pudieron verse influenciados por el número de cepas aisladas y la enfermedad de base de los pacientes, ya que de los 5 pacientes que presentaron candidemia por *C. krusei*, 4 eran oncológicos con neutropenia y 1 presentó 2 episodios de candidemia en el mismo año por esta especie de *Candida*. Estos pacientes recibieron CS por tiempo prolongado y también habían recibido FL como terapia profiláctica, donde FL pudo haber desencadenado una reacción cruzada con respecto a VO. Esto pudiera explicar la resistencia observada en estos dos antifúngicos en esta especie de *Candida*. La mortalidad global a nivel mundial por *C. krusei* oscila entre 30-70 % (18).

La distribución epidemiológica de levaduras poco frecuentes es muy baja, reportes indican que la proporción de estas como causantes de fungemias es de 1-3 %, y la variabilidad de la susceptibilidad en cuanto a resistencia es observada en FL y equinocandinas (8, 28). En el presente estudio este tipo de microorganismos fúngicos se presentaron en un 6,7 %, resultados ligeramente superiores, pero que en números relativos son bajos concordando con otros estudios hasta el momento (8,19, 28).

Finalmente observamos que en este centro de salud privado las especies de *Candida* no *albicans* superan a *C. albicans* como causantes de candidemia, siendo el complejo *C. parapsilosis* el principal agente fúngico causante de infecciones en el torrente sanguíneo con un 41,63 %. Es importante identificar hasta especie el género *Candida*, sobre todo las más frecuentes, así como

también realizar las pruebas de susceptibilidad, ya que estos dos parámetros permiten monitorear los posibles cambios en la distribución de las especies y la resistencia a las drogas antifúngicas, y de esta manera poder ayudar al clínico a establecer estrategias de tratamiento en las instituciones de salud. Esta frecuencia va a estar influenciada en cada institución de salud por la edad del paciente, tiempo de hospitalización y enfermedad de base.

Referencias

- Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25(1):201-225. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.11.003>
- Pfaller MA, Jones RN, Doren GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA, *et al.* International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigation of triazole and echinocandin agents. *Diag Microbiol Infect Dis.* 1999;35:19-25. [https://doi.org/10.1016/s0732-8893\(99\)00046-2](https://doi.org/10.1016/s0732-8893(99)00046-2)
- Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(6):5-10. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12539>
- Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare associated candidemia over three decades. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2012; 73(1): 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001>
- Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi I, Cortes J, Zurita J, *et al.* Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* [Internet]. 2013;8:e59373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059373>
- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, Damata DA, *et al.* Epidemiology of candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):2816-2823. <https://doi.org/10.1128/JCM.00773-06>
- Quindós G. Epidemiology of candidemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31:42-48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001>
- Pfaller MM, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>
- Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: Report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1440-1446. [10.1128/JCM.41.4.1440-1446.2003](https://doi.org/10.1128/JCM.41.4.1440-1446.2003).
- CLSI Reference Method for antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeast. 2 da ed. CLSI guideline M44. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
- CLSI Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 1 st ed. CLSI Supplement M60. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
- Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, Castanheira M, Cuenca-Estrella M, Diekema DJ, *et al.* Wild-Type MIC Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Amphotericin B, Flucytosine, and Itraconazole and *Candida* spp. as Determined by CLSI Broth Microdilution. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2012;50(6):2040-2046. [citado 03 Abril 2017]. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/50/6/2040.abstract>
- 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* [Internet]. 2010;38:106-117. [citado 03 Abril 2017] Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000200003&lng=es.
- Moreno X, Reviákina V, Panizo MM, Ferrara G, García N, Alarcón V, *et al.* Frecuencia y perfil de sensibilidad in vitro de aislamientos del Complejo *Candida parapsilosis* provenientes de pacientes con candidemias. *RSVM* [Internet]. 2015;35(2):103-110. [citado 20 abril 2017]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=1994/199444210008>
- Panizo MM, Reviákina V, Dolande M, Selgrad S. *Candida* spp. *in vitro* susceptibility profile to four antifungal agents. Resistance surveillance study in Venezuelan strains. *Med Mycol* 2009;47:137-143. <https://doi.org/10.1080/13693780802144339>
- Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, *et al.* Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1681-1685. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.5.1681-1685.2006>
- Moreno X, Reviákina V, Panizo MM, Ferrara G, García N, Alarcón V, *et al.* Identificación molecular y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos de sangre del complejo *Candida parapsilosis* en Venezuela. *Rev Iberoam Micol.* 2017;34(3):165-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2016.11.005>
- Salavert M, Jarque I, Pemán J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clinicoterapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* [Internet]. 2006;24:36-45. [citado 2017 abril 13]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/Candidemia.pdf>
- Castanheira M, Deshpande LM, Davis AP, Rhomberg PR, Pfaller MA. Monitoring Antifungal Resistance in a Global Collection of Invasive Yeasts and Molds: Application of CLSI Epidemiological Cutoff Values and

- Whole-Genome Sequencing Analysis for Detection of Azole Resistance in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(10):e00906-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00906-17>
20. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(5):445-452. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833e84d2>
 21. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, *et al*. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:631-637. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.06.009>
 22. Wu PF, Liu WL, Hsieh MH, Hii IM, Lee YL, Lin YT, *et al*. Epidemiology and antifungal susceptibility of candidemia isolates of non-albicans *Candida* species from cancer patients. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6(10):e87. <https://doi.org/10.1038/emi.2017.74>
 23. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2017;17(12): e383-e392. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
 24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, A Marr K, Ostrosky-Zeicner L, *et al*. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:409-417. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1194>
 25. Colombo AL, Júnior JNA, Guinea J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30(6): 528-538. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000411>
 26. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):561-566. <https://doi.org/10.1128/AAC.01079-10>
 27. 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*. [Internet] 2008;25:17-21. [citado 2017 abril 10]. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2008-25/017021.pdf>
 28. Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taberna 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. <https://doi.org/10.1590/S0325-75412011000300003>