

Frecuencia y factores de riesgo para fungemia por especies de *Candida*

The frequency of and risk factors for *Candida* fungemia

SANTIAGO BENJUMEA-HENAO, DANIEL VESGA-MARTÍN, JORGE HERNANDO DONADO-GÓMEZ, CARLOS AGUDELO-RESTREPO, CRISTIAN GARCÍA-RINCÓN, NATALIA ARBOLEDA-ARIAS, PABLO ANDRÉS PÉREZ-GIRALDO, LINA OSPINA-CHAPARRO, SEBASTIÁN RUIZ-GIRALDO, ALICIA HIDRON-BOTERO • MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.2734>

Resumen

Objetivo: describir a la población de pacientes con candidemia, los factores de riesgo para desarrollar candidemia resistente a fluconazol, su frecuencia y distribución a lo largo de 10 años.

Material y métodos: estudio de cohorte retrospectiva multicéntrica. Se incluyeron pacientes diagnosticados con fungemia por *Candida spp.* entre enero de 2010 y diciembre de 2020; se realizó análisis multivariado por regresión logística para determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de fungemia por especies resistentes a fluconazol.

Resultados: hubo 286 pacientes con fungemia por *Candida spp.* El 19.9% de los aislamientos fueron resistentes a fluconazol y *C. albicans* fue la especie más comúnmente identificada (38.8%). En el grupo de resistencia a fluconazol predominaron *C. glabrata* (26%), *C. krusei* (25%) y *C. tropicalis* (21%). El uso previo de antifúngicos (OR 2.45; 95% CI 1.07–5.58; $p = <0.033$) y la desnutrición (OR 2.34; 95% CI 1.11 – 4.65; $p = 0.015$) se asociaron independientemente al desarrollo de candidemia por especies resistentes a fluconazol.

Conclusiones: la fungemia por especies de *Candida* no *albicans* y por especies resistentes a fluconazol tiene una frecuencia alta y viene aumentando en el tiempo. El uso previo de antifúngicos se asocia al desarrollo de candidemia fluconazol resistente al igual que la desnutrición, lo que es un hallazgo no reportado en estudios previos, el cual amerita confirmarse con investigaciones adicionales. El efecto de la infección por SARS-COV 2 en el desarrollo de candidemias es notorio, y su impacto real en nuestra población debe medirse en investigaciones posteriores. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.2734>).

Palabras clave: *Candidemia*, *resistencia a medicamentos*, *fluconazol*, *factores de riesgo*, *mortalidad*

Abstract

Objective: to describe the population of patients with candidemia, the risk factors for developing fluconazole-resistant candidemia, its frequency, and its 10-year distribution.

Materials and method: this was a multicenter retrospective cohort study enrolling patients with *Candida spp.* fungemia diagnosed between January 2010 and December 2020. Multivariate analysis was done using logistic regression to determine the risk factors associated with developing fungemia due to fluconazole-resistant species.

Results: there were 286 patients with *Candida spp.* fungemia; 19.9% of the isolates were fluconazole-resistant, and *C. albicans* was the most common species (38.8%). *C. glabrata* (26%), *C. krusei* (25%) and *C. tropicalis* (21%) predominated in the fluconazole-resistant group. Prior use of antifungals (OR 2.45; 95% CI 1.07–5.58; $p = <0.033$) and malnutrition (OR 2.34; 95% CI 1.11 – 4.65; $p = 0.015$) were independently related to the onset of fluconazole-resistant candidemia.

Conclusions: fungemia caused by non-*albicans Candida* species and fluconazole-resistant species has a high incidence and has been increasing over time. Prior use of antifungals is associated with developing fluconazole-resistant candidemia, as is malnutrition. This finding has not

Doctores: Santiago Benjumea-Henao y Daniel Vesga-Martín: Departamento de Medicina Interna, Clínica Cardio VID, Universidad Pontificia Bolivariana; Dr. Jorge Hernando Donado-Gómez: Departamento de Investigación, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Titular, Universidad Pontificia Bolivariana; Dr. Carlos Agudelo-Restrepo: Departamento de Medicina Interna, Clínica Cardio VID, Universidad Pontificia Bolivariana. Director científico IPS Suramericana; Dr. Cristian García-Rincón: Departamento de Medicina Interna, Clínica Cardio VID, Universidad Pontificia Bolivariana. División Médica, Clínica Universitaria Bolivariana; Dra. Natalia Arboleda-Arias: División Médica, Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Pablo Andrés Pérez-Giraldo: Departamento de Medicina de Urgencias, Universidad Cooperativa de Colombia; Dra. Lina Ospina-Chaparro: Hospital San Vicente Fundación, Sede Rionegro; Dr. Sebastián Ruiz-Giraldo: Departamento de Medicina Interna, Clínica Cardio VID, Universidad Pontificia Bolivariana. Hospital San Vicente Fundación, Sede Rionegro; Alicia Hidron-Botero: Departamento de Medicina Interna, Clínica Cardio VID, Universidad Pontificia Bolivariana. División Médica, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín (Colombia). Correspondencia: Dr. Santiago Benjumea-Henao. Medellín (Colombia). E-Mail: santiagobehe@gmail.com Recibido: 20/IX/2022 Aceptado: 19/XII/2023

been reported in previous studies and warrants confirmation with further research. The effect of SARS-CoV-2 infection on the development of candidemias is well-known, and its actual impact on our population should be measured in future studies. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amac.2024.2734>).

Keywords: *Candidemia, drug resistance, fluconazole, risk factors, mortality*

Introducción

La *Candida* es el agente causal más frecuente entre las infecciones micóticas oportunistas, y su manifestación más grave es la fungemia, la cual es un problema creciente en el mundo. Las especies de *Candida* son una de las causas más comunes de infecciones del torrente sanguíneo en los Estados Unidos (1), y uno de los gérmenes más frecuentemente aislados de pacientes en unidades de cuidado intensivo (UCI) en muchos países (2). La mortalidad asociada a estas infecciones puede llegar a 40% (3). Durante las últimas décadas, la incidencia de esta infección ha aumentado de forma significativa en pacientes críticamente enfermos, particularmente en pacientes con hospitalizaciones prolongadas en UCI o que han requerido procedimientos invasivos como colocación de catéteres venosos centrales, ventilación mecánica invasiva, nutrición parenteral, hemodiálisis, transfusiones sanguíneas, terapias antibióticas prolongadas y tratamiento inmunosupresor (4). En el mundo las especies más frecuentemente aisladas en los pacientes con candidemia son *Candida albicans* (65.3%), *Candida glabrata* (11.3%), *Candida tropicalis* (7.2%), *Candida parapsilosis* (6.0%) y *Candida krusei* (2.4%) (5). Sin embargo, esta distribución puede variar según el área geográfica e incluso entre diferentes instituciones (6). En estudios previos en las UCI de nuestro medio, las fungemias por especies de *C. albicans* fueron las más aisladas (43.6%), seguidas por *C. tropicalis* (23.4%) y *C. parapsilosis* (13.9%) (7).

Algunos estudios han mostrado una frecuencia aumentada de infecciones invasivas causadas por especies de *Candida* con resistencia a los azoles, destacándose entre los principales factores de riesgo la neutropenia, enfermedad renal crónica, exposición previa a fluconazol o terapia antibiótica, tener historia de cirugía gastrointestinal, trasplante de médula ósea y la edad neonatal (7, 8). Además, hay un aumento en la frecuencia de infecciones provocadas por especies de *Candida* no-albicans (*C. glabrata* y *C. krusei*), que en el contexto de la baja susceptibilidad a los antimicóticos expuesta por estos gérmenes, hace aún más difícil la selección de una terapia empírica para éste tipo de infecciones (9). Esta tendencia hacia el aumento en la incidencia de las infecciones por *Candida* no albicans es un fenómeno global, asociado no solo a una mayor morbilidad en los pacientes, sino a un requerimiento de terapias antimicrobianas más prolongadas (10, 11).

Estudios locales revelan una alta proporción de resistencia a fluconazol (11.3%) y de aislamientos con susceptibilidad dosis-dependiente (10%) (12), mayores que los reportados en Europa, Asia, Norte América y otros países

de Latinoamérica (6.2% de aislamientos resistentes y 3.6% con susceptibilidad dosis-dependiente) (13). Además, Colombia tiene la incidencia más alta de candidemia a nivel latinoamericano (14), la cual además es variable según el área geográfica dentro del país (15). Las razones para la alta frecuencia local de candidemia y de su resistencia a los azoles, así como los cambios epidemiológicos en los últimos años en Colombia no son claros. El presente estudio tiene como objetivo describir a la población de pacientes que presentan candidemia en la ciudad de Medellín, así como los factores de riesgo para desarrollar candidemia resistente a fluconazol en el medio; se describe también la frecuencia de la fungemia por *Candida* resistente a fluconazol, el cambio de esta frecuencia y la distribución a lo largo de 10 años (2010-2020).

Material y métodos

Diseño, población y contexto

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en tres de los principales hospitales de la ciudad de Medellín, Colombia. Se incluyeron a todos los pacientes adultos mayores de 18 años hospitalizados con candidemia documentada por hemocultivos entre el 1° de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2020. Los episodios de candidemia fueron identificados a través de las bases de datos de la unidad de microbiología de cada institución. La información clínica y demográfica de cada paciente fue adquirida a partir de la historia clínica electrónica de cada hospital. Se excluyeron los pacientes con cultivos positivos para *Candida* en ausencia de candidemia, los pacientes cuyos aislamientos no contaban con perfil de resistencia para fluconazol o cuyos aislamientos fueron considerados contaminación durante la atención del paciente. Se dividió a los pacientes seleccionados en dos grupos: pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por especies de *Candida* sensible a fluconazol versus resistente a fluconazol. Se siguieron los lineamientos STROBE para el manuscrito (16).

Los datos de los pacientes fueron revisados mediante el sistema electrónico de historia clínica de los tres hospitales y se almacenaron en el sistema RedCap. Se incluyeron los datos demográficos basales, comorbilidades, especie de *Candida*, factores de riesgo para candidemia, antifúngico empírico, antifúngico definitivo, complicaciones derivadas de la candidemia (shock, ventilación mecánica, diálisis y siembras infecciosas) y desenlaces clínicos asociados (mortalidad, estancia general y estancia en UCI). Se definió desnutrición como índice de masa corporal IMC < 18.5 kg/m² o uso crónico de nutrición parenteral total (NPT),

y neoplasia hematológica como la presencia de leucemia, linfoma o mieloma múltiple.

Microbiología

Se identificaron los aislamientos de las especies de *Candida* obtenidos de hemocultivos, los cuales se incubaban en promedio durante 96 horas, aunque este periodo podía ser mayor si la sospecha clínica era alta. Las muestras fueron procesadas en los laboratorios de referencia de cada uno de los tres hospitales; se determinó su susceptibilidad al fluconazol utilizando el sistema VITEK® 2. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) para definir sensibilidad o resistencia se basaron en los puntos de corte establecidos por el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (EUCAST) (6). Los aislamientos de *C. krusei* se consideraron intrínsecamente resistentes a fluconazol.

Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Las variables cuantitativas se dividieron según si su distribución era normal o no normal utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución anormal se mostraron como medianas y rango intercuartílico, y fueron comparadas utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Las variables con distribución normal se presentaron como medias y desviación estándar, y se compararon con la prueba t de Student. Se definió significancia estadística con valor de p de dos colas <0.05. Se realizó análisis bivariado, en el cual el estimativo utilizado para las variables categóricas fue Odds Ratio (OR) y para las variables continuas fue diferencia de medias (DM). Con las variables que tuvieron $p < 0.1$ tras el primer análisis, se realizó un análisis multivariado por regresión logística para identificar las que se asociaron independientemente a resistencia a fluconazol. Los datos se analizaron utilizando EpiDat versión 4.2 (17).

Aspectos éticos

Los investigadores se adhirieron a la declaración de Helsinki para investigación en seres humanos del año 2013. El proyecto fue aprobado por los comités de ética de las tres instituciones participantes.

Resultados

Entre los años 2010 y 2020 se identificaron 286 pacientes con candidemia que cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1). Entre los antecedentes más comunes se encontraban desnutrición (38.4%), neoplasia de órgano sólido (16.8%), diabetes (16.1%), manejo con quimioterapia (16.1%), neoplasia hematológica (13.3%) y neutropenia (11.9%). El 85.7% de los pacientes estuvo expuesto a antibióticos previo al desarrollo de la candidemia y 37.8% estuvo expuesto a glucocorticoides. En 249 pacientes (87.1%) se documentó el uso de dispositivos invasivos, de los cuales 73.1% fueron retirados tras el diagnóstico de candidemia. Las demás caracte-

terísticas demográficas y factores de riesgo de los pacientes incluidos se muestran en la (Tabla 1). En 57 (19.9%) casos de candidemia se documentó resistencia a fluconazol. Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados en el grupo de pacientes con candidemia resistente al fluconazol fueron: desnutrición (52.6%), quimioterapia activa (28%), neoplasia hematológica (24%), neoplasia de órgano sólido (19%) y diabetes (7%). En los pacientes con candidemia sensible a fluconazol, los factores de riesgo hallados con mayor frecuencia fueron: diabetes (17%), neoplasia de órgano sólido (16%), quimioterapia (13%) y enfermedad renal crónica (12%); no se documentó comorbilidad en 15% de los casos.

La *C. albicans* fue la responsable del 38.9% de los episodios de candidemia, mientras las *Candidas* no *albicans* fueron responsables del 61.1% restante. Las especies de *Candida* que predominaron en el grupo de resistencia a fluconazol fueron: *C. glabrata* (26%), *C. krusei* (25%) y *C. tropicalis* (21%). En los pacientes con candidemia sensible al fluconazol la especie de *Candida* más frecuentemente aislada fue *C. albicans* (45%), seguida de *C. tropicalis* (28%) y *C. parapsilosis* (15%). La distribución completa de las especies de *Candida* según sensibilidad se puede ver en la (Figura 2).

Se encontró una tendencia al aumento de las candidemias a lo largo del tiempo, con picos entre los años 2019 y 2020 (Figura 2a). Este incremento fue a expensas tanto de candidemias por *C. albicans* como por *C. no albicans* (Figura 2b). La proporción de aislamientos de *Candida* resistente al fluconazol fue variable, explicando anualmente entre el 5 y 28% de los episodios totales de candidemia (Figuras 2c y 2d).

El desarrollo de candidemia por especies resistentes a fluconazol fue más probable en los pacientes con neoplasia hematológica (OR 1.78; 95% CI 1.33–5.8; $p = <0.001$), con uso activo de quimioterapia (OR 3.42; 95% CI 1.67–6.99; $p = <0.001$), en pacientes con desnutrición (OR 2.06; 95% CI 1.15–3.72; $p = 0.01$), en pacientes que habían recibido antifúngico previo (OR 3.29; 95% CI 1.75–6.19; $p = <0.001$)

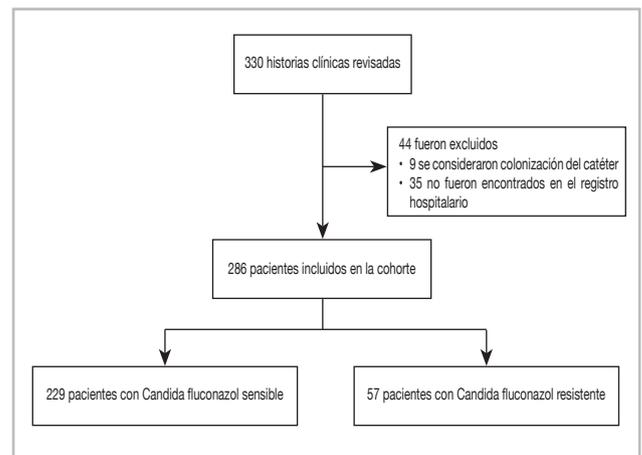


Figura 1. Flujograma de historias clínicas revisadas y pacientes incluidos.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados con candidemia resistente a fluconazol.

Características	<i>Candida</i> resistente (n=57)	<i>Candida</i> sensible (n= 229)	OR (95% CI)	Valor P
Antecedentes (%)				
Trasplante órgano sólido	5 (8.77)	10 (4.37)	2.10 (0.69-6.42)	0.31
Diabetes mellitus	7 (12.28)	39 (17.03)	0.68 (0.28-1.62)	0.50
Neoplasia órgano sólido	11 (19.30)	37 (16.16)	1.24 (0.58-2.61)	0.55
Neoplasia hematológica	14 (24.56)	24 (10.48)	2.78 (1.33 – 5.8)	<0.001
Infección por VIH	1 (1.75)	4 (1.75)	1 (0.11-9.16)	1
Enfermedad renal crónica	4 (7.02)	29 (12.66)	0.52 (0.17 – 1.54)	0.33
Enfermedad hepática	3 (5.26)	16 (6.99)	0.73 (0.20 – 2.63)	0.86
Neutropenia	10 (17.54)	24 (10.48)	1.81 (0.81-4.05)	0.21
Quimioterapia	16 (28.07)	30 (13.10)	3.42 (1.67-6.99)	<0.001
Radioterapia	2 (3.51)	5 (2.18)	1.62 (0.3-8.62)	0.91
Enfermedades autoinmunes	3 (5.26)	16 (6.99)	0.73 (0.2 – 2.63)	0.86
Desnutrición	30 (52.6)	80 (34.9)	2.06 (1.15-3.72)	0.01
Ninguna	3 (5.26)	35 (15.28)	0.3 (0.07-0.95)	0.046
Medicamentos y procedimientos* (%)				
Esteroides previos	24 (42.11)	84 (36.68)	1.25 (0.69 – 2.26)	0.54
Antibióticos previos	51 (89.47)	194 (84.72)	1.53 (0.61-3.84)	0.48
Antifúngicos previos	23 (40.35)	39 (17.03)	3.29 (1.75-6.19)	<0.001
Hemodiálisis	8 (14.04)	60 (26.20)	0.45 (0.19-0.99)	0.05
Invasiones (%)				
Catéter venoso central	42 (73.68)	170 (74.24)	0.97(0.5-1.87)	1
Ventilación mecánica	9 (15.79)	45 (19.65)	0.76 (0.35-1.67)	0.63
Sonda vesical	19 (33.33)	91 (39.74)	0.75 (0.41-1.39)	0.46
Catéter de hemodiálisis	9 (15.79)	49 (21.40)	0.68 (0.31-1.50)	0.44
Cirugía abdominal	21 (36.84)	90 (39.30)	0.9 (0.49-1.64)	0.85
Nutrición parenteral	22 (38.60)	74 (32.31)	1.31 (0.72-2.4)	0.45
Transfusión	38 (66.67)	117 (51.09)	1.91(1.04-3.51)	0.035

*Cuatro semanas previo al diagnóstico (%).

y en los que habían sido previamente transfundidos (OR 1.91; 95% CI 1.04–3.51; $p = <0.035$). Por otro lado, la presencia de candidemia fluconazol resistente fue menos probable en los pacientes que no tenían comorbilidades (OR 0.3; 95% CI 0.07–0.95; $p = 0.046$) al igual que en los pacientes que estaban en hemodiálisis (OR 0.45; 95% CI 0.19–0.99; $p = 0.05$).

En el grupo de candidemia por especies resistentes al fluconazol la mortalidad se presentó en 49% de los pacientes versus 46% en el grupo de candidemia por especies sensibles, sin diferencias estadísticamente significativas (OR 1.13; 95% CI 0.63–2.04; $p = 0.65$). Tampoco hubo diferencias respecto a los días totales de uso de antibiótico, el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Especiales (UCE), UCI, ni en los días a recurrencia de la fungemia entre los dos grupos; sin embargo, sí hubo una tendencia a una recurrencia más temprana de la fungemia en los pacientes con especies de *Candida* resistente (diferencia de medias (DM) -1.7; 95% CI -3.5–0.03; $p = 0.05$). Los pacientes con *Candida* resistente al fluconazol tuvieron un promedio de 5.8 días de ventilación mecánica asociada a la candidemia y 2.3

días de uso de vasopresor, tiempo menor al que recibieron los pacientes con candidemia por *Candida* fluconazol sensible (DM -6.9; 95% IC -11.6 a -2.); $p = 0.005$; DM -2.5; 95% IC -4.2 a -0.8; $p = 0.004$, respectivamente). Otros desenlaces comparativos entre los grupos con fundemia por *Candida albicans* y no *albicans* son presentados en la Tabla 2.

En el análisis multivariado para factores asociados al desarrollo de candidemia fluconazol resistente, se asociaron independientemente a mayor riesgo el antecedente de desnutrición y el uso previo de antifúngicos (Tabla 3). En el transcurso de 10 años (2010 – 2020) se documentó un aumento en la frecuencia de infecciones por *Candida*, *Candida* no *albicans* y por *Candida* resistente a fluconazol (Figura 2).

Discusión

La frecuencia de candidemia viene en aumento (18) y se asocia a una gran morbimortalidad (19). Reportes locales muestran que las especies de *Candida* son el sexto organismo más común aislado en la UCI, siendo 7% del total de los aislamientos. Las especies más frecuentemente aisladas son: *C. albicans* (43.6%), seguidas por *C. Tropicalis* (22.3%) y

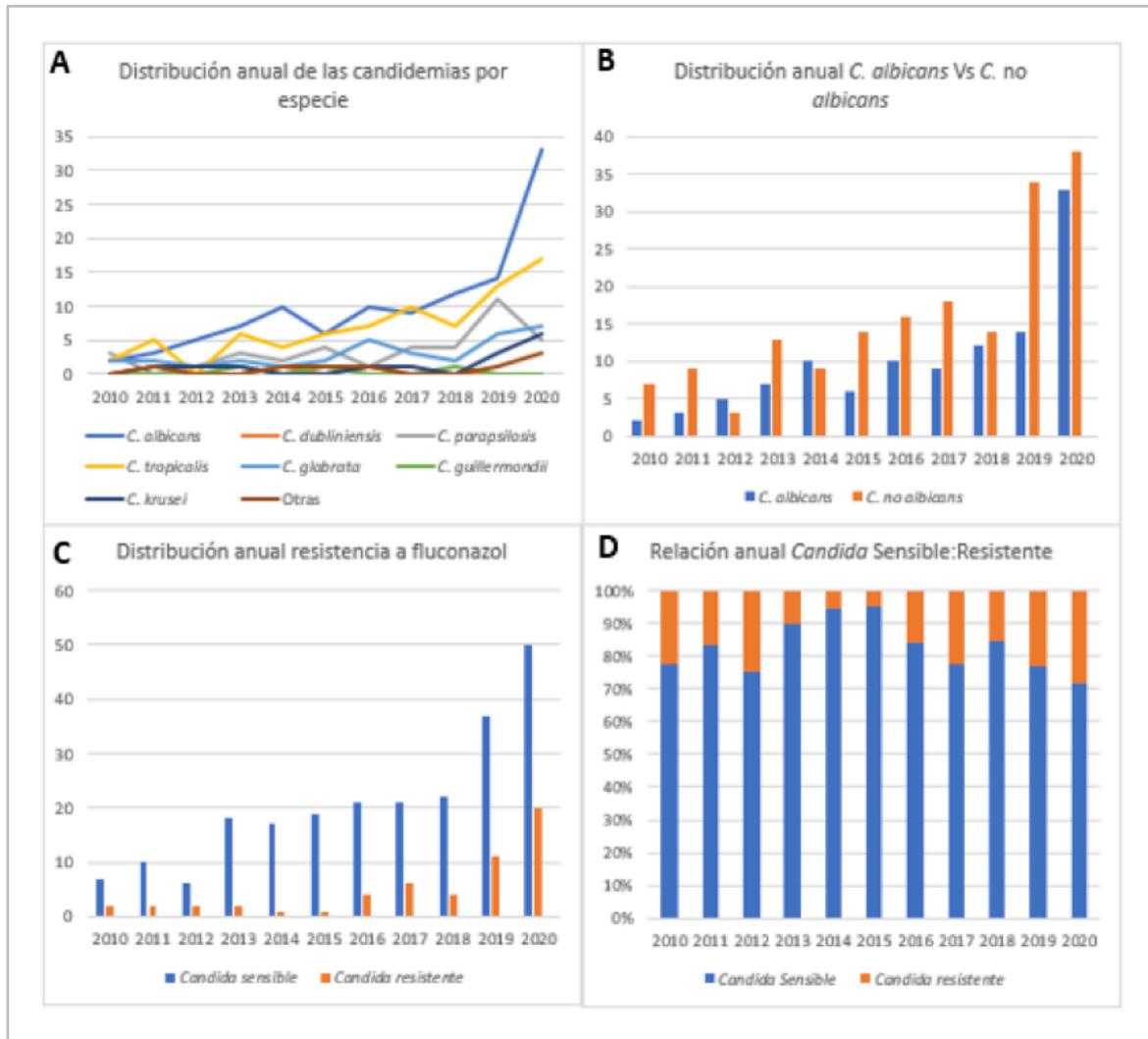


Figura 2. Distribución de las candidemias.

el complejo *C. parapsilosis* (15.0%), estos datos son concordantes con otros estudios realizados tanto a nivel local, como nacional (12).

Grandes trabajos multicéntricos e internacionales muestran incidencia de las especies de *Candida* aisladas varía de forma notable de acuerdo con el contexto y geografía. En uno de estos estudios los aislamientos más comunes fueron: *C. albicans* (65.3%), seguida por *Candida glabrata* (11.3%), *Candida tropicalis* (7.2%), *Candida parapsilosis* (6.0%) y *Candida krusei* (2.4%) (13), de los cuales 6.2% eran resistente y 3.6% con susceptibilidad dosis dependiente, lo que contrasta con la epidemiología local donde la proporción mucho mayor (11.3 y 10%, respectivamente) (12).

En nuestro estudio, de forma concordante con la epidemiología local, la especie más comúnmente aislada fue *C. albicans* (38.8%), seguida por *C. Tropicalis* (22.3%) y el complejo *C. parapsilosis* (15.0%). Además, se encontró una proporción de cepas resistentes de 19.9%, mucho más altas que las reportadas de forma tanto local como global.

El desarrollo de candidemia por especies resistentes a fluconazol fue más probable en los pacientes con neoplasia hematológica, uso activo de quimioterapia, en pacientes con desnutrición, en pacientes que habían recibido antifúngico previo y en los que habían sido previamente transfundidos.

Las fungemias por especies de *Candida no albicans* también se asocian a mayor morbilidad, mortalidad, falla terapéutica y costos (20-22). Si bien la *C. albicans* es el aislamiento más comúnmente reportado en algunos estudios (23-26), esto viene cambiando en los últimos años (11, 27-29), con proporciones cada vez mayores de aislamientos de *Candida no albicans* (9, 23). A pesar de que históricamente en Colombia se ha reportado *C. albicans* como el aislamiento más frecuente (30), el presente estudio evidencia una mayor representación de *Candida no albicans* de 61%. Esto podría deberse a que los hospitales de los que se seleccionó a los pacientes de la cohorte son centros de referencia regionales en cirugía gastrointestinal, rehabilitación intestinal y hemo-oncología, lo que se podría asociar con un mayor uso de

Tabla 2. Desenlaces de los pacientes con candidemia resistente al fluconazol.

Características (%)	Grupo Candida resistente (n=57)	Grupo Candida sensible (n= 229)	OR (95% CI)	Valor P
Choque postcandidemia	25 (44)	108 (47)	0.37 (0.48-1.57)	0.65
Recurrencia candidemia	9 (16)	30 (13)	1.24 (0.52-2.74)	0.59
Diálisis postcandidemia	10 (17)	63 (27)	0.56 (0.25-1.15)	0.12
Presencia de siembras	12 (21)	33 (14)	1.58 (0.73-3.26)	0.21
Mortalidad	28 (49)	105 (46)	1.13 (0.63-2.04)	0.65
Necesidad ventilación mecánica	21 (37)	110 (48)	0.63 (0.34 – 1.14)	0.12
Características	Grupo Candida resistente	Grupo Candida sensible	Diferencia de medias (IC 95 %)	Valor P
Días de antifúngicos	(n = 51) 26.5 ± 29.7	(n = 207) 20.4 ± 28.0	6.0 (-3.1 a 15.2)	0.19
Días en UCI	(n = 57) 14.2 ± 23.2	(n = 229) 17.6 ± 29.1	-3.3 (-10.5 a 3.8)	0.35
Días en UCE	(n = 57) 2.6 ± 4.3	(n = 229) 3.7 ± 8.0	-1.0 (-2.6 a 0.4)	0.16
Tiempo de hospitalización	(n = 57) 56.4 ± 43.8	(n = 229) 45.1 ± 46.1	11.1 (-1.8 a 24.1)	0.09
Días de vasopresores	(n = 23) 2.3 ± 3.0	(n = 116) 4.9 ± 6.1	-2.5 (-4.2 a -0.8)	0.004
Días ventilación mecánica	(n = 21) 5.8 ± 6.6	(n = 117) 12.7 ± 20.7	-6.9 (-11.6 a -2.1)	0.005
Días a recurrencia	(n = 12) 3.5 ± 1.9	(n = 29) 5.3 ± 3.7	-1.7 (-3.5 a 0.03)	0.05

Tabla 3. Análisis multivariado de factores de riesgo asociado a candidemia resistente.

Variable	OR	IC 95%	Valor de P
Transfusión previa	1.65	0.84 – 3.26	0.145
Uso de quimioterapia	1.90	0.66 – 5.50	0.233
Desnutrición	2.34	1.11 – 4.65	0.015
Ninguna comorbilidad	0.41	0.11 – 1.46	0.173
Uso previo de antifúngicos	2.5	1.28 – 4.89	0.007
Neoplasia de hematológica	2.0	0.64 – 6.25	0.232

fluconazol como terapia empírica para tratar algunas de las complicaciones derivadas de dichas patologías. Todos estos son factores de riesgo descritos el desarrollo de candidemias por *Candida no albicans* (31).

Por otro lado, en nuestro trabajo hubo un aumento progresivo en la frecuencia de candidemias a partir de 2010, con un marcado ascenso entre 2019 y 2020. Teorizamos que el ascenso marcado a partir de 2010 se debe a la progresión hacia centros de referencia y con mayor capacidad operativa frente a las áreas previamente descritas, lo cual implica una mayor cantidad de pacientes con más factores de riesgo para el desarrollo de candidemias (mayores puntajes del *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* o APACHE II, más intervenciones abdominales, mayor uso de antibióticos, catéteres centrales, nutrición parenteral total, entre otras). El marcado aumento de casos durante los últimos dos años del estudio probablemente se explique por la asociación de infecciones fúngicas invasivas con COVID-19 (32,33),

donde hay reportes de hasta 25 % de candidemias precedidas por esta infección viral (33).

Las infecciones por *Candida* resistente al fluconazol también se asocian a mayores desenlaces adversos. La literatura habla de tasas de resistencia a azoles entre 2.3 y 14.3% según la especie de *Candida* (27). En el presente estudio, encontramos una frecuencia mayor (19.9%). Este aumento en la frecuencia se ha visto en poblaciones que tienen altas tasas de aislamientos de *Candida no albicans* (21, 35) como en nuestro estudio (61%), donde adicionalmente los aislamientos por *C. tropicalis* y *C. glabrata* que, presentan mayor proporción de resistencia, también fueron más comúnmente detectados. Lo anterior se correlaciona con cohortes contemporáneas en las que la candidemia por *C. no albicans* representan desde 20 hasta 60% de los aislamientos (21,35,36), y la *C. parapsilosis* y *C. glabrata* pudiendo ser tan frecuentes como el 37 y 59% de las candidemias respectivamente (30, 33).

Encontramos alta frecuencia de resistencia en *C. parapsilosis* (30%), hallazgo que si bien es inusual (34), viene aumentando en algunos reportes (11, 35). Se cree que este fenómeno es secundario a la exposición previa a fluconazol que induce sobre-expresión y mutaciones de genes como el *ERG11* que codifican bombas de eflujo para azoles (36). Estos mismos mecanismos de resistencia a azoles se han visto implicados en otras especies de *Candida*, donde, también se ha reportado sobre-expresión de otros genes como el *CDR1* (*Candida drug resistance gene*) y *MDR1* (a *multidrug resistance gene*) (37–39). Tal como se ha descrito en otros estudios (27, 37, 38), en la presente cohorte el uso previo

de antifúngicos se asoció a mayor riesgo de candidemia fluconazol resistente.

En nuestro conocimiento, esta cohorte es la primera que muestra la asociación de desnutrición con el riesgo de desarrollo de candidemia resistente al fluconazol. Este resultado no es explicado por la mayor prevalencia de desnutrición en pacientes con neoplasia hematológica o quimioterapia, variables que no se asociaron independientemente con un aumento del riesgo. Se ha descrito previamente que la desnutrición es un factor de riesgo para el desarrollo de candidemias por *C. Krusei* (40). Para controlar esta variable de confusión, se realizó un nuevo análisis multivariado excluyendo las candidemias por *C. krusei* (Tabla suplementaria 1), en donde la asociación entre desnutrición y candidemia fluconazol resistente continuó siendo significativa.

Se ha visto que la desnutrición se asocia a una disminución en la fagocitosis, una menor concentración de IL-2 (41), a estados de inmunosupresión (42), a un aumento en el riesgo de infecciones nosocomiales (43–45) y desenlaces desfavorables en los pacientes con candidemia (40, 46, 47). Con base en esto, la plantea la hipótesis de que la desnutrición se comporta como factor de riesgo para candidemia resistente al fluconazol, ya que esta infección es casi exclusivamente nosocomial y la fagocitosis mediada por macrófagos e IL-2 influyen en su control inmune (48, 49). Además, se ha observado una fuerte asociación entre la candidemia, la inmunosupresión (50, 51) y la malnutrición, lo que a su vez, empeora los desenlaces (40, 46, 47).

Frente a las fortalezas del estudio, es importante destacar que se trata de una investigación multicéntrica llevada a cabo en centros con diferentes énfasis y con una muestra de pacientes comparable a otros trabajos grandes realizados a nivel mundial (7, 11, 12, 22). En relación con las limitaciones, en el estudio se midió la mortalidad global hospitalaria y no la mortalidad a los 14 y 30 días, lo que hace difícil el análisis de este desenlace y podría propiciar la aparición de sesgos. La naturaleza retrospectiva del trabajo impide valorar todos los factores de riesgo y puede inducir sesgos de medición. Además, tampoco se registró el tiempo del inicio del antifúngico tras el diagnóstico de candidemia, ni el puntaje APACHE II, los cuales se correlacionan directamente con el riesgo de mortalidad. Por último, dado que el diseño y el inicio del estudio datan de antes de 2019, no se incluyó la infección por SARS-CoV-2 como comorbilidad.

Tabla suplementaria 1. Análisis multivariado de factores de riesgo asociado a candidemia resistente excluyendo las candidemias por *C. krusei*.

Variable	OR	IC 95%	Valor de P
Uso de quimioterapia	2.4	0.74 – 7.88	0.14
Desnutrición	2.21	1.02 – 4.39	0.04
Ninguna comorbilidad	0.51	0.28 – 3.91	0.3
Uso previo de antifúngicos	1.99	0.94 – 4.22	0.07
Neoplasia de hematológica	1.06	0.28 – 3.91	0.9

Conclusión

Se encontró una alta frecuencia de fungemias por *Candida* no *albicans* y por *Candida* resistente a fluconazol, las cuales vienen en aumento en los últimos años, especialmente desde el 2019. Se identificó a la *C. glabrata* como principal causa de candidemia resistente al fluconazol. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad durante toda la estancia hospitalaria de las candidemias sensibles al fluconazol frente a las resistentes, pero si se evidenció que las candidemias resistentes al fluconazol se asociaron a menor tiempo de soporte vasopresor e inotrópico.

Además, se identificó que el uso previo de antifúngicos y la desnutrición son factores de riesgo independientes para el desarrollo de candidemia resistente al fluconazol, destacando este último como un hallazgo nuevo que amerita confirmarse con estudios adicionales. El efecto de la infección por SARS-CoV-2 en el desarrollo de candidemias es notorio, y su impacto real en nuestra población debe medirse en investigaciones posteriores.

Referencias

- Hidron A, Edwards J, Patel J, Horan T, Sievert D, Pollock D, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated Infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:996-1011.
- Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;31:2323-9.
- 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;37:1172-7.
- Del Palacio A, Alhambra A, Cuétara M. Factores de riesgo de la candidiasis invasora: estratificación. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:29-31.
- Pfaller M, Diekema D, Rinaldi M, Barnes M, Hu B, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing. *J Clin Microbiol*. diciembre de 2005;43:5848-59.
- Pfaller M, Andes D, Diekema D, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for Fluconazole and *Candida* time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution. *Drug Resist Update*. 2010;13:180-95.
- Garnacho J, Díaz A, García E, Ruiz M, Hernández C, Aznar J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3149-54.
- Lee I, Fishman N, Zaoutis T, Morales K, Weiner M, Synnestvedt M, et al. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2009;169:379-83.
- Falagas M, Roussos N, Vardakas K. Relative frequency of *albicans* and the various nonalbicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2010;14:954-66.
- Kronen B, Lin C, Hsueh K, Powderly W, Spec A. Risk Factors and Mortality Associated with *Candida krusei* Bloodstream Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(Suppl 1):S74-S75.
- Aldardeer N, Albar H, Al-Attas M, Edali A, Qutub M, Hassanien A, et al. Antifungal resistance in patients with Candidaemia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2020;20:55.
- Maldonado N, Cano L, De Bedout C, Arbeláez C, Roncancio G, Tabares A. Association of clinical and demographic factors in invasive candidiasis caused by fluconazole-resistant *Candida* species: a study in 15 hospitals, Medellín, Colombia 2010-2011. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:280-6.
- Pfaller M, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and

- Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:280-6.
14. **Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi I, Cortés J, Zurita J, et al.** Epidemiology of candidemia in Latin America: A laboratory-based survey. *PLoS ONE*. 2013;8:e59373.
 15. **De Bedout C, Gómez B.** Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*. 2010;14:s159-71.
 16. **von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gotsche P, Vandenbroucke J.** The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-7.
 17. **EpiDat versión 4.2** [Internet]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT-4-2?idioma=es>
 18. **Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari M, Rosso R, et al.** Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6(21).
 19. **Arendrup M, Bruun B, Christensen J, Fuursted K, Johansen H, Kjaeldgaard P, et al.** National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol*. 2011;49:325-34.
 20. **Moran C, Grussemeyer CA, Spalding JR, Benjamin DK, Reed SD.** Comparison of Costs, Length of Stay, and Mortality Associated with Candida glabrata and Candida albicans Bloodstream Infections. *Am J Infect Control*. febrero de 2010;38:78-80.
 21. **Guo L, Xiao M, Cao B, Qu F, Zhan Y, Hu Y, et al.** Epidemiology and antifungal susceptibilities of yeast isolates causing invasive infections across urban Beijing, China. *Future Microbiol*. 2017;12:1075-1086.
 22. **Arastehfar A, Yazdanpanah S, Bakhtiari M, Fang W, Pan W, Mahmoudi S, et al.** Epidemiology of candidemia in Shiraz, southern Iran: A prospective multicenter study (2016–2018). *Medical Mycology*. 4 de mayo de 2021;59:422-30.
 23. **Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL.** Investigators for the EP of I in the IS (EPIC IG) of. Candida bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study*. *Critical Care Medicine*. 2011;39:665.
 24. **Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al.** Changes in Incidence and Antifungal Drug Resistance in Candidemia: Results From Population-Based Laboratory Surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008–2011. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de noviembre de 2012;55:1352-61.
 25. **Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN.** Frequency of Decreased Susceptibility and Resistance to Echinocandins among Fluconazole-Resistant Bloodstream Isolates of Candida glabrata. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;50:1199-203.
 26. **Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al.** Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(8):1110-22.
 27. **A Chen S, Slavin M, Sorrell T.** Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*. 2011;71:11-41.
 28. **Alkharashi N, Aljohani S, Layqah L, Masuadi E, Baharoon W, AL-Jahdali H, et al.** Candida Bloodstream Infection: Changing Pattern of Occurrence and Antifungal Susceptibility over 10 Years in a Tertiary Care Saudi Hospital. *Canaan Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2019;2019:1-9.
 29. **Tsay SV, Mu Y, Williams S, Epton E, Nadle J, Bamberg WM, et al.** Burden of Candidemia in the United States, 2017. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:e449-53.
 30. **Cortés J, Ruiz J, Melgarejo-Moreno L, Lemos E.** Candidemia in Colombia. *Biomedica*. 2020;40:195-207.
 31. **Playford E, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al.** Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans Candida spp. *Crit Care Med*. julio de 2008;36:2034-9.
 32. **Mastrangelo A, Germinario BN, Ferrante M, Frangi C, Li Voti R, Mucini C, et al.** Candidemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: Incidence and Characteristics in a Prospective Cohort Compared With Historical Non-COVID-19 Controls. *Clinical Infectious Diseases*. 2 de noviembre de 2021;73(9):e2838-9.
 33. **Seagle EE, Jackson BR, Lockhart SR, Georgacopoulos O, Nunnally NS, Roland J, et al.** The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Clinical Infectious Diseases*. 9 de marzo de 2022;74(5):802-11..
 34. **Xiao M, Fan X, Chen SCA, Wang H, Sun ZY, Liao K, et al.** Antifungal susceptibilities of Candida glabrata species complex, Candida krusei, Candida parapsilosis species complex and Candida tropicalis causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. marzo de 2015;70(3):802-10.
 35. **Verma R, Pradhan D, Hasan Z, Singh H, Jain AK, Khan LA.** A systematic review on distribution and antifungal resistance pattern of Candida species in the Indian population. *Medical Mycology*. 3 de diciembre de 2021;59:1145-65.
 36. **Peman J, Canton E, Quindos G, Erasó E, Alcoba J, Guinea J, et al.** Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de mayo de 2012;67:1181-7
 37. **Owen L, Sanglard D, Howard S, Rogers P, Perlin D.** Mechanisms of antifungal drug resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5:a019752.
 38. **Morschhäuser J.** The genetic basis of fluconazole resistance development in Candida albicans. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1587:240-8.
 39. **Moran G, Sanglard D, Donnelly S, Shanley D, Sullivan D, Coleman D.** Identification and expression of multidrug transporters responsible for fluconazole resistance in Candida dubliniensis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:1819-30.
 40. **Tannou T, Koeberle S, Bouiller K, Moreau J, Bellanger AP, Aubry R.** Candidose chronique disséminée chez une femme de 85 ans dénutrie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2017;47:361-3.
 41. **Hanachi M, Bohem V, Bemer P, Kayser N, de Truchis P, Melchior JC.** Negative role of malnutrition in cell-mediated immune response: Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in a severely malnourished, HIV-negative patient with anorexia nervosa. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2018;25:163-5.
 42. **Gavazzi G, Krause K.** Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:659-66.
 43. **Schneider SM, Veyres P, Pivrot X, Soummer A-M, Jambou P, Filippi J, et al.** Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *British Journal of Nutrition*. 2004;92:105–11.
 44. **Pailaud E, Herbaud S, Caillet P, Lejonc JL, Campillo B, Bories PN.** Relations between undernutrition and nosocomial infections in elderly patients. *Age and Ageing*. 2005;34(6):619-25.
 45. **Nomellini V, Kaplan LJ, Sims CA, Caldwell CC.** Chronic Critical Illness and Persistent Inflammation: What can we Learn from the Elderly, Injured, Septic, and Malnourished? *Shock*. 2018;49:4-14.
 46. **Lee YC, Chen YC, Wang JT, Wang FD, Hsieh MH, Hii IM, et al.** Impact of Nutritional Assessment on the Clinical Outcomes of Patients with Non-albicans Candidemia: A Multicenter Study. *Nutrients*. 2021;13:3218
 47. **Piazza O, Boccia MC, Iasiello A, Storti MP, Tufano R, Triassi M.** Candidemia in Intensive Care patients. Risk factors and mortality. *Minerva Anestesiologica*. 2004;70:63-9.
 48. **Rodríguez-Cerdeira C, Carnero-Gregorio M, López-Barcenas A, Fabbrocini G, Sanchez-Blanco E, Alba-Menendez A, et al.** Interleukin-2 and other cytokines in candidiasis: expression, clinical significance, and future therapeutic targets. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27:91-102.
 49. **Mathews H, Witek-Janusek L.** Antifungal activity of interleukin-2-activated natural killer (NK1.1+) lymphocytes against Candida albicans. *Journal of medical microbiology*. 1998;47: 1007-1014.
 50. **Kullberg B, Arendrup M.** Invasive Candidiasis. *NEJM*. 2015;373:1445-56.
 51. **Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I.** The changing epidemiology of invasive candidiasis. *Cancer*. 2008;112:2493-9.

