



Programa de Doctorado en
CIENCIAS DE LA SALUD (D420) - UAH
Facultad de Medicina

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA CANDIDEMIA EN UN
HOSPITAL TERCIARIO Y ANÁLISIS
PRONÓSTICO DE LA APLICACIÓN DE UN
PAQUETE DE MEDIDAS.
RENTABILIDAD DE LA PCR MULTIPLEX EN EL
DIAGNÓSTICO DE CANDIDIASIS PERITONEAL**

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por:

Francesca Gioia

Bajo la dirección de los doctores

Jesús Fortún Abete

Pilar Martín Dávila

Tutor:

Dr. Santiago Moreno Guillén

Madrid, febrero 2021

ÍNDICE GENERAL

1	RESUMEN	8
2	ABREVIATURAS	10
3	INTRODUCCIÓN	11
3.1	Aspectos generales y patogénesis de la candidiasis invasiva.....	11
3.2	Epidemiología de la candidemia y candidiasis invasiva.....	14
3.2.1	Incidencia a nivel mundial	14
3.2.2	Distribución de las diferentes especies	16
3.3	Diagnóstico de la candidemia y de la candidiasis invasiva y sus limitaciones	23
3.3.1	Métodos basados en cultivos	24
3.3.2	Métodos no basados en cultivos	25
3.3.3	Detección de resistencia a antifúngicos	28
3.4	Tratamiento de la candidiasis invasiva.....	29
3.4.1	Antifúngicos empelados en el tratamiento de la candidiasis invasiva	29
3.4.2	Mecanismo de resistencia a los tratamientos antifúngicos y distribución según área geográfica.....	32
3.4.3	Tratamiento dirigido.....	33
3.4.4	Profilaxis	34
3.4.5	Tratamiento anticipado (“preemptive therapy”).....	36
3.4.6	Duración del tratamiento	37
3.4.7	Control del foco infeccioso y manejo del catéter vascular	37
3.5	Mortalidad y factores de riesgo asociados.....	38
3.6	Importancia de la aplicación de un paquete de medidas para el correcto control de la infección y la mejora del pronóstico.....	40
3.7	Peritonitis candidiásica.....	42
3.7.1	Definición y factores de riesgo	42
3.7.2	Métodos diagnósticos en candidiasis peritoneal y sus limitaciones	43
3.7.3	Tratamiento	45
3.7.4	Mortalidad y factores de riesgo asociados.....	46
4	JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE INVESTIGACIÓN Y LIMITACIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS PREVIOS	48
5	OBJETIVOS	51
5.1	Objetivo general	51
5.2	Objetivos específicos.....	51
6	MATERIAL Y MÉTODOS	52
6.1	Objetivos 1, 2 y 3.....	52
6.1.1	Ámbito de realización del estudio.....	52
6.1.2	Diseño del estudio y periodo del estudio.....	53
6.1.3	Selección de participantes y criterios de inclusión y seguimiento	53
6.1.4	Recogida de datos.....	54
6.1.5	Definiciones empleadas	56

6.1.6	Estudio microbiológico de las cepas y sensibilidad a antifúngicos	59
6.1.7	Aspectos éticos	59
6.1.8	Análisis estadístico	60
6.2	Objetivo 4	61
6.2.1	Ámbito de realización del estudio.....	61
6.2.2	Diseño del estudio y periodo del estudio.....	61
6.2.3	Selección de participantes y criterios de inclusión y seguimiento	61
6.2.4	Recogida de datos.....	62
6.2.5	Definiciones empleadas	64
6.2.6	Métodos microbiológicos.....	65
6.2.7	Aspectos éticos	66
6.2.8	Análisis estadístico	66
7	RESULTADOS	68
7.1	Objetivo 1. Descripción epidemiológica de la candidemia a lo largo de 18 años	68
7.1.1	Evolución y distribución de los casos de candidemia a lo largo de los años.....	68
7.1.2	Características demográficas y distribución en los servicios del hospital.....	69
7.1.3	Características clínicas de los pacientes y factores de riesgo.....	74
7.1.4	Aspectos microbiológicos	77
7.1.5	Presentación clínica	88
7.1.6	Origen de la candidemia.....	89
7.1.7	Tratamiento antifúngico.....	90
7.1.8	Análisis de las candidemia de brecha	92
7.1.9	Evolución clínica y mortalidad	96
7.2	Objetivo 2. Análisis de dos diferentes periodos del estudio.....	100
7.2.1	Características demográficas. edad y sexo	102
7.2.2	Distribución según área de hospitalización y adquisición de la infección.....	102
7.2.3	Características clínicas de los pacientes y factores de riesgo.....	104
7.2.4	Aspectos microbiológicos.....	106
7.2.5	Presentación clínica	107
7.2.6	Origen de la candidemia.....	107
7.2.7	Tratamiento antifúngico de inicio.....	109
7.2.8	Mortalidad	110
7.3	Objetivo 3. Análisis de un paquete de medidas	111
7.3.1	Características basales de los pacientes	111
7.3.2	Variables de intervención	114
7.3.3	Mortalidad	116
7.4	Objetivo 4. Rentabilidad de la MRT-PCR y del Beta-D-glucano como métodos diagnósticos en candidiasis peritoneal	117
7.4.1	Características basales de los pacientes	117
7.4.2	Aislamientos microbiológicos	120
7.4.3	Tratamiento antifúngico empírico y pronostico	120
7.4.4	Realización de MRT-PCR y BDG para el diagnóstico de candidiasis peritoneal.....	121

8	DISCUSIÓN	123
9	CONCLUSIONES	136
10	REFERENCIAS	138
11	ANEXOS	172
11.1	Anexo 1. Hoja de recogida de datos de epidemiología de la candidemia	172
11.2	Anexo 2. Consentimiento Informado periodo de intervención 2016-2018.....	173
11.3	Anexo 3 Hoja de recogida de datos peritonitis candidiasica.....	176
11.4	Anexo 4 Consentimiento informado peritonitis candidiasica.....	179
12	PRODUCCIÓN CIENTIFICA	182
	Artículos publicados	182
	Comunicaciones a congresos.....	182

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Patogénesis de la Candidiasis invasiva</i>	13
<i>Figura 2 Variabilidad geográfica de la distribución de las especies de Candida</i>	19
<i>Figura 3. Casos de candidemia distribuidos por año. Ajustado al número real de ingresos-año</i>	68
<i>Figura 4 Frecuencia de los diagnósticos de candidemia por edad</i>	69
<i>Figura 5. Distribución por sexo</i>	70
<i>Figura 6. Distribución de casos según área de hospitalización (2000-2018)</i>	71
<i>Figura 7. Frecuencia de casos de candidemia por cada servicio del hospital</i>	71
<i>Figura 8. Incidencia cada 1000 ingresos de los casos de candidemia en las distintas áreas del hospital</i>	72
<i>Figura 9. Incidencia de casos de candidemia cada 1000 ingresos en oncología a lo largo del periodo del estudio</i>	73
<i>Figura 10. Incidencia de casos de candidemia cada 1000 ingresos en hematología a lo largo del periodo del estudio</i>	73
<i>Figura 11. Comorbilidades de los pacientes con candidemia (n 745)</i>	74
<i>Figura 12. Frecuencia de los factores de riesgo en los pacientes con candidemia</i>	75
<i>Figura 13. Colonización por Candida spp. en 102 pacientes</i>	76
<i>Figura 14. Tratamiento antifúngico previo a la candidemia</i>	77
<i>Figura 15. Porcentaje global de las diferentes especies de Candida</i>	78
<i>Figura 16. Incidencia de candidemia cada 1000 ingresos de las diferentes especies</i>	79
<i>Figura 17. Especies con resistencia a fluconazol</i>	84
<i>Figura 18. Distribución de las especies resistentes a fluconazol en los diferentes servicios</i>	84
<i>Figura 19. Especies de Candida en pacientes que habían recibido antifúngico previo</i> ...	87
<i>Figura 20. Presentación clínica de la candidemia</i>	88
<i>Figura 21. Origen de la candidemia</i>	89
<i>Figura 22. Distribución de las especies según los diferentes focos</i>	90
<i>Figura 23. Tratamiento antifúngico de inicio</i>	91
<i>Figura 24. Frecuencia de utilización de antifúngico según servicio</i>	91
<i>Figura 25. Frecuencia de las especies en la candidemia de brecha</i>	94
<i>Figura 26. Foco de la candidemia de brecha</i>	94
<i>Figura 27. Distribución de las candidemia por áreas del hospital</i>	103
<i>Figura 28. Adquisición de la candidemia</i>	103
<i>Figura 29. Comorbilidades 2000/2009-2010/2018</i>	105
<i>Figura 30. Factores de riesgo 2000/2009-2010/20108</i>	106

Figura 31. Especies de Candida. 2000/2009- 2010/2018.....	107
Figura 32. Origen de la candidemia 2000/2009-2010/2018	108
Figura 33. Especies de Candida según foco 200/2009-2010/2018.....	109
Figura 34. Antifúngico de inicio 2000/2009-2010/2018	110

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Factores de riesgo para candidiasis invasiva</i>	20
<i>Tabla 2. Pruebas para el diagnóstico de candidiasis invasiva</i>	23
<i>Tabla 3. Candidemias mixtas, especies</i>	78
<i>Tabla 4. Características basales en las diferentes especies</i>	81
<i>Tabla 5. CMI 50 y 90 de Candida albicans (ug/ml) (testados el 67,5% de los aislados, 223 de 345)</i>	85
<i>Tabla 6. CMI 50 y 90 de Candida parapsilosis (ug/ml)(testados el 79,6% de los aislados, 168 de 211)</i>	85
<i>Tabla 7. CMI 50 y 90 Candida glabrata (ug/ml)(testados el 68,8% de los aislados, 86 de 125)</i>	85
<i>Tabla 8. CMI 50 y 90 Candida tropicalis (ug/ml)(testados el 48,2% de los aislados, 14 de 29)</i>	85
<i>Tabla 9. CMI 50 y CMI 90 de Candida krusei (ug/ml)(testados el 66,6% de los aislados 8 de 12)</i>	86
<i>Tabla 10. CMI 50 y CMI 90 de Candida lusitane (ug/ml) (testados el 36,3% de los aislados 4 de 11)</i>	86
<i>Tabla 11. CMI 50 y CMI 90 de Candida guilliermondi (ug/ml) (testados en 2% de los aislados 2 de 10)</i>	86
<i>Tabla 12. Prevalencia de las diferentes especies de Candida en relación a antifúngico previo</i>	88
<i>Tabla 13. Análisis multivariable de la candidemia de brecha</i>	95
<i>Tabla 14. Factores de riesgo asociados con mortalidad temprana a los 7 días. Análisis univariante</i>	96
<i>Tabla 15. Factores de riesgo asociados con mortalidad temprana a los 7 días. Análisis Multivariable</i>	97
<i>Tabla 16. Factores de riesgo asociados con mortalidad a los 30 días. Análisis univariante</i>	98
<i>Tabla 17. Factores de riesgo asociados con mortalidad temprana a los 30 días. Análisis Multivariable</i>	99
<i>Tabla 18. Características de los pacientes a lo largo de los dos periodos del estudio</i> ...	101
<i>Tabla 19. Distribución de los pacientes en los Servicios médicos en los dos periodos del estudio</i>	103
<i>Tabla 20. Características basales de los casos en el periodo preintervención y postintervención</i>	113
<i>Tabla 21. Adherencia a las variables de la intervención</i>	115

Tabla 22. Mortalidad a los 7 y los 30 días en el periodo intervención y pre-intervención	116
Tabla 23. Características basales de los pacientes con CP y sin CP	118
Tabla 24. Patología abdominal	119
Tabla 25. Rentabilidad de MRT-PCR y BDG en PC	122

1 RESUMEN

Introducción:

Candida spp. es la causa más frecuente de las infecciones fúngicas nosocomiales. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos de los últimos años, la incidencia de la candidiasis invasiva se ha mantenido similar y la mortalidad relacionada a la infección no ha bajado.^[1]

El objetivo principal de este trabajo fue describir la evolución de la enfermedad a lo largo de los últimos 18 años y valorar el impacto pronóstico de la aplicación de un paquete de medidas de control de la infección.

Por otro lado, se ha investigado la rentabilidad de la utilización de nuevos métodos diagnósticos como el Beta-D-Glucano y la PCR en pacientes con sospecha de candidiasis peritoneal.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes ingresados y diagnosticados de candidemia desde el año 2000 hasta el año 2018. Desde el año 2016 al año 2018 (periodo intervencionista) se aplicó a los pacientes un paquete de intervenciones activas midiéndose la adherencia a las medidas aplicadas y el efecto sobre el pronóstico.

Por el análisis de la rentabilidad de la PCR multiplex y del Beta-D-glucano en peritonitis candidiásica, se realizó un estudio prospectivo en pacientes con alta sospecha de candidiasis peritoneal desde enero de 2016 hasta diciembre de 2018. Las pruebas diagnósticas se realizaron en sangre y líquido peritoneal

Resultados: Se observó un aumento de la incidencia de candidemia a lo largo de los años, desde 0,54 casos por 1000 ingresos en el año 2000 a 0,81 casos por 1000 ingresos en el año 2018 que se asoció con un aumento de los factores predisponentes y de la gravedad de los pacientes en los últimos años. *C.albicans* fue la especie predominante a lo largo de todo el periodo (46%) sin observarse un aumento de las de las especies no albicans en el segundo periodo del estudio, pero se observó un aumento de *C.glabrata* (12,6% hasta el año 2009 a 21,2% desde el 2010-2018) a expensa de *C.parapsilosis*. La resistencia a fluconazol fue del 4,5% de todos los aislados testados.

La mortalidad global a los 30 días fue del 33,1% y a los 7 días del 15,7% (117/745).

Los factores de riesgo independientemente asociados a mortalidad fueron la mayor edad, la mayor comorbilidad, la mayor gravedad de la infección, la presencia de infección por *C.albicans* y el tener una origen primaria o abdominal de la candidemia.

La aplicación de un paquete de medidas basados en la evidencia ha demostrado mejora el manejo de la candidemia gracias a la estandarización de la práctica clínica y la mejor adherencia a las medidas de control de la infección, pero no ha demostrado en nuestro estudio una disminución de la mortalidad en el periodo de la postintervención. Sin embargo, se observó una tendencia en la reducción de la mortalidad a los 30 días ($p=0,09$).

Se obtuvieron resultado moderados en cuanto a sensibilidad y especificidad de la MRT-PCR y del BDG como herramientas diagnósticas en peritonitis candidiásica. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para MRT-PCR fueron 25%, 91%, 66,7% y 62,5%, respectivamente.

Conclusiones: Se describió un aumento de la incidencia de candidemia en nuestro centro en los últimos 18 años. La aplicación de un paquete de medidas basadas en la evidencia ha demostrado una mejoría en el control de la infección. La utilización de MRT-PCR en plasma y suero como método diagnóstico de PC ha demostrado un moderado rendimiento, confirmado la dificultad diagnóstica de esta entidad, pero podría ser una herramienta complementaria dadas las limitaciones de los métodos de diagnóstico disponibles en la práctica clínica

2 ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

APACHE: acrónimo del inglés *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*

BDG: Beta-D-glucano

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CI: candidiasis invasiva

CLSI: Instituto de estándares para el laboratorio clínico (*Committee for Clinical and Laboratory Standards*)

CMI: concentración mínima inhibitoria

CVC: catéter venoso central

DE: desviación estándar

EEUU: Estados Unidos de América

EORTC: Organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EUCAST: El Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*)

IC: intervalo de confianza

IFI: infección fúngica invasiva

HC: hemocultivos

HRyC: Hospital Universitario Ramón y Cajal

MALDI-TOF: desorción láser asistida por la matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry)

MRT-PCR: PCR multiplex cuantitativa en tiempo real

OR: razón de ventajas o odds ratio

PC: Peritonitis candidiasica

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PICC: catéter de inserción central colocado por vía periférica

RIQ: rango intercuartílico

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment score*

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos

UFC: unidades formadoras de colonia

3 INTRODUCCIÓN

3.1 Aspectos generales y patogénesis de la candidiasis invasiva

Las candidiasis invasivas (CI) son infecciones producidas por los hongos del género *Candida* que afectan a los órganos profundos o al torrente circulatorio.

La invasión de los órganos profundos por *Candida* spp. genera abscesos intrabdominales, osteomielitis, endoftalmitis, endocarditis, pielonefritis y, más raramente, afectación del sistema nervioso central y abscesos pulmonares. Se define candidemia el aislamiento en un hemocultivo de *Candida* spp.

La peritonitis candidiásica (PC) es una forma de candidiasis invasiva que se define por el aislamiento de una especie de *Candida* en una muestra peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea.

Candida spp. son microorganismos comensales que colonizan la piel, el tracto gastrointestinal, la mucosa respiratoria y el tracto genitourinario y se han aislado en un 60% de los individuos sanos.^[12] La transición de la colonización del hongo a invasión los tejidos profundos y su posterior diseminación depende, por un lado, de la respuesta inmunitaria del huésped y, por el otro, del sobrecrecimiento del hongo a nivel de las mucosas. Las bacterias comensales del tracto gastrointestinal inhiben, de forma habitual, el crecimiento de *Candida* spp. Los cambios y la disminución de la flora bacteriana intestinal habitual, secundaria fundamentalmente al uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, promueven el sobrecrecimiento del hongo y aumentan la posibilidad de generar una infección invasiva.^[13] La alteración en la inmunidad del huésped puede deberse a la ruptura de la barrera cutánea o del tracto gastrointestinal, facilitando el paso del hongo al torrente circulatorio y a los demás órganos, o a la alteración de la respuesta inmunitaria celular del huésped. La ruptura de la barrera cutánea gastrointestinal puede ser secundaria a la inserción de un catéter vascular, a la perforación de una víscera hueca o a la presencia de mucositis tras quimioterapia.^[14]

Los neutrófilos y los monocitos son las células claves que median la respuesta inmunitaria innata del huésped frente al hongo. La alteración de la respuesta inmunitaria celular, como en el caso de quimioterapias o tratamiento prolongado con corticoides, favorece la translocación del hongo al torrente

circulatorio o al peritoneo y posteriormente a los demás órganos.^[15] La afectación de los órganos más profundos puede cursar con o sin candidemia. Se calcula que aproximadamente un 50% de las candidiasis invasivas cursan con hemocultivos negativos por *Candida* spp., debido, por un lado, a la capacidad de eliminar las células viables circulantes de *Candida* por parte del sistema inmunitario del huésped y, por el otro, a la sensibilidad de los cultivos.^{[16][17][18]}

Las especies de *Candida* poseen factores de virulencia que promueven su acción invasora. Un factor importante es la producción de adhesinas, que le confiere la capacidad de adhesión e invasión de las células epiteliales, facilitando su paso al torrente circulatorio o cavidad peritoneal.^[19] Otro factor es la producción de enzimas capaces de producir daño tisular y promover la invasión del hongo a la sangre y a los tejidos (proteinasas aspárticas secretadas).^[20] Por último, el hongo y, sobre todo, *C.albicans*, presenta la capacidad de cambiar su morfología, pasando de la forma unicelular de levadura a la forma filamentosa (o pseudohifas), que le confiere mayor facultad para la invasión de los tejidos y presenta la capacidad de formar biopelículas sobre algunas superficies (por ejemplo, catéteres).^[21] Este último mecanismo de virulencia juega un papel fundamental en la regulación de los mecanismos de resistencia a los antifúngicos, incrementándola, y en la capacidad de eludir la respuesta inmune del huésped.^[22]

Los mecanismos patogénicos de la candidiasis invasiva se resumen en la figura 1.

Figura 1. Patogénesis de la Candidiasis invasiva^[23]

Las especies de *Candida* que colonizan el intestino invaden a través de la translocación o a través de fugas anastomóticas tras intervención quirúrgica el espacio peritoneal, causando infección localizada o profunda. En pacientes portadores de catéteres la candidiasis de origen intestinal o la traslocación directa desde la piel conducen a la colonización del catéter y a la formación de biopelículas. Desde las biopelículas se libera el hongo causando candidemia persistente. Una vez que el hongo se ha diseminado se pueden producir infecciones metastásicas secundarias en bazo riñones, ojo etc. Estas infecciones profundas pueden permanecer localizadas o producir una candidemia secundaria. Durante la candidemia el hongo puede pasar a la orina y producir candiduria. Con menor frecuencia, la candidiasis profunda puede ocurrir como resultado de la pielonefritis ascendente y puede permanecer localizada o conducir a la candidemia secundaria

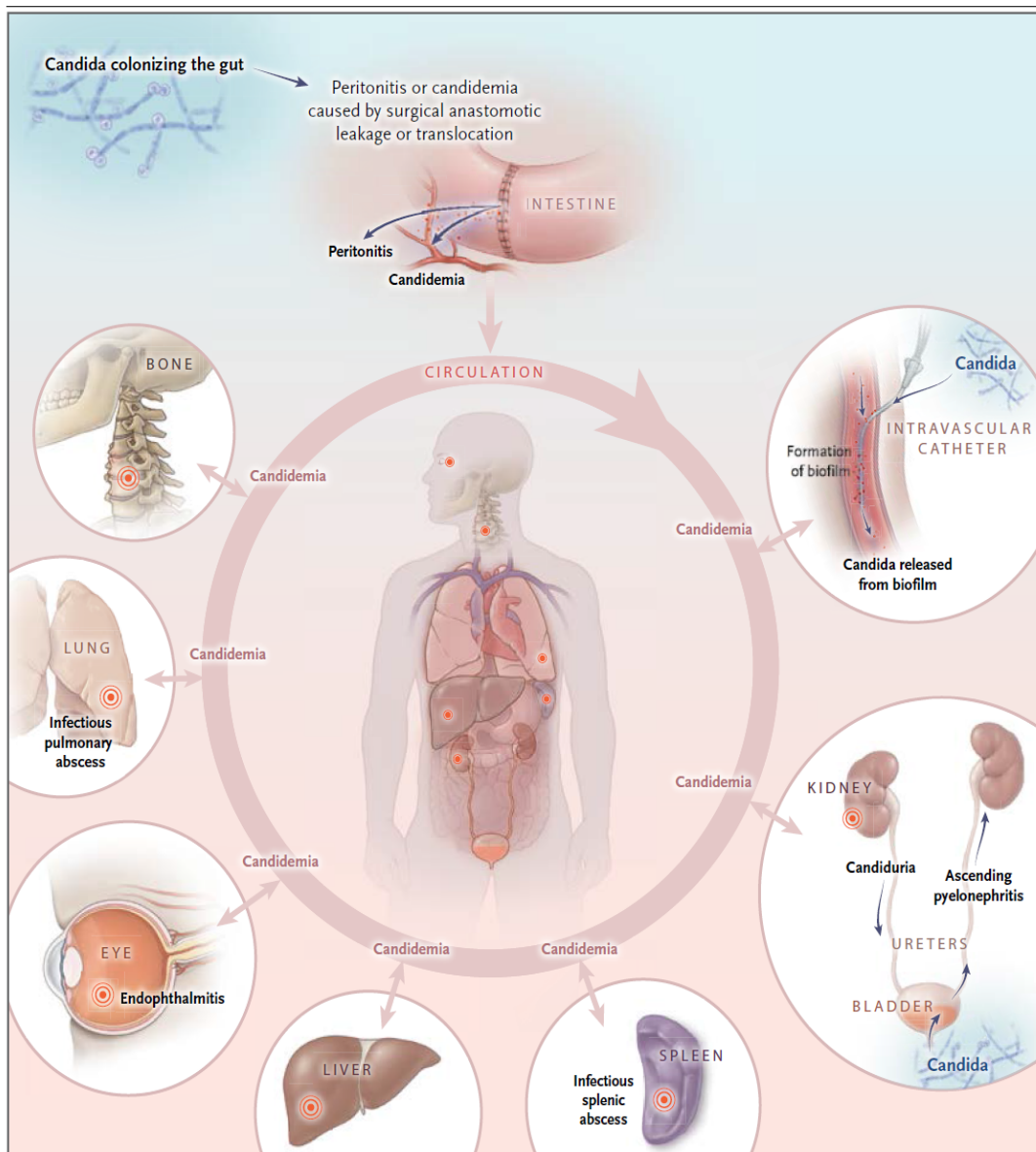


Figure 1. Pathogenesis of Invasive Candidiasis.

Candida species that colonize the gut invade through translocation or through anastomotic leakage after laparotomy and cause either localized, deep-seated infection (e.g., peritonitis), or candidemia. In patients with indwelling intravascular catheters, candidemia that originates from the gut or the skin leads to colonization of the catheter and the formation of biofilm. Fungi are subsequently released from the biofilm, causing persistent candidemia. Once candidemia has developed, whether from a colonized intravascular catheter or by other means, the fungi may disseminate, leading to secondary, metastatic infections in the lung, liver, spleen, kidneys, bone, or eye. These deep-seated infections may remain localized or lead to secondary candidemia. During candidemia, the fungi in the bloodstream may enter the urine, leading to candiduria. Less frequently, deep-seated candidiasis may occur as a result of ascending pyelonephritis and may either remain localized or lead to secondary candidemia.

3.2 Epidemiología de la candidemia y candidiasis invasiva

3.2.1 Incidencia a nivel mundial

Se estima que la candidiasis invasiva afecta a más de 250.000 personas en el mundo cada año, y sigue siendo la causa de 50.000 muertes.

La mayoría de los estudios epidemiológicos se centran en la candidemia, posiblemente debido a la dificultad diagnóstica de las otras formas de candidiasis invasivas.^{[16][24]}

Candida spp. representa la causa más frecuente de las infecciones fúngicas nosocomiales, siendo la cuarta causa de hemocultivos positivos en Estados Unidos (EEUU) y en Europa en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos.^{[25][26][27]}

Resulta complejo, de todas formas, establecer la prevalencia mundial de la candidemia, dado que los estudios poblacionales de vigilancia que reflejan la situación de la población general son escasos.

Se estima que la tasa de incidencia de la candidemia sea entre 2-14 casos 100.000 habitantes por año.^[28] Por otro lado, se dispone de varios estudios en poblaciones más pequeñas, llevados a cabo en un único centro o multicéntricos, pero resulta difícil poder comparar estos datos por la heterogeneidad de los diseños de los estudios y por la variabilidad de las características basales y de los factores de riesgo de los pacientes incluidos.^[3]

En general, se ha descrito un aumento de la incidencia desde los años 90 hasta los años 2003-2005. A partir de entonces y, en la actualidad, la incidencia se ha mantenido elevada, describiéndose un aumento en los pacientes ancianos y en los inmunodeprimidos sobre todo en los países del norte de Europa y Estados Unidos.^{[29][30]}

En Estados Unidos un estudio multicéntrico realizado entre los años 2000 y 2005 mostró un aumento de la candidemia nosocomial del 52%, con un aumento de incidencia media anual de 3,65/100.000 habitantes a 5,56/100.000 habitantes.^[31]

Otro estudio de vigilancia llevado a cabo de 2008-2011 en dos grandes áreas metropolitanas en Estados Unidos (Atlanta y Baltimore) demostró un aumento de la incidencia de la candidemia comparado con la década anterior.^[32]

Resultados más recientes en las mismas áreas metropolitanas de Atlanta y

Baltimore identificaron una disminución de la incidencia a lo largo de cinco años (2008-2013) de 14,1/100.000 habitantes a 9,5/100.000 habitantes en Atlanta y de 30,9/100.000 personas-año a 14,4/100.000 habitantes en Baltimore.^[33] Es plausible que esta disminución sea debida al mejor control de la infección de los catéteres vasculares registrada en EEUU entre 2004 y 2010.^[34]

Otro estudio llevado a cabo en 4 estados de EEUU desde el 2012 al 2016 situó la incidencia de la candidemia en 8.7 /100.000 habitantes.^[35] Se ha observado, además, un cambio importante en la incidencia de la candidemia por grupos de edad. Las tasas han disminuido significativamente en los lactantes, pero siguen siendo altas en comparación con otros grupos ^[36] y se ha observado un aumento de incidencia en pacientes mayores de 60 años.^[35]

En Europa, la incidencia media anual es más baja respecto a EEUU, con excepción de algunas zonas geográficas. De la misma forma que en EEUU, en Europa se ha constatado un aumento de la incidencia de la infección.

En Francia un estudio de vigilancia epidemiológica desde 2001 a 2010 estimó la incidencia media anual en 2,5 casos por 100,000 habitantes, demostrando una clara tendencia al alza a lo largo del periodo de estudio (1,9/100.000 habitantes en 2001 frente a 3,6/100.000 habitantes en 2010).^[2]

En Noruega la incidencia aumentó entre el 2003 y el 2012 de 2,4 a 3,9 por 100.000 habitantes, observándose un importante aumento en el grupo de pacientes mayores de 60 años (15/100.000 habitantes).^[37]

En un estudio islandés, que incluyó 208 casos recogidos a lo largo de 12 años, se registró una incidencia de 5,7 casos/100,000 habitantes.^[38]

En Dinamarca otro estudio de vigilancia efectuado entre los años 2004-2009 observó un aumento de la incidencia en el primer periodo del estudio (de 7,7 casos/100.000 habitantes a 9,6/100.000 habitantes) y una leve disminución en el segundo periodo del estudio de 2008 a 2009 (8,7 a 8,6/100.000 habitantes). Las mayores incidencias se observaron en los extremos de edad (es decir, 11,3 y 37,1/100.000 habitantes para los niños menores de 1 año y ancianos de 70 a 79 años, respectivamente).^[39]

En España un estudio prospectivo y multicéntrico reciente de un año de duración (2010), llevado al cabo por Puig-Asensio et al., que incluía una población de más de 9 millones de habitantes y recogía 773 episodios de candidemia, calculó una incidencia global de 8,1 casos por 100.000 habitantes.

Candida albicans fue la especie predominante, seguida por *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* [40], siguiendo un patrón muy parecido al descrito por Pemán et al. en 2009.[41] La incidencia de candidemia en este estudio fue más alta que la descrita por Almirante et al. en 2003 en el área metropolitana de Barcelona que fue de 4,3 casos por 100.000 habitantes. En esta serie se muestra un claro predominio de *C.albicans*, seguida de *C.parapsilosis* y *C.tropicalis*.^[42]

En el Hospital Ramón y Cajal, Fortún et al. describieron un incremento de las tasas de candidemia que crecieron de 0,57 a 1,52 episodios cada 1.000 pacientes ingresados desde el año 2000 al año 2009, siendo *C.albicans* la especie más frecuentemente aislada (42,2%), seguida por *C.parapsilosis* (34,4%) y por *C.glabrata* (12,9%).^[43]

En lo que se refiere a África, Asia, Oriente medio o América Latina no existen datos poblacionales que permitan establecer una tasa global. Para estos países disponemos de datos de estudios multicéntricos o de únicos hospitales. En un hospital de tercer nivel en Turquía se describió una tasa de candidemia de 0,3/1.000 días de ingreso.^[44]

En Sudáfrica, en el hospital de Soweto, la tasa fue de 0,28/1.000 ingresos en 2002 y aumentó a 0,36/1.000 ingresos en 2007.^[45]

En Brasil se han reportado tasas en diferentes estudios entre 1,8 hasta 2,5 casos cada 1.000 ingresos.^{[46][47][48]}

3.2.2 Distribución de las diferentes especies

3.2.2.1 Variabilidad geográfica

Existen varias especies de *Candida*, pero son 5 las especies más frecuentes en producir enfermedad invasiva en el ser humano: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*.^{[5][49]}

La distribución de las diferentes especies que causan candidemia varía en los diferentes estudios poblacionales realizados en las diferentes áreas geográficas y áreas hospitalarias. (Figura 2)

En el estudio de vigilancia internacional ARTEMIS se recogieron datos de 41 hospitales del mundo desde el año 1997 al año 2007 de aislamientos de *Candida spp.* de diferentes muestras microbiológicas, además de hemocultivos,

y se testó su sensibilidad a los antifúngicos. Se observó que *Candida albicans* fue la especie más frecuentemente aislada en el mundo, representando el 65,3% de los aislamientos. Sin embargo, a lo largo de los años se ha descrito un claro descenso de la incidencia de esta especie que ha pasado a ser del 70% en los años 1997-2000 a ser del 65% en los años 2005-2007. Paralelamente se ha verificado un aumento de las especies no-*albicans*. *C.glabrata* ha sido la segunda especie más frecuentemente aislada a lo largo de los 10 años del estudio, pasando de un 10,2% en los primeros tres años a un 11,3% en los últimos 3 años. *C.tropicalis* y *C.parapsilosis* fueron la tercera y cuarta especie más aisladas y también se observó un aumento de estas especies no *albicans* a lo largo de los años.^[50]

Se dispone de diferentes estudios epidemiológicos en candidemia en distintas áreas geográficas. En Norteamérica *C.albicans* sigue siendo la especie más representada, en pacientes adultos y pediátricos, aunque su incidencia ha disminuido en los últimos 20 años verificándose un aumento de las especies no *albicans* que representan 2/3 de las candidemias.^{[51][52][33]}

En lo que se refiere a otras especies, *C.glabrata* ha sido la segunda especie más frecuentemente aislada en EEUU y en el norte de Europa, siendo aislada principalmente en pacientes oncohematológicos expuestos a profilaxis previa con fluconazol.^{[53][52]}

En Australia *C.glabrata* ha aumentado de un 16% hasta un 27% desde el año 2004 al año 2015.^[54]

En diferentes países del norte de Europa, como Dinamarca, Bélgica, Escocia y Noruega *C.glabrata* también representa el segundo aislado más frecuente en sangre después de *C.albicans*.^{[39][55][37]}

Diferente es el escenario en el sur de Europa.

En el estudio español de Puig-Asensio, estudio multicéntrico de un año de duración (2010-2011, Estudio CANDIPOP), *Candida albicans* fue la especie predominante (45,5%), seguida por *Candida parapsilosis* (24.9%), *Candida glabrata* (13,4%) y *Candida tropicalis* (7,7%).^[40]

Posteriormente, el estudio español multicéntrico, llevado al cabo en 11 hospitales, Candi-bundle de Cardozo et al, valoró la aplicación de un paquete de medidas para la mejora del pronóstico en pacientes con candidemia, comparando los datos del estudio CANDIPOP con los recogidos desde el 2016

hasta el 2018. *C.albicans* siguió siendo la especie más aislada en un 41,8% de los casos, seguida por *C.parapsilosis* en un 20,8% de los casos y por *C.glabrata* en un 15,6% de los casos; aun así, se observó un aumento significativo de la incidencia de *C.glabrata* en el periodo de 2016-2018, que pasó de representar el 12,5% de los aislados en el estudio CANDIPOP a representar el 20,2% ($p=0,011$). Se observó también un descenso en la incidencia de *C.albicans*, que pasó de un 44,9% a un 37,3%. [56]

Una distribución similar de las especies se ha descrito hasta el año 2009 en el Hospital Ramón y Cajal. *C.albicans* representó la especie más frecuente, aislada en un 45,2% de los casos en los años 2000-2004 a un 41% en los años 2005-2009. Las especies no albicans aumentaron a lo largo de los años, *C.parapsilosis* fue la segunda especie más aislada (34,4%) describiéndose un claro descenso de 39,5% en 2000-2004 a 32,2% en 2005-2009. *C.glabrata* fue la tercera especie más aislada (12,9%) presentando un ascenso en los últimos 5 años de un 7,3% a un 14,9%. *C.tropicalis* fue la cuarta especie más representada (4,7%) que también presentó un ascenso en su incidencia en los últimos 5 años, de 0,8% a 6,4%. [43]

Este cambio en la epidemiología de *C.albicans* a especies no albicans que se observa en muchos países del mundo se ha relacionado con el aumento de la exposición a azoles. [57][49]

También se ha hipotetizado que el descenso de *C.albicans* y sobre todo de *C.parapsilosis* descrito en algunas series se deba a las mejores medidas de control de la infección del catéter venoso central (CVC). [34]

En otras áreas geográficas, como el Sur de América, y Sudáfrica, *C.parapsilosis* sigue siendo la segunda especie más frecuentemente aislada, siendo la infección del catéter venoso central el principal factor de riesgo. [40][5][58]

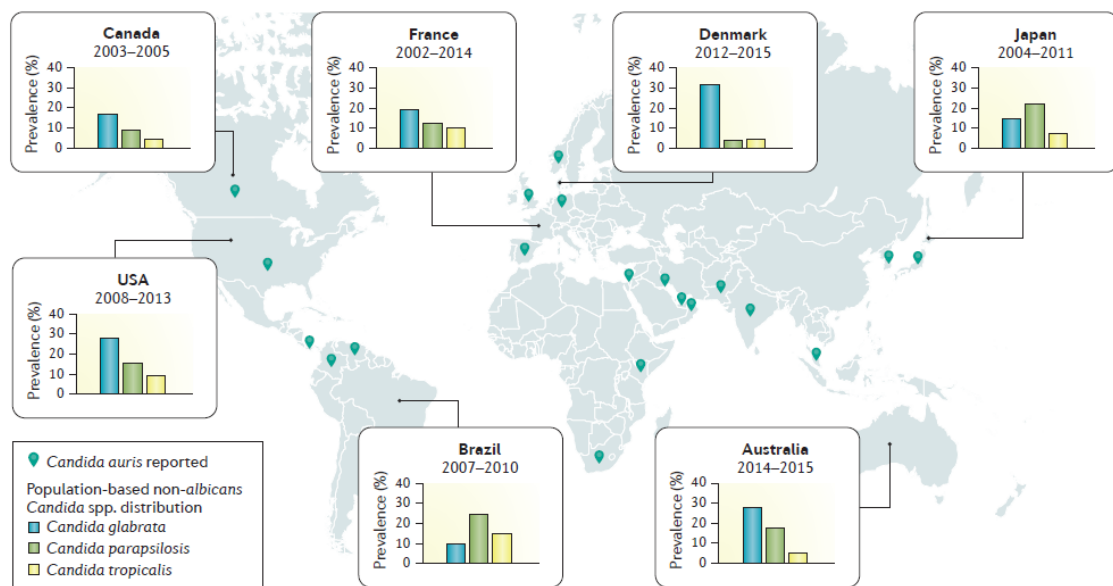
En Brasil un estudio de vigilancia llevado a cabo en 11 ciudades calculó que la incidencia de *C.albicans* era del 41%, seguida por *C.parapsilosis* (21%) y *C.tropicalis* (21%). [59] Incidencias similares se han observado en un estudio de vigilancia llevado a cabo en 20 centros de América latina en los cuales *C.albicans* representó el 38% de los aislados, seguida por *C.parapsilosis* (27%). [60][61]

Datos similares reflejan la incidencia del Sur de África. [62]

El panorama es diferente en Asia, donde *C. tropicalis* representa la especie más frecuente después de *C. albicans*, [58][63] y en India y Pakistán, países en los cuales *C. tropicalis* es la especie más prevalente seguida por *C. albicans*. [64]

Figura 2. Variabilidad geográfica de la distribución de las especies de Candida. [29]

Globalmente *C. albicans* es la especie más prevalente en pacientes con CI mientras que la distribución de las especies no albicans varía en función de los países.



3.2.2.2 Factores de riesgo

La distribución de las especies es altamente dependiente de las condiciones subyacentes del paciente y de los factores de riesgo que presenta.

La candidiasis invasiva es una infección de adquisición nosocomial que acontece con más frecuencia en pacientes críticos o con alteración de la inmunocompetencia. Se trata de una infección íntimamente relacionada con la estancia intrahospitalaria y los principales factores de riesgo para sufrir esta complicación son: ingreso prolongado en unidades de cuidados intensivos, pacientes postquirúrgicos, especialmente de una cirugía abdominal que presenta fuga anastomótica, tratamiento previo con antibiótico de amplio espectro, pacientes con pancreatitis aguda necrotizante, trasplante de órgano sólido, neonatos y de forma particular los prematuros, neutropenia, inmunodepresión, presencia de un catéter vascular, nutrición parenteral,

hemodiálisis y colonización multifocal por *Candida*.^{[4][18]} Los factores de riesgo para presentar una candidiasis invasiva se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Factores de riesgo para candidiasis invasiva ^[23]

Enfermedad crítica, pacientes ingresados en UCI
Cirugía abdominal, dehiscencia de anastomosis y laparotomías
Pancreatitis agudas necrotizante
Enfermedad hematológica
Trasplante de órgano sólido
Tumor de órgano sólido
Neonatos prematuros
Uso de antibióticos s amplio espectro
Presencia de catéter vascular o uso de nutrición parenteral
Hemodiálisis
Uso de glucocorticoides o quimioterapia
Colonización multifocal por <i>Candida spp.</i>

Los principales estudios nos reportan datos en candidemia que nos indican que la tasa de incidencia varía según la edad de los pacientes, con la máxima frecuencia en las edades extremas, en los neonatos y en los mayores de 60 años.^[40]

La frecuencia de *C.parapsilosis* disminuye con la edad y es más frecuente en neonatos ^[65], mientras que *C.glabrata* es más común en los mayores.^[66]

C.parapsilosis y *C.albicans* se relacionan más con la infección de CVC ^[67], mientras que *C.glabrata* y *C.krusei* se detectan más en pacientes con neoplasia hematológica, trasplante órgano sólido, inmunodeficiencia severa y exposición previa a azoles.^[68]

Otras especies como *C.dublinensis*, *C.krusei*, *C.lusitaniae*, *C.guillermondi* y *C.kefyr* son menos frecuentes y se asocian con determinados factores de riesgo, como por ejemplo *C.dublinensis* en pacientes VIH positivos.

Más del 50% de los episodios de candidiasis invasiva se presenta en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, dato que refleja la complejidad de los pacientes en riesgo de padecer esta infección.^[1]

Un aumento de incidencia de la candidemia dentro de los pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivo (UCI) se ha descrito en muchas series de diferentes países.^{[69][70][71]}

Posiblemente eso sea debido a la mayor agresividad clínica y terapéutica en estos pacientes y a los múltiples factores de riesgo que presentan (CVC,

tratamiento con antibiótico de amplio espectro, nutrición parenteral, posible colonización por *Candida*, etc.).^{[72][73]}

También en esta población de pacientes se ha descrito un aumento de *C.glabrata* en los últimos años, posiblemente también debido a una mayor exposición a fluconazol en estos pacientes.^{[31][70][69]} Estos pacientes presentan además un elevado riesgo de sufrir una candidiasis intraabdominal, sobre todo los pacientes sometidos a intervención quirúrgica previa.^{[11][74]}

Por lo contrario, en los pacientes oncohematológicos, que clásicamente han representado un grupo de alto riesgo para sufrir una candidemia, se ha descrito una disminución y un mejor control de la candidemia debido al uso de la profilaxis antifúngica.^{[75][76]} Los factores de riesgo en los pacientes oncohematológicos son la neutropenia, el uso de corticoides, la mucositis y la presencia de CVC.^{[77][78]} En esta población la presencia de especie no albicans como *C.glabrata* y *C.krusei* es mayor debido a la exposición que presentan a los azoles.^[79] La candidiasis hepatoesplénica es típica de estos pacientes como otra infección fúngica invasiva.

En el trasplante de órgano sólido la candidiasis invasiva representa la infección fúngica más frecuente, siendo la incidencia tras el primer año postrasplante del 2% y presentándose la mayoría de los casos en los primeros 100 días tras el trasplante. *C.albicans* es la especie más representada seguida por *C.glabrata*.^[80]

En un estudio español, Fernández-Ruiz et al., recopilaron datos del Estudio CANDIPOP (2010-2011)^[40] y del Estudio Candi-bundle (2016-2018) ^[56] en pacientes con trasplante de órgano sólido. En estos pacientes *C.albicans* representó el 27,3% de los episodios, seguida por *C.glabrata* que representó un 23,6% y por *C.parapsilosis* que representó un 16,8%. La proporción de *C.glabrata* aumentó con el tiempo (18,8% en el primer periodo frente al 30,4% del segundo período). No hubo diferencias en la tasa de aislados susceptibles a fluconazol.^[81]

Otra población a riesgo de sufrir una candidemia son los neonatos que presentan bajo peso al nacer, aunque se ha descrito una disminución de incidencia en estos pacientes. La infección del CVC representa la fuente principal de infección en estos pacientes (70-95%) y *C.parapsilosis* es la

especie más frecuentemente aislada entre las *Candidas* no albicans (20-40%). Entre los factores de riesgo de estos pacientes se reconoce el bajo peso al nacimiento, la nutrición parenteral, la presencia de CVC, la presencia de shock y de coagulación intravascular diseminada.^{[82][83]}

En el paciente anciano se ha observado la prevalencia de *C.glabrata*, sobre todo en los mayores de 75 años. Estos pacientes presentan múltiples factores de riesgo y comorbilidades como diabetes mellitus, cirrosis hepática, tumores sólidos y antibioticoterapia previa de amplio espectro.^{[84][85]} Distintas series han descrito como factor relacionado a la mortalidad en este subgrupo de pacientes la inadecuación y el retraso del tratamiento de inicio, posiblemente debido a la diferente presentación clínica y a la escasa sospecha de infección fúngica en este tipo de paciente.^{[86][87]}

La cirugía previa también es un importante factor de riesgo para sufrir una candidiasis invasiva. Diferentes series han descrito que entre el 40-50% de los pacientes que presentaban una candidemia habían sido sometidos a una cirugía mayor en los meses previos, siendo en la mayoría de los casos una cirugía abdominal. Los principales factores de riesgo en estos pacientes son la presencia de un CVC, la nutrición parenteral y el uso de antibióticos previos. El foco principal de la candidemia en estos pacientes fue el CVC.^[88] En las series analizadas, la especie más representada fue *C.albicans*, y la segunda más frecuente *C.parapsilosis*, posiblemente debido a que el foco más descrito fue el CVC.^{[89][90]}

3.2.2.3 El uso de antifúngicos y epidemiología local

El uso de agentes antifúngicos, así como el uso de antibióticos de amplio espectro, también tienen un impacto en la distribución en las especies de *Candida*.

Un estudio francés, llevado a cabo en 2.441 pacientes con candidemia, demostró que la exposición reciente a fluconazol promovió la infección por *C.glabrata* y *C.krusei*, mientras que la exposición a la caspofungina promovió la infección por *C.parapsilosis*, *C.glabrata* y *C.krusei*.^[91]

El uso de antibióticos de amplio espectro es reconocido como un factor de riesgo importante para desarrollar infección por *Candida* por sobrecrecimiento

en el tracto gastrointestinal.^[13] Sin embargo los pacientes también pueden infectarse por aislados exógenos que no forman parte de su propia microbiota, aislados que pueden colonizar la piel y el CVC.

Eso es muy dependiente de la epidemiología local de los diferentes hospitales. La transmisión nosocomial se ha demostrado en varios trabajos y las especies más representadas en estos focos de transmisión nosocomial fueron *C.parapsilosis* y *C.albicans*.^{[92][93]}

3.3 Diagnóstico de la candidemia y de la candidiasis invasiva y sus limitaciones

En la **Tabla 2** se resumen los principales métodos diagnósticos de CI y sus ventajas y desventajas.

Tabla 2. Pruebas para el diagnóstico de candidiasis invasiva ^[22]

PRUEBA DIAGNÓSTICA	MUESTRAO MICROBIOLÓGICA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Cultivo	Sangre	Permite identificación de las especies y testar la sensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> Lento (tiempo de detección 2 días) Sensibilidad subóptima
	Tejidos y fluidos estériles	<ul style="list-style-type: none"> Permite identificación de las especies y testar la sensibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> Lento Necesita un medio selectivo y el manejo adecuado de las muestras
Microscopia	Líquido cefalorraquídeo, tejidos y fluidos estériles	<ul style="list-style-type: none"> Elevada sensibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> No identifica la especie
Histopatología	Tejidos y fluidos estériles	<ul style="list-style-type: none"> Detecta la invasión tisular 	<ul style="list-style-type: none"> No identifica la especie
Antígeno mannanico y anticuerpos antimannano	Suero o plasma (EDTA), líquido cefalorraquídeo	<ul style="list-style-type: none"> Aumenta la sensibilidad si se emplean ambas pruebas 	<ul style="list-style-type: none"> Falsos positivos
B-D-glucano	Suero o plasma (EDTA)	<ul style="list-style-type: none"> Marcador pan fúngico 	<ul style="list-style-type: none"> No distingue entre <i>Candida spp</i> y otros hongos Falsos positivos
PCR	Sangre (EDTA)	<ul style="list-style-type: none"> Prueba rápida Algunas pruebas están aprobadas por la FDA 	<ul style="list-style-type: none"> Prueba cara Puede no detectar las diferentes especies

3.3.1 Métodos basados en cultivos

El patrón de oro para el diagnóstico de la candidiasis invasiva es el cultivo de líquidos o muestras biológicas estériles, como la sangre. El cultivo es en la actualidad el único método que permite el estudio de sensibilidad de la cepa aislada.

A pesar de ello, estudios llevados a cabo en pacientes diagnosticados *post mortem* de candidiasis invasivas (sin presentar candidemia previa) han demostrado que el cultivo de sangre identificó solo el 50% de los casos de candidiasis invasiva, posiblemente porque, en esta tipología de pacientes las células viables de *Candida* son eliminadas de forma rápida del torrente circulatorio y en el momento de la obtención de los hemocultivos no es posible detectar la *Candida*.^[16]

En la candidemia la sensibilidad de los cultivos aumenta entre un 63-83%, aun así, presentan limitaciones importantes y su capacidad de detectar el hongo dependen del volumen de sangre obtenida y de la frecuencia de las extracciones realizadas.

El volumen de sangre que se recoge en los hemocultivos influye en la rentabilidad de los mismo. Los hemocultivos detectan concentraciones de *Candida* spp. a partir de 1 unidad formadora de colonia (UFC) por ml. Durante la candidemia el número de células viables de *Candida* circulantes puede ser <1 UFC/ml, siendo inferior al límite de detección y, se calcula, que el volumen óptimo para la detección del hongo es entre 40-60 ml.

Unos cultivos negativos pueden reflejar cantidades insuficientes de *Candida* spp. viable dentro de la circulación y hacer dificultoso el diagnóstico.^[94]

Además, *Candida* spp. presenta tiempos de crecimiento más largos respecto a las bacterias, por esta razón mayoría de cultivos no presentan crecimiento antes de las primeras 48 horas. La toma frecuente de hemocultivos puede aumentar la sensibilidad de los mismos.^[68] El tiempo de positivización de los cultivos es diferente según las especie, *C.glabrata* y *C.parapsilosis* crecen más lentamente respecto a *C.albicans* y a *C.tropicalis*.^[95]

Todas estas limitaciones de los hemocultivos para la detección de la candidiasis invasiva y de la candidemia representan un obstáculo para el diagnóstico y el tratamiento precoz de esta infección.

El diagnóstico de la candidiasis invasiva en los pacientes que cursan sin candidemia se establece a través del aislamiento del hongo en cultivos o muestras histopatológicas obtenidas de sitios estériles, como por ejemplo la cavidad peritoneal o la cavidad torácica. De la misma forma que lo hemocultivos, estos cultivos resultan frecuentemente negativos, debido a la dificultad de la obtención de muestras profundas, a la escasa cantidad de muestras obtenida y la baja concentración del hongo viable en las muestras.^[16]

En la actualidad, tras el crecimiento en cultivo del microorganismo se puede utilizar un método rápido de detección de la especie basado la espectrometría de masas, el MALDI-TOF (desorción láser asistida por la matriz con detección de masas por tiempo de vuelo, por su sigla en inglés de *matrix-assisted laser desorption/ionization*). Este método permite adelantar respecto al cultivo la identificación de la especie, pudiendo adelantar el diagnóstico unas 24 horas aproximadamente y aportando una ventaja en la detección de especies no-albicans.

No obstante, el desarrollo de técnicas rápidas y no basadas en cultivos es fundamental para poder implementar una actuación precoz, habiéndose demostrado que un retraso en el tratamiento de la infección invasiva por *Candida* conlleva una elevada mortalidad.^[96]

3.3.2 Métodos no basados en cultivos

Los métodos no basados en cultivos no son métodos de diagnósticos definitivos. La heterogeneidad de los estudios disponible es una limitación para establecer su papel tanto en candidiasis invasiva como en otras formas de infecciones por *Candida*.

Debido a estas limitaciones los valores predictivos oscilan dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en el contexto de aplicación de las pruebas.

3.3.2.1 (1-3)- β -D-glucano

La detección del (1-3)- β -D-glucano (BDG), que es un componente de la pared celular de casi todas las especies de hongos excepto *Cryptococcus* spp., *Blastomyces* spp. y *Mucorales*, se considera un método indirecto, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de detección de candidiasis invasiva.^[97]

Se trata un test capaz de detectar diferentes especies de hongos, sin ser específico por el género *Candida*, por lo tanto, en pacientes con factores de riesgo por otras infecciones por hongos invasivos, como por ejemplo los pacientes que han recibido un trasplante hematológico, puede presentar escasa utilidad para confirmar el diagnóstico de candidiasis invasiva.

En dos metaanálisis y otro estudio se ha calculado que, en candidiasis invasiva, empleando un punto de corte de 80 pg/mL (utilizando Fungitell®) la sensibilidad del BDG se sitúa entre 75-80%, mientras que su especificidad es un 80%.^{[98][99][100]}

Su rentabilidad se considera mejor si se obtienen dos pruebas consecutivas positivas.^[98] Su principal limitación son los resultados falsos positivos.

Distintas situaciones, como la colonización por *Candida* spp. o el uso de antibióticos betalactámicos como amoxicilina ac-clavulánico o piperacilina tazobactam, otras infecciones fúngicas (*P.jirovecii*), bacteriemias por microorganismos gram positivos y gram negativos, exposición a glucanos, presencia de catéteres y uso de hemodiálisis o hemoderivados han demostrado producir resultados falsos positivos de la prueba.^{[101][102]} Su mayor beneficio diagnóstico es su valor predictivo negativo, aplicado en escenarios en los cuales la prevalencia de la infección es de baja a moderada.

3.3.2.2 Detección de antígeno de manano y CAGTA

La detección del antígeno manano y de los anticuerpos frente a este antígeno de *Candida*, mediante ELISA es una técnica indirecta de detección de la infección que está comercializada en Europa desde hace años (Platelia Candida Ag® y Platelia Candida Ab/Ac/Ak®; Bio-Rad). Esta técnica no está aprobada por la FDA.

Para evitar el escaso rendimiento de estas técnicas cuando se emplean por separado (debido a la baja sensibilidad de la detección de antígeno y a la alta prevalencia de anticuerpos anti-manano en la población inmunocomprometida o colonizada o que haya presentado infección pasada), se recomienda realizar de forma conjunta ambas pruebas en todo paciente con sospecha de CI. En distintos trabajos que incluyen tanto a pacientes oncohematológicos, como a críticos, se demuestra que la detección combinada de antígeno y anticuerpo es

superior a la de cada uno por separado en CI (sensibilidad del 83% y especificidad del 86%).^{[57][103]}

Otra técnica de detección indirecta es la técnica de inmunofluorescencia indirecta (*C.albicans* IFA IgG, Vircell®) para detectar anticuerpos antimicelio (CAGTA). Este anticuerpo se observó inicialmente frente a *C.albicans*, pero posteriormente el test se aplicó a otras especies de *Candida* detectándolas con menor sensibilidad. La sensibilidad y la especificidad de esta prueba oscilan entre el 42% a 96% y de 54% a 100%, respectivamente, según los estudios.^{[104][105][106]}

3.3.2.3 La técnica T2 de visualización en resonancia magnética (T2MR)

Es una nueva técnica aprobada por la FDA para la detección de *Candida* spp. en sangre completa, capaz de detectar la presencia de *Candida* spp. en 3-5 horas, adelantando así el diagnóstico por hemocultivo. Esta técnica amplifica el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células del hongo que es detectado por la técnica de resonancia magnética T2. El límite de detección de la técnica es de 1 a 3 UFC/ml.

La prueba no es capaz de identificar la especie concreta de *Candida*, y lo hace por especies agrupadas: *C. albicans* y *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata* y *C. parapsilosis*.

El mayor ensayo de esta técnica fue un ensayo multicéntrico (DIRECT) en el cual se examinaron más de 1500 muestras de sangre de controles negativos, 6 muestras de pacientes con hemocultivos positivos por *Candida* spp. y 250 muestras de sangres artificiales y positivas por *Candida* spp. Se determinó un valor predictivo positivo del 91,7% y predictivo negativo, del 99,6% de la técnica. El tiempo de detección del hongo fue aproximadamente de 4 horas.^[107]

3.3.2.4 Pruebas basadas en detección de ADN

Los métodos moleculares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar ADN del hongo en tiempo real representan una interesante alternativa para el diagnóstico rápido de la CI, ya que su número de resultados falsos positivos es bajo y, además, ofrecen la posibilidad de identificar el patógeno causal en 4-5h.^[108]

Su mayor limitación es la falta de estandarización y la falta de una validación multicéntrica de esta prueba. Su uso en el diagnóstico de infección fúngica invasiva (IFI) no está aprobado por la FDA.

En un metaanálisis de 54 estudios que incluyeron a casi 5.000 pacientes, la PCR realizada en sangre de pacientes con CI frente a los controles sanos demostró una sensibilidad del 95% (intervalo de confianza, IC 95%, 82 a 98%) y una especificidad del 92% (IC 95%, 87 a 98%), respectivamente.^[109]

Los test comercializados de PCR son capaces de identificar las 5 especies de *Candida* más comunes (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.tropicalis* y *C.krusei*).

3.3.3 Detección de resistencia a antifúngicos

La detección de la resistencia a los antifúngicos permite conocer la actividad *in vitro*, pronosticar la respuesta terapéutica a un determinado tratamiento y permite detectar la aparición de resistencia adquirida de las diferentes especies. El *Committee for Clinical and Laboratory Standards* (CLSI) y el *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) han desarrollado métodos de referencia reproducibles para determinar la sensibilidad a los antifúngicos, con puntos de corte clínicos para las diferentes especies y los diferentes antifúngicos. Estos métodos se basan en microdilución e investigan la capacidad de la cepa de crecer en diluciones diferentes de antifúngicos. La concentración mínima inhibitoria (CMI) es la concentración más baja de antifúngico que inhibe el crecimiento del microorganismo e indica la sensibilidad o la resistencia de la cepa. También se han estandarizado métodos de difusión en placa. Estos métodos son más laboriosos para realizar en laboratorio y, por ello, se ha desarrollado otras pruebas comerciales más sencillas como las pruebas colorimétricas basado en método de la microdilución (Sensititre YeastOne®) o el método VITEK 2® también basado en la microdilución o los métodos de difusión en agar.

3.4 Tratamiento de la candidiasis invasiva

3.4.1 Antifúngicos empelados en el tratamiento de la candidiasis invasiva

3.4.1.1 Equinocandinas

Son glucopéptidos cíclicos que inhiben la producción de la 1,3-β-glucanosintetasa, enzima responsable de formar polímeros de glucano, esenciales para la estructura de la pared fúngica produciendo la ruptura y la muerte celular.

Existen tres equinocandinas aprobadas para el tratamiento de la infección por *Candida* spp, la anidulafungina, la caspofungina y la micafungina. Las tres equinocandinas presentan eficacia similar y una actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida*.^{[110][111]} Sólo se administran por vía parenteral. La caspofungina y la micafungina presentan metabolismo hepático a diferencia de la anidulafungina. Ninguna de las tres equinocandinas requiere ajuste en caso de alteración de la función renal o diálisis. Presentan buena penetración en todos los tejidos a excepción del tejido ocular, del sistema nervioso central y de la orina. Presentan buena tolerancia con escasos efectos colaterales y escasa interacción con otros fármacos.

Una amplia evidencia, proporcionada por ensayos clínicos y observacionales respalda la eficacia de las equinocandinas y de su uso como tratamiento de primera línea en CI.

Un ensayo de no inferioridad comparó la eficacia del fluconazol frente a anidulafungina como tratamiento de inicio en CI en pacientes no neutropénicos demostrando una mayor eficacia del tratamiento con anidulafungina frente al tratamiento con fluconazol (76% frente al 60%, p=0,001). La eficacia de la anidulafungina pareció ser aún mayor en pacientes con infección por *C.albicans* (81% frente a 62%, p=0,002) a pesar de ser cepas sensibles a fluconazol y en pacientes con enfermedad no grave, indicando que los peores resultados obtenidos con fluconazol no eran influidos por la gravedad de la enfermedad.^[112]

Otro ensayo comparó la eficacia de isavuconazol frente a caspofungina como tratamiento de inicio, demostrando la mejor eficacia de esta última, no solo en los pacientes graves (76% frente a 60%).^[113]

Varios ensayos comparativos de no inferioridad también demostraron una eficacia de las equinocandinas del 70-75%.^{[114][115][116][117]}

Un análisis comparativo de 7 ensayos clínicos valoró la mortalidad en pacientes que recibían equinocandinas frente a fluconazol o anfotericina B liposomal como tratamiento de inicio en CI y logró demostrar una mejor supervivencia en el grupo tratado con equinocandinas.^[118]

A pesar de que la mayoría de las especies son sensibles a las equinocandinas, *C.parapsilosis* presenta de forma innata CMI's mayores frente a esta clase de antifúngicos respecto a las demás especies. Aun así no se ha demostrado un desarrollo de resistencia o peor pronóstico en los pacientes con infección por *C.parapsilosis* tratados con una equinocandina de forma precoz frente a otros antifúngicos.^{[119][120][121]}

En *C.glabrata* se ha reportado resistencia a las equinocandinas que se ha reflejado en peores resultados clínicos. La resistencia se relaciona con mutaciones en zonas específicas de los genes FKS que codifican la diana enzimática beta-1-3-Glucano sintetasa y está inducida por la exposición previa a tratamiento con equinocandinas.^{[122][123][124]}

3.4.1.2 Azoles

Los azoles activos frente a infecciones causadas por *Candida* spp son, fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e isavuconazol.

Los azoles inhiben la síntesis de ergosterol mediante la interacción con desmetilasa 14-alfa, una enzima del citocromo P-450 que se necesita para convertir el lanosterol a ergosterol, un componente esencial de la membrana del hongo. Pueden ser administrados por vía oral y por vía intravenosa, excepto el isavuconazol que solo dispone de formulación intravenosa.

Los azoles presentan menor actividad frente a *C.glabrata* respecto a otros antifúngicos, mientras *C.krusei* es de forma innata resistente a fluconazol, pudiendo ser sensible a otros azoles.

El fluconazol ha sido durante años el tratamiento de elección en candidiasis por presentar buena penetración tisular en todos los tejidos, pero en la actualidad su papel principal es el tratamiento del paciente estable, una vez que se disponga de la identificación de la especie y de su sensibilidad. Como

tratamiento de inicio es un fármaco de segunda línea, después de las equinocandinas, en aquellos pacientes que no presenten factores de riesgo para una cepa resistente (exposición previa a azoles, factores de riesgo por infección por *C.glabrata*).

Presenta excelente biodisponibilidad oral, justificando su utilización como tratamiento de continuación en pacientes estables, tiene metabolismo hepático inhibiendo la actividad del citocromo P450, de la misma forma que los demás azoles utilizados en el tratamiento de la CI.

A diferencia de las equinocandinas, el fluconazol presenta buena penetración en todos los tejidos, incluido el sistema nervioso central y el ojo donde sus niveles alcanzan el 70% de los séricos y en el sistema genitourinario, siendo el tratamiento de elección en caso de foco neurológico, ocular o genitourinario.^[125]

El tratamiento con fluconazol fue comparado en un ensayo clínico con anfotericina demostrando igual eficacia y menor toxicidad ^[126]

Otro ensayo comparó el tratamiento con voriconazol frente a anfotericina B liposomal con resultados similares.^[127] El uso del voriconazol es, de toda forma, limitado en la terapia escalonada frente a infecciones por *C.krusei* y las cepas de *C.glabrata* resistentes a fluconazol y sensibles a voriconazol y presenta biodisponibilidad peor respecto al fluconazol y mayores interacciones farmacológicas.

El isavuconazol es un nuevo azol que presenta una actividad en vitro excelente frente a todas las especies de *Candida*, pero su uso como tratamiento de inicio comparado con caspofungina no ha demostrado mejores resultados en cuanto a eficacia.^[113]

3.4.1.3 Anfotericina B desoxicolato

Es un compuesto polieno que se une al ergosterol de la membrana fúngica. Presenta una amplia actividad frente a todas las especies de *Candida*, incluidas las nuevas cepas de *C.auris* que son resistentes a las otras dos clases de antifúngicos, pero no presenta una buena actividad frente a *C.lusitaniae* que es frecuentemente resistente.

Este fármaco presenta efectos adversos graves especialmente la nefrotoxicidad. Existe la formulación lipídica que ha demostrado tener la misma eficacia con menos efectos colaterales (anfotericina B liposomal).^{[128][129]}

Ensayos de no inferioridad demostraron que el fluconazol, voriconazol y caspofungina son igual de eficaces que la anfotericina B desoxicolato pero presentan menor toxicidad.^{[126][114][130]}

Otros ensayos de no inferioridad también demostraron que la micafungina y la caspofungina no son inferiores a la anfotericina B liposomal en el tratamiento de la CI.^{[115][110]}

Tras la evidencia obtenida en estos ensayos, en la actualidad el tratamiento con estos fármacos se reserva a los pacientes con intolerancia a los demás antifúngicos, en aquellos que presente cepas multirresistentes o en infecciones profunda como endocarditis, meningoencefalitis o por administración intraocular en caso de endoftalmitis

3.4.2 Mecanismo de resistencia a los tratamientos antifúngicos y distribución según área geográfica.

La mayoría de los aislados de *Candida* spp. presentan buena sensibilidad a los antifúngicos. La resistencia puede desarrollarse a través de selección de cepas con resistencia intrínseca o, de forma más común por inducción de resistencia en cepas previamente sensibles.

Un estudio danés, en pacientes en profilaxis con azoles, demostró la emergencia de cepas de *C.glabrata* con mayor resistencia a estos fármacos.^[68]

Otro estudio francés similar al previo demostró la emergencia de *C.parapsilosis* en pacientes que recibieron profilaxis con equinocandinas.^[91]

El mecanismo de resistencia a los azoles es complejo y la resistencia adquirida es menos frecuente respecto a la adquirida frente a las equinocandinas. El target de estos antifúngicos es un enzima codificado por el gen ERG11. Mutaciones en este gen asociado a mecanismos mediados por bombas de expulsión juegan un papel clave en desarrollar la resistencia a los azoles.^[131]

La resistencia a las equinocandinas está mediada por mutaciones del gen FKS1 en todas las especies de *Candida* y FKS2 en *C.glabrata*. Estos genes codifican un enzima que sintetiza el BDG de la pared celular del hongo. El

target de estos antifúngicos es el BDG de la pared fúngica, mutaciones de este enzima producen la resistencia a las equinocandinas.^{[132][133]}

Se calcula que la resistencia global a fluconazol es del 7%-10% y la mayoría de los aislados son de *C.glabrata*.^{[52][134]} En EEUU se ha registrado un aumento en resistencia se han observado en estudios llevados al cabo en Bélgica y en Australia.^{[55][30]}

La resistencia a fluconazol de *C.albicans*, *C.tropicalis* y *C.parapsilosis* es baja, siendo alrededor del 2-5% en EEUU y presentando proporciones similares en Noruega y Suiza.^{[52][37][135]}

En otras especies los patrones de resistencia varían dependiendo de las áreas geográficas. En Taiwán, Australia y Bélgica, se observaron tasas crecientes de resistencia a fluconazol en *C.tropicalis*, resultando más elevadas que las de los EEUU.^{[30][136][55][63]}

3.4.3 Tratamiento dirigido

Los dos puntos fundamentales del manejo de la CI se basan en el correcto control del foco y en el comienzo del tratamiento antifúngico precoz.^{[118][7][137][138]}

Varios estudios han demostrado que la terapia antifúngica precoz y adecuada mejora la supervivencia.^{[96][139][74][118]}

Como expuesto anteriormente, las dificultades relativas al diagnóstico de la CI pueden retrasar del tratamiento, pero, por otro lado, el papel del tratamiento profiláctico y del tratamiento anticipado aún no está claramente definido, debido a que no se ha identificado claramente el tipo de pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de ello, no se ha demostrado aún un claro beneficio en la mortalidad y no se ha establecido la potencial influencia que este tipo de estrategia podría tener en el desarrollo de nuevas resistencias.

En general, el tratamiento antifúngico de inicio debe ser elegido teniendo en cuenta la información microbiológica disponible, la epidemiología local, la exposición previa del paciente a los tratamientos antifúngicos, la gravedad del paciente y el tipo de órgano implicado en la infección.

Las líneas guías de la IDSA sobre el manejo de la CI de 2016 recomiendan el uso de equinocandinas como tratamiento de inicio en la CI el lugar de

fluconazol, debido a la aparición de cepas resistentes a fluconazol, sobre todo en el paciente crítico (recomendación A1).^{[140][141]}

Estas guías reconocen el uso del fluconazol como tratamiento empírico en aquellos pacientes estables y sin factores de riesgo para presentar resistencia y como tratamiento de elección para ajuste de tratamiento en pacientes estables y con aislamientos sensibles.^[142]

En cambio, las guías europeas de 2012 consideran las equinocandinas como tratamiento de elección de inicio y no consideran el fluconazol como una opción de tratamiento empírico.^[143]

El 85% de los pacientes que se incluyeron en los ensayos clínicos utilizados para suportar la evidencia de las líneas guías presentaba candidemia.

3.4.4 Profilaxis

La profilaxis es el uso de tratamiento antifúngico en paciente con determinados factores de riesgo por candidiasis invasiva sin aislamiento microbiológico.

La evidencia sobre el empleo de profilaxis antifúngica está claramente establecida en pacientes que reciben trasplante de páncreas, intestino delgado, algunos casos específico de trasplante hepático y trasplante de células hematopoyéticas.^[142]

En los últimos años, se han desarrollado diferentes estudios para valorar el uso de la profilaxis con antifúngicos como prevención de candidiasis invasiva en pacientes ingresados en UCI no neutropénicos, pero la evidencia disponible queda escasa y no se ha logrado definir aún una clara indicación. Además, ningún estudio demostró la disminución de la mortalidad, no valoró los efectos colaterales del tratamiento antifúngico ni la aparición de cepas resistentes.^[144]

Las guías clínicas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) aconsejan tratamiento en pacientes de alto riesgo ingresados en UCIs con una prevalencia de candidiasis invasiva > 5%, sin definir claramente factores de riesgo específicos.^{[142][145]}

Las guías de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) tienen indicaciones más concretas acerca del tipo de paciente que puede beneficiarse de profilaxis, como el paciente con cirugía abdominal reciente, con dehiscencia o perforación del tracto gastrointestinal

superior. Estas recomendaciones están basadas en distintos ensayos clínicos pero, aun así, la evidencia es baja-moderada.^[143]

Un ensayo clínico que comparó la eficacia de profilaxis con fluconazol 400 mg cada 24 horas frente a placebo en pacientes con cirugía abdominal reciente, perforaciones intestinales o fugas anastomóticas demostró menor tasa de CI en los pacientes con profilaxis antifúngica respecto al grupo placebo. Este estudio evaluó sólo 43 pacientes que pertenecían a un grupo con incidencia basal muy elevada.^[146]

Otro ensayo de profilaxis con fluconazol, con un mayor número de pacientes graves, ingresados en UCI tras una cirugía abdominal demostró retrasar la aparición de candidiasis invasiva en pacientes con profilaxis.^[147]

Cuatro metaanálisis evaluaron la eficacia de la profilaxis con fluconazol en pacientes postquirúrgicos ingresados en UCI demostrando la disminución de la CI. Ninguno de ellos evaluó los efectos adversos de los agentes antifúngicos o la aparición de cepas resistentes.^{[148][149][150][151]}

Dos ensayo de profilaxis con caspofungina en pacientes postquirúrgicos ingresados en UCI con elevado riesgo de presentar una CI también demostraron beneficio con menor tasa de infección.^{[152][116]}

Finalmente, un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado valoró el tratamiento empírico con micafungina en pacientes ingresados en UCI por cualquier causa con shock séptico, colonización multifocal por *Candida* spp. que recibieron tratamiento antibiótico a amplio espectro. Este ensayo falló en demostrar menor tasa de infección fúngica y menor mortalidad en pacientes tratados con profilaxis, poniendo en manifiesto que, incluso en una población de riesgo como los pacientes de UCI, es importante individualizar el tratamiento con profilaxis en aquellos pacientes que presenten un elevado riesgo como los pacientes con dehiscencias anastomóticas o pancreatitis aguda necrotizante.^[153]

En la misma línea, un análisis de la Cochrane subraya la importancia de centrar los esfuerzos en pacientes que presentan elevado riesgo de candidiasis invasiva señalando que el número necesario de pacientes a tratar para prevenir un caso de candidiasis invasiva pasó de 9 en paciente con alto riesgo a 188 en pacientes de bajo riesgo.^[154]

3.4.5 Tratamiento anticipado (“preemptive therapy”)

El “*preemptive therapy*” o tratamiento anticipado es una estrategia en pacientes de alto riesgo para CI basada que indica el uso de antifúngicos solo en aquellos pacientes que tengan biomarcadores positivos (BDG). El nivel de evidencia de esta estrategia es bajo.

Tres ensayos clínicos recientes se realizaron en pacientes de UCI con antecedentes de cirugía abdominal o cardiovascular utilizando equinocandinas, pero en ninguno de ellos el tratamiento demostró ser efectivo en prevenir la CI.^{[155][116][153]}

Además del uso de biomarcadores existen estrategias en pacientes de alto riesgo que añaden a los biomarcadores escalas predictivas basadas en variables clínicas de riesgo y presencia de colonización por *Candida* spp que no han logrado, hasta ahora, generar un buen nivel de evidencia.^{[156][157]}

De la misma forma que los métodos diagnósticos no basados en cultivos, las escalas predicativas se ven afectadas por la baja prevalencia de la candidiasis invasiva. El valor predictivo negativo de estos métodos suele ser elevado (97-99%), mientras presentan un valor predictivo positivo bajo (40-57%), permitiendo identificar mejor aquellos pacientes que no se benefician de tratamiento antifúngico.^[9]

Entre las escalas de valoración de riesgo, la más estudiada ha sido el *Candida Score*. Se trata de un sistema de puntuación aplicable a pacientes ingresados en UCI no neutropénicos con elevado riesgo de candidemia que podrían beneficiarse de un tratamiento anticipado. Valora los factores de riesgo de los pacientes y asigna una puntuación diferente para cada factor de riesgo: nutrición parenteral (1 punto), cirugía previa (1 punto), colonización multifocal por *Candida* spp. (1 punto) y sepsis grave (2 puntos). Según los autores del estudio, un *Candida Score* superior a 2,5 puede seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico anticipado (sensibilidad del 81% y especificidad del 74%).^[8]

3.4.6 Duración del tratamiento

La duración del tratamiento de una candidemia no complicada es de 14 días tras obtener un resultado negativo de los hemocultivos. Esta recomendación de duración de tratamiento se basa en los resultados de los ensayos clínicos comparativos aleatorizados de los tratamientos antifúngicos, en los que esta regla se ha aplicado universal y exitosamente, y generalmente se asocia con pocas complicaciones y recaídas.^[158]

Varios ensayos han confirmado la seguridad de la reducción de la terapia a azoles en especies sensibles tras tratamiento de inicio con equinocandinas después de los 10 primeros días de tratamiento, aunque un ensayo más reciente demostró que el cambio del tratamiento más precoz a los 5 días no afectaba la supervivencia.^{[159][160]}

La duración del tratamiento se prolonga en infecciones profundas y endocarditis, por lo que se recomienda descartar estas infecciones mediante tomografías computarizadas, ecocardiografía transesofágica y oftalmoscopia, aunque en las guías actuales permanecen áreas de incertidumbre en cuanto a la óptima duración de estos tipos de infecciones.

3.4.7 Control del foco infeccioso y manejo del catéter vascular

La presencia de un CVC es el factor de riesgo mayor para el desarrollo de una candidemia, debido a la facilidad del hongo de crear biopelículas que se adhieren a la superficie del mismo, produciendo la persistencia de la infección.^{[161][162]}

Se estima que el 70% de los pacientes no neutropénicos diagnosticados de candidemia son portadores de CVC en el momento del diagnóstico.^{[163][164][165]}

No se dispone de estudios aleatorizados para determinar el efecto de la remoción del CVC en pacientes con candidemia, pero estudios retrospectivos han demostrado que esta práctica lleva a una menor duración de la candidemia y mejora el pronóstico.^{[166][7][167][143][168]}

Un metaanálisis de 7 ensayos observó beneficio en la supervivencia tras remoción del CVC.^[118]

Las guías de la IDSA y del ESCMID recomiendan la remoción del CVC en todo paciente no neutropénico que presenten candidemia siempre que sea posible.^{[142][143]}

Se calcula que el rededor del 16% de los pacientes con candidemia pueden desarrollar afectación ocular como coriorretinitis o endoftalmitis, por esta razón se aconseja la realización de una oftalmoscopia en todos los pacientes con candidemia durante la primera semana.^{[142][143]}

Le ecocardiografía transesofágica se debería realizar en todos aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para padecer una endocarditis, como la presencia de prótesis vasculares o candidemia persistente.^{[142][143]}

3.5 Mortalidad y factores de riesgo asociados

La candidiasis invasiva se asocia con altas tasas de mortalidad.

En las últimas décadas se realizaron varios avances en el diagnóstico y en el manejo de la candidemia sobre todo gracias a la utilización de nuevos fármacos como las equinocandinas. A pesar de ello la mortalidad no ha disminuido y sigue estimándose entre el 30-40% a los 30 días.^{[169][40][170]}

Es difícil estimar claramente cuál es la mortalidad directamente relacionada a la candidemia a nivel global, debido a la diferente naturaleza de los estudios y a la presencia de factores de confusión que se relacionan a la situación basal de los pacientes y a la gravedad de la presentación del cuadro.^[153]

En 1988 Way et al. analizaron las tasas de mortalidad de candidemia en pacientes hospitalizados en un único centro, cifrando la mortalidad cruda en un 57% y la mortalidad directamente atribuible a candidemia en un 38%.^[171] Un estudio posterior de seguimiento en el mismo hospital, llevado al cabo desde 1997 al 2001 encontró tasas de mortalidad similar a las descritas en 1988.^[172]

Los pacientes aleatorizados en los grandes ensayos clínicos de tratamiento llevados al cabo desde los 90 hasta la primera década del año 2000 han presentado una mortalidad cruda media alrededor del 31%, aunque esta pueda ser infraestimada debido al sesgo de selección propio de estos tipos de ensayos clínicos.^{[118][126][130][114][127][110][115]}

Estudios nacionales de vigilancia de morbilidad y mortalidad relacionadas a CI se llevaron al cabo en EEUU ^{[32][173][174][175]} y en Europa septentrional ^{[38][176][57]} estableciendo la mortalidad de la CI en un 30-50%.^[177]

En el sur de Europa disponemos mayoritariamente de estudios en poblaciones más pequeñas, como centros hospitalarios o áreas urbanas que reportan una mortalidad del 30-40%.

En España un estudio prospectivo y multicéntrico CANDIPOP que incluía una población de más de 9 millones de habitantes y recogía 773 episodios de candidemia estableció la mortalidad cruda temprana a los 7 días en un 12,8% y la mortalidad a los 30 días en un 30,6%.^[40] Pemán et al. realizaron un estudio multicéntrico en el que se recogieron 290 episodios de candidemia y observaron una mortalidad cruda del 40%.^[65] Otro estudio de candidemia llevado al cabo en el área metropolitana de Barcelona detectó una mayor mortalidad, siendo a los 7 días del 22% y a los 30 días del 44%.^[42]

Un estudio multicéntrico en 16 hospitales andaluces calculó una incidencia de la candidemia en 0,58 episodios por cada 1.000 altas y una mortalidad global a los 30 días del 40%.^[178]

La mortalidad se ve afectada por las características basales de los pacientes y se describieron diferencias en distintos subgrupos de pacientes con distintos factores de riesgo.

Los estudios europeos de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) calculan la mortalidad de la candidemia en estos grupos de pacientes alrededor del 39-34%.^{[143][179]}

Un estudio retrospectivo en 23 UCIs en 9 países europeos estimó la incidencia de candidemia en 7,07 episodios cada 1000 ingresos en UCI y una mortalidad global del 42%. Los factores independientemente relacionados a mortalidad en estos pacientes fueron la presencia de shock séptico, un SOFA elevado y la presencia de fracaso hepático.^[180] En una población de UCI de 200 pacientes en un estudio en los Países Bajos los investigadores encontraron una tasa de mortalidad global en sus pacientes de un 43%, que no difería significativamente en aquellos con candidemia (48%).^[181] Un estudio francés llevado al cabo en el área de París desde 2002 a 2014 describió un mayor riesgo de mortalidad global en pacientes con candidemia ingresados en UCI y en los que

presentaban un cáncer hematológico o un tumor sólido. También observaron un aumento significativo en las tasas de mortalidad en pacientes de UCI a lo largo de los 11 años del estudio (de 18% a 58%).^[182]

Un estudio retrospectivo describió la epidemiología de los pacientes con candidemia ingresados en el mismo hospital y encontró que los pacientes ingresados en UCI o en un servicio cirugía general presentaban mayor mortalidad en comparación a los ingresados en servicios médicos.^[183]

Los factores de riesgo asociados a mortalidad varían mucho dependiendo del estudio y del tipo de paciente. La edad, el ingreso en una unidad de Cuidados Intensivos, un correcto tratamiento de inicio y un correcto control del foco son los factores que más se han relacionado con un efecto sobre la mortalidad.^{[184][185]}

Con respecto al foco de la infección como factor pronóstico, existen estudios que no muestran diferencias en la evolución de candidemias asociadas a infección por catéter o de cualquier otro origen, mientras que otras publicaciones señalan que la candidemia de origen abdominal es un factor independiente que se asocia a mortalidad precoz.^{[166][137]}

La especie de *Candida* también puede influir sobre la mortalidad. La infección por *C.parapsilosis* en varios estudios ha demostrado tener menos mortalidad respecto a otras especies como *C.krusei*, *C.glabrata* y *C.albicans*.^{[68][186]}

3.6 Importancia de la aplicación de un paquete de medidas para el correcto control de la infección y la mejora del pronóstico

A lo largo de los años se han identificado varios aspectos del manejo clínico que han demostrado tener impacto en el pronóstico de la candidemia.

El tratamiento adecuado y precoz ha demostrado asociarse a mejor pronóstico^{[96][139][74][118]} y especialmente el tratamiento de inicio con una equinocandina, en paciente grave e inestable.^{[140][187]}

Otro aspecto fundamental que ha demostrado mejorar el pronóstico en la candidemia es el correcto control del foco y la retirada precoz del CVC.^{[118][7]}
^[166]

Además, debido a la capacidad del hongo de producir metástasis a distancia, resulta fundamental identificar aquellos casos de candidemia complicada. Es

importante comprobar negativización precoz de los cultivos, realizar una oftalmoscopia y un ecocardiograma en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para el desarrollo de una endocarditis infecciosa.^{[143][142]}
[118][188]

Dada la importancia de algunos aspectos del manejo clínico y del tratamiento precoz sobre el pronóstico de la infección, en los últimos años ha habido mucho interés en desarrollar paquetes de medidas (*bundles*) dirigidos a mejorar y homogenizar el control de esta enfermedad.^{[8][9]}

La mayoría de estas recomendaciones están incluidas en las últimas guías de la IDSA y del ESCMID para el manejo de la CI y sobre todo de la candidemia, pero, a pesar de ello, se ha observado que la frecuencia con la que se aplican estas recomendaciones en la práctica habitual es más baja de lo deseable y muy distinta en función del centro hospitalario.

Varios estudios demostraron que la intervención sobre el control de la infección guiada por un paquete de medidas predeterminadas mejora la adherencia a las mismas y por lo tanto conlleva un mejor manejo clínico.^{[189][190][6]}

Un estudio japonés multicéntrico de Takesue et al. analizó los datos de 608 pacientes con candidemia y evidenció una mejoría de adherencia a las variables elegidas y demostró una mejoría en el pronóstico de la candidemia en los pacientes sometidos a la intervención.^[191]

En España el estudio multicéntrico CANDIPOP documentó un manejo dispar de la candidemia en los diferentes centros, evidenciando que en solo un 53% de los pacientes que presentaban candidemia recibieron tratamiento antifúngico de inicio adecuado al momento del diagnóstico y que las medidas de control del foco y para identificar la candidemia complicada se llevaron al cabo sólo en 46-67% de los pacientes.^[77]

Un estudio posterior de Cardozo et al, valoró la aplicación de un paquete de medidas para la mejora del pronóstico en pacientes con candidemia, comparando los datos del estudio CANDIPOP con los recogidos desde el 2016 hasta el 2018 y demostrando esa intervención mejoró la asistencia al paciente y redujo la mortalidad temprana y a los 30 días, reforzando el concepto de que la homogenización del tratamiento y la aplicación de intervenciones regladas es una clave fundamental para el control de la infección y la mejora del pronóstico en estos pacientes.^[56]

3.7 Peritonitis candidiásica

3.7.1 Definición y factores de riesgo

La peritonitis candidiásica se define como el aislamiento de *Candida* spp. en una muestra peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea directa en pacientes con clínica compatible con peritonitis secundaria o terciaria y factores de riesgo relacionados.

La probabilidad de desarrollar una PC varía mucho en relación a el origen de la peritonitis y a los factores de riesgo predisponentes.

Algunos autores han descrito *Candida* spp. entre los patógenos más frecuentemente aislados en peritonitis secundaria o terciaria ^{[192][193]} y su presencia se ha relacionado con aumento de la mortalidad en varios estudios.^{[194][195]}

La cirugía abdominal o la presencia de catéteres de drenaje abdominal presentan, de por sí, un factor de riesgo establecido para el desarrollo de PC, debido a la rotura de la barrera gastrointestinal.^{[196][9]}

La adquisición nosocomial de la peritonitis es también un factor de riesgo que aumenta la posibilidad de presentar una PC. De la misma forma el presentar una peritonitis terciaria, varias intervenciones quirúrgicas previas y uso de antibióticos a amplio espectro en las semana previa son factores de riesgo claramente establecidos para sufrir una PC.^{[197][192]}

En un estudio noruego multicéntrico se recogieron muestras peritoneales intraoperatorias de pacientes con peritonitis y se evidenció que el porcentaje de aislamiento de *Candida* spp. en pacientes con apendicitis perforada fue tan sólo del 3,5%, mientras que en los casos con perforación gastroduodenal espontánea en pacientes no hospitalizados previamente fue del 32% y alcanzó el 45% en caso de peritonitis nosocomial. El aislamiento de *Candida* spp. en el líquido peritoneal se asoció con un peor curso postquirúrgico y con mayor mortalidad.^[198]

La posibilidad de desarrollar una PC además depende del origen de la peritonitis, siendo la perforación del tracto gastrointestinal superior un factor de mayor riesgo respecto a las perforaciones del tracto gastrointestinal bajo.

Lee et al. examinaron los casos de peritonitis asociados a perforación de úlcera péptica confirmando el aislamiento de *Candida* spp. en un tercio de los

cultivos.^[199] Otro estudio holandés también describió mayor presencia de *Candida* spp. en caso de afectación del tracto gastroduodenal (41%) frente al tracto colorrectal (11,8%).^[200]

La presencia de pancreatitis necrotizante también se asocia a un elevado riesgo de PC, sobre todo en paciente con cirugía reciente y tratamiento antibiótico previo.^{[201][202]}

En el paciente quirúrgico la intensidad de la colonización por *Candida* spp. se relaciona con un mayor riesgo de aparición de infección candidiásica como descrito por Pittet et al. hace años. Un índice de colonización > 0,5 se ha relacionado con la aparición de infecciones con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 66%.^[203] La intensidad de colonización por *Candida* spp. de estos pacientes está intrínsecamente relacionada al uso de antibióticos a amplio espectro, como explicado anteriormente.^[204]

Entre las especies más frecuentemente aisladas en la peritonitis candidiásica se encuentran *C.albicans* y *C.glabrata*.^[198]

Un estudio observacional prospectivo holandés de 5 años de duración, llevado al cabo por Ruiters J et al. en pacientes con peritonitis secundaria o terciaria, describió 221 aislamientos de *Candida* spp. *C.albicans* representó la especie más frecuentemente aislada (59% de los casos), seguida por *C.glabrata*. La presencia de *Candida* spp. varió mucho, dependiendo de la región anatómica afectada del tracto gastrointestinal, siendo más frecuente en caso de afectación del tracto gastroduodenal (41%) frente al tracto colorrectal (11,8%).^[200]

En este estudio los aislamientos peritoneales fueron frecuentemente polimicrobianos, siendo los BGN los patógenos mayoritariamente aislados.^{[200][205]}

3.7.2 Métodos diagnósticos en candidiasis peritoneal y sus limitaciones

El diagnóstico de la PC en ausencia de candidemia es muy complicado y los hemocultivos son frecuentemente negativos en esta entidad.^[16]

La presentación clínica es frecuentemente similar a las de las infecciones intrabdominales, aunque la fiebre persistente en pacientes con tratamiento antibiótico a amplio espectro y con determinados factores de riesgo debe hacer sospechar un PC.

El patrón de oro para el diagnóstico de la PC es el aislamiento de *Candida* spp. en muestras peritoneales intraoperatorias o por punciones percutáneas directas o confirmación histopatológica en el tejido abdominal.

En la candidiasis abdominal, las muestras obtenidas de un drenaje recién colocado (dentro de las primeras 24 horas tras su colocación) también pueden presentar validez clínica. La mayor limitación en el diagnóstico de esta entidad se debe a la dificultad de la obtención de estos tipos de cultivos y a la escasa concentración de *Candida* spp. viable en las muestras obtenidas.

Distintos estudios han investigado las pruebas no basadas en cultivos para el diagnóstico de PC.

León et al. investigaron el papel de mediciones repetidas de BDG y CAGTA en pacientes con infecciones abdominales graves demostrando un valor predictivo positivo (VPP) del 59% con BDG > de 259 pg/ml asociado a CAGTA positivo y un valor predictivo negativo (VPN) del 94% con valores de BDG < 259 pg/ml y CAGTA negativo. Se investigó también la rentabilidad del antígeno del manano y de los anticuerpos anti-manano encontrándose baja sensibilidad (respectivamente del 40% y del 25%).^[101]

Fortún et al. publicaron recientemente unos resultados muy favorables con la utilización de PCR en tiempo real (MRT-PCR) en el diagnóstico de candidiasis invasiva, incluida la candidiasis peritoneal. En este estudio MRT-PCR en sangre confirmó una sensibilidad de 96,3% en el diagnóstico de candidiasis invasiva frente al 77,7% de los hemocultivos, pero fue especialmente eficaz en los casos de infección profunda (abdominal o urológica) con una sensibilidad de 90,9% frente al 45,4% de los hemocultivos ($p=0,06$). Una menor carga fúngica plasmática y menos duradera y una posible más constante liberación de ADN de *Candida* spp. en estos pacientes parece explicar estos resultados.^[206] Otra conclusión significativa de este estudio fue la superioridad de MRT-PCR sobre BDG y CAGTA realizados también en sangre, especialmente cuando se analizaron los valores predictivos positivos (92,8%, 62,8% y 37,7%, respectivamente). Los resultados con BDG en este estudio presentaron buena sensibilidad en la serie global (81,5%) pero descendió a 63,6% en el subgrupo de infecciones profundas. La mayor limitación de BDG en este estudio y en otros fue el elevado número de falsos positivos.^[104] La

combinación BDG con CAGTA que algún estudio utilizó para incrementar el valor predictivo de ambos en este estudio no se confirmó.^[109]

3.7.3 Tratamiento

La PC presenta elevada mortalidad. Un retraso en el comienzo del tratamiento, debido a las limitaciones diagnósticas, empeora el pronóstico.

El control quirúrgico del foco infeccioso representa el tratamiento principal de esta infección.

El tratamiento antifúngico dirigido debería empezarse inmediatamente tras el diagnóstico de peritonitis candidiasica. El tratamiento antifúngico es fluconazol en aquellos pacientes que no haya tenido tratamiento previo con azoles, que se encuentren estables clínicamente en el momento del diagnóstico y que no presenten alto riesgo de infección por cepas resistentes a fluconazol. ^{[143][142]}

El fluconazol presenta buena penetración a nivel peritoneal, es bien tolerado y presenta buena biodisponibilidad por vía oral.

En aquellos pacientes que presenten riesgo o aislamiento de cepas resistentes a fluconazol está indicado tratamiento con una equinocandina.^[142]

A diferencia de las candidemias, la resistencia a las equinocandinas en pacientes con PC está descrita en diferentes estudios. El volumen de distribución de las equinocandinas en el líquido peritoneal no está bien conocido y es posible que se alcancen niveles subóptimos de concentración del fármaco y que eso contribuya al desarrollo de resistencia. Un estudio reciente ha documentado hasta un 24% (6 de 25) mutaciones FKS en pacientes con PC, muy frecuentemente asociadas a bacterias multirresistentes.^[207] Estas mutaciones tienen lugar por mutaciones puntuales en zonas específicas de los genes FKS que codifican la diana enzimática beta-1-3-Glucano sintetasa. Algunos estudios ya han confirmado que la utilización de equinocandinas es el principal riesgo para el desarrollo de estas mutaciones.^[208] El fenómeno está más descrito en *C.glabrata* debido a su carácter haploide y un estudio ha confirmado la relación entre estas mutaciones y el fracaso de tratamiento con equinocandinas en infecciones graves por *C.glabrata*.^[208]

La duración del tratamiento es de mínimo 2 semanas tras la confirmación de aclaramiento de la *Candida* spp del líquido peritoneal, pero se puede prolongar hasta 4 semanas en los casos de escasa respuesta clínica.

Debido al retraso diagnóstico de esta entidad y a su elevada mortalidad, en pacientes con determinados factores de riesgo, varios estudios han determinado que la profilaxis con fluconazol reduce el riesgo de desarrollo de peritonitis candidiásica, pero la evidencia es muy limitada.^[143]

Eggimann et al. demostraron el beneficio del tratamiento profiláctico en aquellos pacientes ingresados en UCI con cirugía abdominal reciente, perforación recurrente del tracto gastrointestinal y dehiscencias anastomóticas ^[146]

Otro ensayo de profilaxis con fluconazol también demostró menor tasa de candidiasis invasiva en pacientes postquirúrgicos ingresados en UCI durante más de 3 días con necesidad de ventilación mecánica por más de 48 horas y antibioticoterapia previa.^[147]

Metaanálisis de estos y otros estudios también confirmaron que la profilaxis con fluconazol en pacientes postquirúrgicos es superior a placebo en prevenir el desarrollo de candidiasis invasiva.^{[148][154][150]}

A pesar de ello, en ninguno de estos estudios el uso de fluconazol como profilaxis demostró disminuir la mortalidad y no se evaluó la emergencia de cepas resistentes a fluconazol durante la profilaxis.^{[164][209]}

La presentación clínica de la peritonitis (presencia de shock séptico o insuficiencia respiratoria) y la edad de los pacientes también son factores de riesgo para la valoración de inicio de profilaxis antifúngica en estos tipos de pacientes.^[210]

En caso de ausencia de comprobación microbiológica de aislados de *Candida* spp. se indica suspender el tratamiento profiláctico a los 7-10 días.

3.7.4 Mortalidad y factores de riesgo asociados

La mortalidad en PC es elevada, sobre todo en aquellos pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos y con presentación clínica grave.

Un estudio retrospectivo, llevado al cabo por Dupont et al., en un único centro en pacientes ingresados en UCI con peritonitis secundaria o terciaria, estimó la

mortalidad de la CP en 52% e identificó, como factores de riesgo asociados, un APACHE II elevado, la presencia de insuficiencia respiratoria, la peritonitis del tracto gastrointestinal superior y un cultivo positivo por *Candida* spp. de líquido peritoneal.^[211]

Un estudio multicéntrico francés que comparó presencia de *Candida* spp. en líquido peritoneal de pacientes con peritonitis nosocomial y comunitaria confirmó un 38% de mortalidad en PC, aunque el aumento de la mortalidad solo se confirmó en paciente con aislamiento de *Candida* spp. con peritonitis nosocomial (48% frente a 28%). De forma similar Sandven et al. reportaron una mayor mortalidad en pacientes con peritonitis y aislamiento de *Candida* spp. La peritonitis secundaria y la afectación del tracto gastrointestinal superior también se asoció a mayor mortalidad en este estudio.^[198]

4 JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE INVESTIGACIÓN Y LIMITACIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS PREVIOS

La candidemia representa la forma más común de candidiasis invasiva en los pacientes hospitalizados y *Candida* spp. es la cuarta causa de hemocultivos positivos en Estados Unidos y en Europa.^{[212][2]}

En España la incidencia de candidemia se ha estimado en 8,1 episodios por 100.000 habitantes, 0,78 por 1000 ingresos.^[40]

El control de esta infección sigue siendo un reto para los clínicos, dado que su incidencia sigue en aumento y se asocia a una elevada mortalidad, produce una estancia hospitalaria prolongada y un notable incremento de los costes sanitarios.^[170]

En las últimas décadas la incidencia de la candidemia se ha incrementado de forma significativa, como se ha documentado en diferentes estudios nacionales e internacionales. ^{[31][40]}

De manera similar, en el Hospital Ramón y Cajal, Fortún et al. describieron un incremento de las tasas de candidemia que crecieron de 0,57 a 1,52 episodios cada 1000 ingresos del año 2000 al año 2009.^[43]

El aumento de la incidencia que se ha descrito en algunas series ^{[29][30][37]}, está estrictamente relacionado con los múltiples avances en el campo sanitario y con el aumento del número de pacientes que presenta los factores de riesgo para desarrollar una candidemia como las nuevas técnicas invasivas, el mayor uso de catéteres venosos centrales, los tratamientos inmunosupresores intensivos, el mayor número de trasplantes y el uso de antibióticos a amplio espectro entre otros.^[30]

De forma paralela al aumento de la incidencia se ha descrito un cambio en los grupos de riesgo, una extensión de la población susceptible a sufrir esta complicación y un cambio en la distribución de las especies responsables de la infección.

Candida albicans, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei* siguen representando las 5 especies aisladas en el 90% de los cultivos, aunque se ha observado en algunas series un descenso en la incidencia de *Candida albicans* a expensa de la *Candida* no albicans con un consecuente incremento de especies resistentes a fluconazol.^[213]

Todo esto ha ocasionado unos cambios epidemiológicos importantes cuyo conocimiento en cada centro y país es fundamental para poder individualizar de forma precoz los pacientes en riesgo y adecuar el tratamiento a la epidemiología local.

El control de la incidencia de la infección, el conocimiento de la distribución de las especies, y el control de la tasa de resistencia a los antifúngicos representan un punto de partida fundamental para poder controlar una infección que todavía puede alcanzar una mortalidad del 40% a pesar de los avances diagnóstico y terapéuticos.^[4]

A nivel nacional en la última década disponemos solamente de un trabajo multicéntrico en candidemia, llevado a cabo por Puig-Asensio et al. de un año de duración (2010-2011) que incluyó una población de más de 9 millones de habitantes y recogió 773 episodios de candidemia.^[40]

En nuestro centro los últimos datos disponible son los recogidos hasta el 2009^[43] y, a pesar de mantener un control exhaustivo por parte del grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la infección fúngica, no disponemos de datos que nos indiquen la evolución de la enfermedad. Por las razones expuestas, el principal objetivo de este trabajo fue describir la evolución de la enfermedad a lo largo de los últimos 18 años.

El tratamiento de la candidemia está bien establecido en las guías clínicas y disponemos de fármacos eficaces y con excelente actividad frente a todas las especies de *Candida*, por lo tanto, hoy en día, la mejoría de los resultados en los pacientes con candidemia no contempla la utilización de nuevos o mejores fármacos sino la aplicación de paquetes de medidas específicas de intervención precoz y homogénea en todos los pacientes (*bundles*) enfocados a mejorar el pronóstico de la infección.

Han sido varios los estudios que han demostrado que la aplicación de un programa de intervención que prevé la aplicación de medidas específicas, como el comienzo precoz del tratamiento antifúngico y el control del foco infeccioso, modifican el pronóstico de la candidemia.^{[142][56][137]}

Nuestro centro ha participado de forma activa desde el año 2016 al año 2018 a la aplicación de medidas establecidas para el control de la infección cuyo objetivo principal ha sido lograr una mejor adherencia a los indicadores de

intervención previamente establecidos, un mejor control de la infección y por último un consecuente mejor pronóstico de la misma.

Después de la candidemia, la candidiasis peritoneal es la segunda infección fúngica invasiva en el entorno nosocomial y presenta una entidad de difícil manejo, dado que no existen criterios establecidos para su diagnóstico, hecho que conduce a una mayor mortalidad y a una posible exposición inadecuada a antifúngicos en estos pacientes. [16]

La utilización de nuevos métodos diagnósticos como el BDG la PCR multiplex permitiría diagnosticar precozmente aquellos pacientes con sospecha de candidiasis peritoneal y permitiría retirar el tratamiento antibiótico empírico antes del resultado de los cultivos.[214]

Nuestro grupo ha estado trabajando en la validación de métodos basados en PCR comparados con métodos de detección de BDG y CAGTA para la detección de infección fúngica invasiva en pacientes ingresados en terapia intensiva.[104]

Con la finalidad de completar este estudio y ampliar la validación de este método en otro grupo de pacientes, se ha llevado al cabo un estudio prospectivo en paciente quirúrgico de alto riesgo de candidiasis peritoneal, con la finalidad de validar la exactitud de la PCR y del BDG como método diagnóstico en sangre de estos pacientes.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Describir la epidemiología de la candidemia a lo largo de 18 años en un hospital de tercer nivel y valorar el efecto de la aplicación de un paquete de medidas sobre el pronóstico el control de la enfermedad

5.2 Objetivos específicos

1. Describir los cambios epidemiológicos de la candidemia a lo largo de 18 años en el Hospital Ramón y Cajal (2000-2018) y analizar los cambios ocurridos en la distribución en las distintas áreas del hospital, en la distribución de las especies, en los patrones de resistencia, en las características clínicas de los enfermos y en los factores de riesgo asociados a mortalidad.
2. Analizar, de forma comparativa en 2 tramos temporales (2000-2009/2010-2018), los cambios ocurridos en la distribución en las distintas áreas del hospital, en la distribución de las especies, en los patrones de resistencia, en las características clínicas de los enfermos y en los factores de riesgo asociados a mortalidad.
3. Analizar el efecto sobre el pronóstico de la candidemia de un programa de intervención que prevé la aplicación de un paquete de medidas basadas en la evidencia en acto desde el año 2016 y analizar las modificaciones en el pronóstico y en el manejo de la infección respecto a un periodo previo a la intervención.
4. Valorar la rentabilidad del BDG y de la PCR como método diagnóstico en candidiasis peritoneal en pacientes sometidos a cirugía reciente.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Objetivos 1, 2 y 3

6.1.1 Ámbito de realización del estudio

El presente estudio fue realizado en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (HRyC) de Madrid, un centro de tercer nivel adscrito a la Universidad de Alcalá de Henares. El centro atiende a una población aproximada de 600,000 habitantes, con una capacidad de 900 camas que se mantuvo estable a lo largo de los años del estudio. La media de ingreso anual en los 18 años del estudio ha sido de 34.646 ingresos/año.

El Hospital Ramón y Cajal dispone de 54 camas de Cuidados Intensivos para pacientes adultos y postquirúrgicos y 8 camas de Cuidados Intensivos para pacientes pediátricos, pero no dispone de una Unidad de neonatología.

El HRyC desarrolla un activo programa de trasplante, que engloba el trasplante de hígado y de riñón, y de progenitores hematopoyéticos en población adulta. En el HRyC se realizan en media al año 45 trasplantes de hígado, 70 trasplantes de riñón y 65 trasplantes de médula ósea.

El hospital dispone de 90 camas que pertenecen al Servicio de cirugía general y digestivo y en los últimos años se han realizado una media de aproximadamente 13000 intervenciones quirúrgicas no ambulantes al año.

Además, el hospital dispone de Servicio de Oncología y Hematología con planta de hospitalización con un total de aproximadamente 50 camas y se atienden alrededor de 6000 nuevas consultas (primeras consultas) al año en el ámbito oncohematológico.

Desde el año 1984 la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HRyC centra parte de su actividad asistencial y de investigación en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas en pacientes hospitalizado a cargo de otras unidades del hospital, haciendo del control de la infección nosocomial, y por lo tanto de la infección fúngica invasiva, un hito fundamental de su trabajo. Esta tarea se desempeña en calidad de interconsultores gracias a una estrecha colaboración con los servicios médicos y quirúrgicos implicados y con el Servicio de Microbiología del hospital.

El Servicio de Enfermedades Infecciosas dispone de una guardia presencial las 24 horas todos los días del año pudiendo garantizar la atención continuada a los pacientes con complicaciones de características infecciosas.

6.1.2 Diseño del estudio y periodo del estudio

Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes ingresados y diagnosticados de candidemia, realizándose seguimiento durante los 90 días posteriores para valorar supervivencia y recurrencia. Los datos se recogieron de forma prospectiva por los miembros del Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología de nuestro centro.

El periodo de estudio abarcó desde el año 2000 hasta el año 2018. De esta cohorte se describieron las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas y los factores de riesgo asociados a mortalidad.

El estudio presentó, además, un periodo intervencionista de dos años de duración desde el año 2016 al año 2018. Durante este tramo de tiempo se aplicó a los pacientes un paquete de intervenciones activas, basadas en la evidencia, con la finalidad de mejorar la calidad de la atención y el pronóstico de la candidemia. El seguimiento de los pacientes fue hasta los 90 días tras el diagnóstico de candidemia para determinar la supervivencia o la recurrencia de la infección.

6.1.3 Selección de participantes y criterios de inclusión y seguimiento

Se reclutaron en el estudio todos los pacientes de forma consecutiva que presentasen, al menos, un episodio de candidemia, definido como al menos un hemocultivo positivo en el periodo previamente indicado. Se incluyó solo un episodio por paciente, el primero, a menos que un episodio posterior se separase del primero de 3 meses sin evidencia de recidiva de infección profunda.

Los pacientes se identificaron a través del Laboratorio de Micología del Servicio de Microbiología del HRyC (datos proporcionados por la Dra. Elia Gómez G. De la Pedrosa).

En la descripción global de la cohorte se incluyeron también los pacientes en edad pediátrica.

En el periodo intervencionista del estudio solo se reclutaron aquellos pacientes que presentasen al menos un hemocultivo positivo por *Candida* spp., excluyéndose de este análisis todos los pacientes que fallecieron dentro de las primeras 48 horas desde el diagnóstico de candidemia y todos los pacientes en los cuales se decidió limitación del esfuerzo terapéutico debido a su situación basal.

6.1.4 Recogida de datos

Mediante un cuaderno de recogida de datos estandarizado y digitalizado, empleando las definiciones de que detallan en el apartado 6.1.5, se recogieron todas las variables del estudio agrupadas en 5 categorías. (Anexo 1)

- *Variables demográficas y factores de riesgo*

Se recogieron las características demográficas, edad y género; servicio del hospital en el cual estaba ingresado el paciente en el momento de los hemocultivos positivos; principales enfermedades crónicas presentes antes del episodio de candidemia (EPOC, diabetes mellitus, diabetes mellitus con afectación orgánica, hepatopatía crónica e índice de Child, nefropatía crónica, paciente portadores de válvula protésica o marcapasos, Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad neurológica, diagnóstico de tumor de órgano sólido, presencia de metástasis, presencia de tumor hematológico, trasplante de órgano sólido y fecha del mismo, trasplante de progenitores hematopoyéticos y fecha del mismo, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad de injerto contra huésped); índice de Charlson como indicador general de comorbilidad.

Se recogió la presencia de factores de riesgo en los dos meses previos al desarrollo del episodio de candidemia (neutropenia y grado de esta, tratamiento con corticoesteroides, cirugía mayor, uso de nutrición parenteral, presencia de catéter venoso y fecha de su inserción, presencia de colonización a nivel respiratorio o rectal por *Candida* spp. y especie de *Candida* implicada en la colonización) además se recogieron datos acerca del uso de antifúngico en las 4 semanas previas a la candidemia (utilizado como profilaxis o tratamiento empírico), la presencia tratamiento antibiótico en las 4 semanas previas a la

candidemia) y el número de ingresos en los dos meses previos al episodio de candidemia.

- *Variables microbiológicas y adquisición de la infección*

Se registró la fecha del hemocultivo positivo por *Candida* spp.; adquisición de la candidemia (nosocomial o comunitaria) número de hemocultivos positivos de los hemocultivos extraídos; fecha del último hemocultivo positivo por *Candida* spp.; candidemia mixta y especie aislada; bacteriemia mixta; especie de *Candida* aislada en los hemocultivos; CMI a fluconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina, anfotericina y flucitosina de todas las cepas aisladas.

- *Variables clínicas durante el episodio de candidemia y foco de la infección*

Se registraron las variables clínicas que coincidían con el día (+24 horas) de la obtención de los primeros hemocultivos positivos para *Candida* spp. Las variables registradas fueron: temperatura corpórea; presencia de insuficiencia respiratoria; presencia de insuficiencia renal; valores analíticos (creatinina, leucocitos en valor absoluto, neutrófilos en valor absoluto); ingreso en una unidad de cuidados intensivos debido a la candidemia; necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva secundario el episodio de candidemia; Candida SCORE. Se recogió el foco de la infección diferenciado en: candidemia primaria, candidemia secundaria a infección de CVC, candidemia de origen abdominal, candidemia de origen urinario, candidemia secundaria a infección de piel y partes blandas, endocarditis infecciosas por *Candida* y candidemia secundaria a infección del sistema nervioso central.

- *Variables de tratamiento y pronóstico*

Se recogió la necesidad de cirugía para el control del foco; tipo de tratamiento empleado (monoterapia o uso de más de un antifúngico); tipo de antifúngico empleado para el tratamiento de la candidemia y duración del tratamiento. Se evaluó la curación o mortalidad temprana a los 7 días; curación o mortalidad a los 30 días; recurrencia a los 90 días desde el episodio de la candidemia

- *Variables del paquete de intervenciones para el control de la infección*

Se registró la adecuación del tratamiento en las primeras 72 horas; tratamiento de inicio con una equinocandina en caso de paciente inestable; retirada del

catéter en las primeras 72 horas; realización de ecocardiografía; realización del fondo de ojo; hemocultivos de control en las primeras 72 horas.

6.1.5 Definiciones empleadas

Episodio de candidemia: aislamiento de *Candida* spp. en al menos 1 de 2 botellas de hemocultivos (botella aerobia, anaerobia o ambas) extraídos por venopunción o por venopunción y por catéter.

Candidemia mixta: aislamiento de dos diferentes especies de *Candida* en hemocultivos

Bacteriemia mixta: aislamiento de bacterias en al menos una de las botellas de hemocultivos positivos por *Candida* spp. El aislamiento de microorganismo integrantes de la flora saprofítica cutánea (estafilococos coagulasa negativos, *Bacillus* spp. etc.) requirió el aislamiento de los mismos en, al menos, dos sets de hemocultivos para tener valor clínico.

Neutropenia: valores de neutrófilos en recuento absoluto < de 500 cel/uL durante el mes previo a la candidemia

Tratamiento con corticoesteroides: más de 10 mg de prednisona o corticosteroide equivalente durante más de 10 días en los dos meses previos a la candidemia

Cirugía mayor: intervención quirúrgica digestiva, cardiovascular, urológica, otorrinolaringológica, neuroquirúrgica, en los últimos dos meses previos al episodio de candidemia.

Catéter vascular: presencia de catéter de larga o corta duración durante los dos meses previos al episodio de candidemia. Catéter central o catéter de inserción central colocado por vía periférica (PICC)

Candidemia nosocomial: positividad de los hemocultivos para *Candida* spp. más de 48 horas tras la hospitalización y sin evidencia de síntomas antes del ingreso hospitalario.^[215]

Candidemia comunitaria: Positividad de los hemocultivos en las primeras 48 horas tras la hospitalización.^[215]

Fiebre: temperatura corpórea > de 37,8°C

Insuficiencia respiratoria: Presión arterial de oxígeno < 60 mmHg

Insuficiencia renal: tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min calculado mediante la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* con 4 variables (MDRD-4)

Shock séptico: definido como presencia de hipotensión mantenida con una presión arterial media de 65 mmHg que no responde a fluidoterapia adecuada y que requiere de fármacos vasopresores y con ácido láctico > 2 mmol/L. [216]

Candidemia primaria: en las cuales el foco no era microbiológicamente documentado

Candidemia de origen del CVC: cultivos diferenciales positivos, con crecimiento de la misma especie de *Candida* en la sangre extraída del catéter con 2 horas de antelación respecto al cultivo obtenido de una venopunción periférica o cultivos de catéter positivo significativo (>15 UFC).

Candidemia abdominal: cultivo positivo por *Candida* spp. de un espacio intrabdominal de una muestra intraoperatoria o una aspiración directa de un absceso o de la cavidad abdominal, cultivo positivo por *Candida* spp. en biopsias de órganos intrabdominales en pacientes que presenten factores de riesgo como como la perforación de una víscera abdominal, la dehiscencia de una sutura intestinal con peritonitis y la pancreatitis aguda grave. Crecimiento de *Candida* spp. en hemocultivo en presencia de peritonitis terciaria o secundaria en los cuales se haya descartado otro origen. [217]

Candidemia de origen urinario: aislamiento de *Candida* spp. en un urocultivo o tejido urinario en presencia de enfermedad urológica (manipulación urinaria, obstrucción, derivación etc.)

Candidemia secundaria a infección de piel y partes blandas: aislamiento de *Candida* en los hemocultivos en presencia de infección de piel y partes blandas profunda sin otro foco identificado de la infección

Endocarditis candidiásica: diagnóstico establecido de endocarditis en presencia de cultivos positivos por *Candida* spp., habiéndose descartado otros orígenes

Candidemia de brecha: cultivo persistentemente positivo por la misma especie de *Candida* tras 72 horas desde el comienzo del tratamiento antifúngico, a pesar de recibir tratamiento antifúngico activo según resultados de antifungigrama y eficaz según el foco sospechado de la candidemia.

Mortalidad relacionada con la candidemia: cultivo positivo al momento de la candidemia con presencia de signos o síntomas relacionados con la candidemia o foco no correctamente drenado al momento de la muerte.

Recidiva o recurrencia: aislamiento de la misma especie de *Candida* con la misma sensibilidad en los tres meses posteriores a la negativización de los cultivos, debido a infección profunda no correctamente diagnosticada o tratada.

- *Variables del paquete de intervención*

Adecuación del tratamiento antifúngico: tratamiento antifúngico activo según antifungigrama y adecuado según foco de la infección (las equinocandinas se consideraron no adecuada en caso de foco urinario de la candidemia), pautado en las primeras 72 horas tras el resultado positivo de los hemocultivos por *Candida* spp.

Tratamiento de inicio con una equinocandina: tratamiento de inicio empírico con una equinocandina en paciente que presentase criterios de shock séptico o que estuviese ingresado en UCI debido al episodio de candidemia, pautado en las primeras 48 horas tras el resultado de los hemocultivos positivos por *Candida* spp.

Retirada del CVC: retirada del CVC, independientemente del foco de la candidemia, en las primeras 72 horas tras recibir el resultado de los hemocultivos positivos por *Candida* spp.

Realización de ecocardiografía: realización de ecografía cardiaca en los pacientes con hemocultivos persistentemente positivos por *Candida* spp. o los que presentasen factores de riesgo para endocarditis infecciosas (portadores de válvula cardíaca protésica, portadores de MCP, intervención reciente endovascular)

Evaluación oftalmológica: realización de una oftalmoscopia a todo paciente en los primeros 7 días tras el resultado de los hemocultivos positivos por *Candida* spp.

Realización de hemocultivos de control: realización de hemocultivos de control en las primeras 48 horas tras comienzo del tratamiento antifúngico y hasta la negativización de estos.

La definición de las variables del paquete de intervención se basó en indicadores de calidad descritos en la literatura que han demostrado efecto sobre el pronóstico de la enfermedad.^[142]

6.1.6 Estudio microbiológico de las cepas y sensibilidad a antifúngicos

Hasta el año 2010 la identificación de las especies se llevó a cabo mediante el sistema de identificación API 32C (bioMérieuxVitek, St.Louis, Missouri, USA).

A partir del año 2010 la identificación de las especies de candida se llevó a cabo mediante MALDI-TOF (Maldi Biotyper, Bruker Daltonics, Alemania). El estudio de sensibilidad de las cepas estuvo disponible sólo desde el año 2005 para todas las especies, antes del 2005 sólo estuvo disponible para *C.albicans*. Las cepas se conservaron a $- 80^{\circ}\text{C}$ y la sensibilidad a los antifúngicos (anidulafungina, micafungina, caspofungina, 5-fluorocitosina, itraconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol y anfotericina B) se determinó por microdilución mediante el sistema Sensititre YeastOne (TREK Diagnostic Systems) siguiendo el procedimiento CLSI M27-A23.

Siguiendo los criterios del Instituto de estándares para el laboratorio clínico (CLSI), se consideraron resistentes a fluconazol las cepas de *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* y *C.guilliermondi* que presentasen una CMI >4 mg/mL. *C.glabrata* se consideró resistente a fluconazol por valores de CMI > 32 mg/mL.

Las equinocandinas se consideraron resistentes en los aislados de *C.albicans*, *C.tropicalis* y *C.guilliermondi* con valores de CMI $>$ de 0,5 mg/mL y en los aislados de *C.parapsilosis* con CMI $>$ de 4 mg/mL.

En los aislados de *C.glabrata* anidulafungina y caspofungina se consideraron resistentes con valores de CMI $>$ de 0,5 mg/mL y micafungina se consideró resistente con valores de CMI $> 0,12$ mg/mL.

6.1.7 Aspectos éticos

Debido a la naturaleza retrospectiva de la recogida de datos empleada para la descripción epidemiológica, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes en esta primera parte del estudio.

A todos los pacientes en el periodo de intervención se le ofreció y se le entregó una Hoja de Información al Paciente y un Consentimiento Informado (Anexo 2) que debió ser firmado por el paciente o su representante legal antes de ser incluidos en el estudio.

Toda la información fue tratada de modo estrictamente confidencial con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

El protocolo original del estudio a partir del cual se ha diseñado la investigación del periodo de intervención se englobaba en un proyecto multicéntrico del Hospital Clinic i Provincial de Barcelona que incluyó 11 hospitales nacionales y recibió financiación por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI15/00744).

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

6.1.8 Análisis estadístico

- *Estadística descriptiva*

La incidencia acumulada se expresó como episodios anuales de candidemia por 1000 ingresos hospitalarios.

La relación entre el número de ingreso por año y el número de candidemia se relacionaron con el coeficiente de correlación de Spearman, dado que las variables no seguían una distribución normal.

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencia absoluta (n) y porcentajes (%). Las variables cuantitativas se describieron mediante sus medidas de tendencia central (media o mediana) y sus de la correspondiente medida de dispersión (desviación estándar, DE o rango intercuartílico, RIQ). La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas fue evaluada mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba del χ^2 .

Las variables cuantitativas continuas fueron comparadas mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, dado que su distribución no se ajustaba a la normalidad.

- *Modelos predictivos*

Las asociaciones mediante variables fueron expresadas mediante sus razones de ventajas (*odds ratio*, OR) con los correspondientes IC del 95%.

Se fijó el valor de $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

Se construyeron modelos bivariantes para comparar las características de los pacientes en los diferentes periodos del estudio (en los primeros y en la

segunda década, en el periodo pre y post intervención) y en la cohorte global dependiendo del Servicio de ingreso y según la especie de *Candida*. Posteriormente se escogieron variables que presentaban valores de $p < 0,05$ y se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante predictivo. El rendimiento predictivo de los modelos se evaluó con el área bajo la curva de características operativas del receptor (curva ROC).

Para este análisis se empleó el programa SPSS® v 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EEUU).

6.2 Objetivo 4

6.2.1 Ámbito de realización del estudio

Ver 6.1.1

6.2.2 Diseño del estudio y periodo del estudio

Se realizó un estudio prospectivo en una cohorte de pacientes con diagnóstico de peritonitis postquirúrgica, de adquisición nosocomial, que hubiesen recibido tratamiento antibiótico al menos durante las 72 horas previas a la inclusión y que dispusiesen de una muestra peritoneal obtenida bien por intervención quirúrgica directa o tras la colocación de un drenaje peritoneal en las 24 horas previas a la inclusión del sujeto en el estudio.

Dentro de la misma cohorte de pacientes se evaluó la rentabilidad del β -D-glucano y de un PCR multiplex cuantitativa en tiempo real (MRT-PCR) en suero para el diagnóstico de peritonitis candidiasica comparando pacientes con cultivos peritoneales positivos por *Candida* spp. y diagnóstico establecido de candidiasis peritoneal frente a pacientes con cultivos negativos para *Candida* spp.

El periodo de estudio abarcó desde enero de 2016 hasta diciembre de 2018.

El seguimiento de los pacientes fue hasta los 60 días tras la inclusión para valorar pronóstico.

6.2.3 Selección de participantes y criterios de inclusión y seguimiento

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años que aceptasen firmar el consentimiento informado.

Todos los pacientes habían sido sometidos en el mes anterior a la inclusión a una intervención quirúrgica abdominal. En el momento de la inclusión presentaban criterios clínicos y diagnósticos de peritonitis postquirúrgica y deberían haber recibido tratamiento antibiótico dirigido para infección intrabdominal durante la menos las 72 horas previas a la inclusión.

Todos los pacientes disponían de una muestra peritoneal para cultivo microbiológico obtenidas o por drenaje peritoneal directo en las 24 horas previas a la inclusión o por cirugía. Se realizó una MRT-PCR de la muestra peritoneal en todos los pacientes en el día de la inclusión.

Se obtuvieron además muestras de hemocultivos, MRT-PCR y BDG en el día de la inclusión antes de empezar tratamiento antifúngico empírico. Los pacientes que fueron sometidos a nueva intervención para el control del foco necesitaron transfusiones de hemoderivados. Con el fin de valorar la mejor rentabilidad de las pruebas diagnósticas del estudio, en estos pacientes se repitió la MRT-PCR y el BDG en una muestra de plasma previa a la transfusión de los hemoderivados (plasma pretransfusional).

La determinación en suero de la MRT-PCR se repitió en el día + 4 en todos los pacientes tras la inclusión en el estudio.

Se obtuvieron además muestras de vigilancia respiratorias, rectales, de orina y de drenajes en el día 0, +7 y + 28 para determinar la colonización por *Candida* spp.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no otorgaron su consentimiento informado, que habían recibido tratamiento antifúngico empírico o en profilaxis en los 14 días previos a la inclusión y aquellos en los cuales se decidió limitación del esfuerzo terapéutico debido a su situación basal.

Los pacientes se identificaron gracias a la colaboración del Servicio de Cirugía general y Digestiva, al Servicio de UCI postquirúrgica y al Servicio de Microbiología del HRyC.

6.2.4 Recogida de datos

Mediante un cuaderno de recogida de datos estandarizado y digitalizado, empleando las definiciones de que detallan en el apartado 6.2.5, se recogieron todas las variables del estudio (Anexo 3)

- *Variables demográficas y factores de riesgo*

Se recogieron las características demográficas, edad y género; peso corpóreo; servicio del hospital en el cual estaba ingresado el paciente en el momento de la inclusión; diagnóstico actual; principales enfermedades crónicas presentes antes del episodio de candidemia (enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, nefropatía crónica, cardiopatía crónica, Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, diagnóstico de tumor de órgano sólido, presencia de tumor hematológico, trasplante de órgano sólido, trasplante de progenitores hematopoyéticos).

Se recogió la presencia de factores de riesgo en el ingreso actual; presencia de patología abdominal (dehiscencia de sutura intestinal, pancreatitis aguda, patología biliar, patología urológica, patología ginecológica, absceso abdominal) tipo de cirugía previa y fecha; tratamiento con corticosteroides y duración; uso de nutrición parenteral; presencia de catéter venoso y fecha de su inserción; presencia de drenajes abdominales u otro drenaje y fecha de inserción.

- *Variables clínicas en el día de la inclusión (día 0)*

Se registraron las variables clínicas que coincidían con el día de la inclusión en el estudio. Las variables registradas fueron: temperatura corpórea; presencia de sepsis o shock séptico; índice de APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*), índice de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment score*); presencia de insuficiencia respiratoria; necesidad de ventilación mecánica y duración; presencia de insuficiencia renal; necesidad de técnica renal sustitutiva y duración; presencia de otra infección nosocomial concomitante y su origen; valores analíticos (creatinina, leucocitos en valor absoluto, neutrófilos en valor absoluto, proteína C reactiva, procalcitonina, hemoglobina, perfil hepático y de colestasis, glucemia, iones); Candida SCORE.

- *Variables microbiológicas*

Variabes de las muestras solicitadas para el estudio: cultivos de sangre, MRT-PCR y BDG en suero en el día de la inclusión y en el día + 4; MRT-PCR y BDG en plasma pretrasfusional de los pacientes reintervenidos; cultivo de líquido peritoneal y MRT-PCR en el día de la inclusión, cultivos de vigilancias para

hongos de muestras respiratorias, rectales, urinarias, y de drenajes en el día de la inclusión, día + 4, día + 7 y día + 28.

VARIABLES DE OTRAS MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS DURANTE EL INGRESO Y ANTERIORES AL DÍA DE LA INCLUSIÓN: cultivos de vigilancia positivo para *Candida* spp. y origen; índice de colonización de Pittet; presencia de bacteriemia o candidemia; otros aislamientos clínicamente significativos y origen

- *Variables de tratamiento y pronóstico*

Tratamiento antibiótico previos a el día de la inclusión y su duración; presencia de infección fúngica tras la inclusión (cultivos positivos); tratamiento antifúngico recibido tras la inclusión y su duración; tratamiento antibiótico recibido tras la inclusión y su duración; mortalidad por cualquier causa a los 60 días.

6.2.5 Definiciones empleadas

Episodio de candidemia: aislamiento de *Candida* spp. en al menos 1 de 2 botellas de hemocultivos (botella aerobia, anaerobia o ambas) extraídos por venopunción o por venopunción y por catéter.

Peritonitis secundaria: infección directa del peritoneo por disrupción del tubo digestivo

Peritonitis terciaria: persistencia de peritonitis de tratamiento médico adecuado de una peritonitis secundaria

Colonización por *Candida* spp.: aislamiento en de *Candida* spp. en los cultivos de vigilancia (nasal, faríngeo, rectal)

Candida Score: sistema de evaluación empelado en paciente critico que establece la posibilidad de infección invasiva por *Candida* spp. y guía la indicación de tratamiento antifúngico empírico. [8]

Índice de Pittet en candidiasis: índice de colonización, número de cultivos de vigilancia positivos sobre el número de cultivos de vigilancia realizados.

Índice de APACHE II: “*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*” es un sistema de clasificación de gravedad de las enfermedades calculado basándose en su presentación clínica y parámetros analíticos. [218]

Tratamiento con corticoesteroides: más de 10 mg de prednisona o corticosteroide equivalente durante más de 10 días en los dos meses previos a la candidemia

Catéter vascular: presencia de catéter de larga o corta duración durante los dos meses previos al episodio de candidemia. Catéter central o catéter de inserción central colocado por vía periférica.

Shock séptico: definido como presencia de hipotensión mantenida con una presión arterial media de 65 mmHg que no responde a fluidoterapia adecuada y que requiere de fármacos vasopresores y con ácido láctico > 2 mmol/L. [216]

Peritonitis candidiásica: cultivo positivo por *Candida* spp. de un espacio intrabdominal de una muestra intraoperatoria o una aspiración directa de un absceso o de la cavidad abdominal, cultivo positivo por *Candida* spp. en biopsias de órganos intrabdominales en pacientes que presenten factores de riesgo como como la perforación de una víscera abdominal, la dehiscencia de una sutura intestinal con peritonitis y la pancreatitis aguda grave. Crecimiento de *Candida* spp. en hemocultivo en presencia de peritonitis terciaria o secundaria en los cuales se haya descartado otro origen. [217]

6.2.6 Métodos microbiológicos.

La PCR multiplex en tiempo real utilizada en este estudio se realizó en el Servicio de Micología del Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid (Dra. M.^a José Buitrago). Esta PCR detectó las 6 especies de *Candida* más prevalentes y causantes de candidiasis invasiva: *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei* y *C.guilliermondi*, mediante el uso de sondas Molecular Beacon marcadas con diferentes fluoróforos (FAM, HEX, ROX, CYAN 500 y CY5). La prueba incluyó 2 reacciones de PCR multiplex: la primera *Multiplex PCR Real Time 1*, que detectó *C.albicans* (ROX), *C.parapsilosis* (HEX) y *C.tropicalis* (FAM) y su control interno (CY5); para esta reacción se utilizó el kit *Lighcycler Probes Master (Roche Diagnostic, Madrid, España)*. La segunda PCR fue *Multiplex Real Time PCR 2*, que detectó *C.glabrata* (FAM), *C.krusei* (HEX) y *C.guilliermondi* (CYAN 500) y su control interno (CY5); para esta reacción se utilizó el kit *2xSensimix Probe (Quantace, Ecogen, Madrid, España)*. Los *primers* y las sondas iban dirigidas a las regiones ITS1 e ITS2 del RNA ribosomal utilizando el software *Beacon Designer 5.0* (Premier Biosoft, Palo Alto, CA, USA).

Para evitar reacción cruzada con otros microorganismos, los *primers* y las sondas fueron comparados con la base de datos de secuencias del Gen-Bank (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) y con la base de datos del Laboratorio de Referencia en Micología del Centro Nacional de Microbiología. Las muestras para realización de la MRT-PCR contenían 2 µL de ADN de suero y plasma que se extrajo mediante QiAmp DNA Mini KIT (Qiagen, IZASA, Madrid, España).

Cada experimento se realizó por duplicado. Ambas técnicas fueron estandarizadas in vitro y validadas en estudios previos. ^[104]

La MRT-PCR se realizó en muestras peritoneales además que en muestras de suero.

La medición del BDG en suero se realizó mediante el ensayo Fungitell® en el departamento de Microbiología del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se consideraron positivos los resultados ≥ 80 pg/ml.

6.2.7 Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

A todos los pacientes en el periodo de intervención se le ofreció y se le entregó una Hoja de Información al Paciente y un Consentimiento Informado (Anexo 4) que debió ser firmado por el paciente o su representante legal antes de ser incluidos en el estudio. Toda la información fue tratada de modo estrictamente confidencial con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

El protocolo original del estudio a partir del cual se ha diseñado la investigación recibió financiación por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI15/1536).

6.2.8 Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencia absoluta (n) y porcentajes (%). Las variables cuantitativas se describieron mediante sus medidas de tendencia central (media o mediana) y sus de la correspondiente medida de dispersión (desviación estándar, DE o rango intercuartílico, RIQ). La

normalidad de la distribución de las variables cuantitativas fue evaluada mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Las variables categóricas fueron compradas mediante la prueba del χ^2 y las variables cuantitativas continuas mediante la prueba de Wilcoxon.

La sensibilidad, la especificidad los VVP y los VPN de la MRT-PCR del BDG y de los cultivos se compararon utilizando la prueba de McNemar.

Aunque el valor de 80 pg/ml se consideró positivo a priori, se utilizó el análisis de curvas características operativas (ROC) para establecer el valor óptimo del BDG para el diagnóstico de candidiasis peritoneal.

Para este análisis se empleó el programa SPSS® v 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EEUU).

7 RESULTADOS

7.1 Objetivo 1. Descripción epidemiológica de la candidemia a lo largo de 18 años

7.1.1 Evolución y distribución de los casos de candidemia a lo largo de los años

Durante los 18 años del estudio (2000-2018) se identificaron un total de 745 casos de candidemia en 743 pacientes.

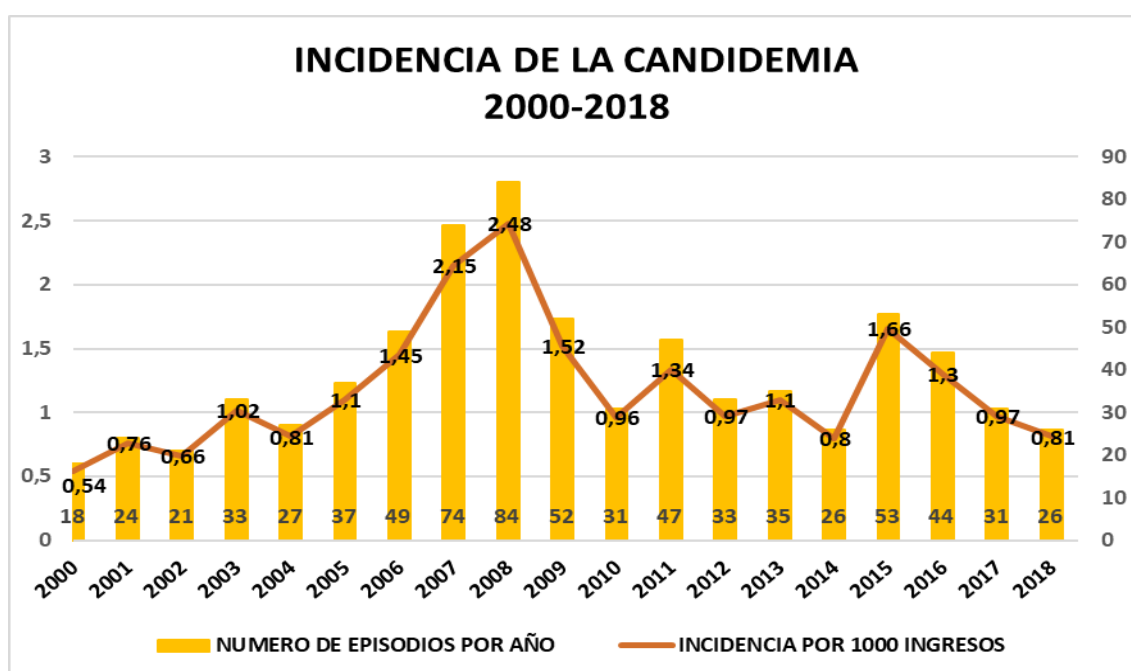
La media de episodios por año fue de 39 (DE 17,4), con un rango de 18-84 y con un pico máximo de 84 episodios en el año 2008.

La incidencia acumulada media anual desde el año 2000 al año 2018 fue de 1,18 (rango 0,54-2,48) candidemias por 1000 ingresos. La incidencia acumulada de candidemia creció desde 0,54 casos por 1000 ingresos en el año 2000 a 0,81 casos por 1000 ingresos en el año 2018 con un pico máximo de incidencia acumulada de 2,48 casos cada 1000 ingresos en el año 2008.

Durante los 18 años del estudio se realizaron un total de 623.622 ingresos en el Hospital Ramón y Cajal con una media de 34.646 ingresos/año, observándose una correlación positiva media ($r = 0,4$) entre el número total de ingresados y el número de casos de candidemia.

El número de episodio por año y la incidencia acumulada cada año por 1000 ingresos durante el periodo de estudio se observa en la figura 3.

Figura 3. Casos de candidemia distribuidos por año. Ajustado al número real de ingresos-año



7.1.2 Características demográficas y distribución en los servicios del hospital

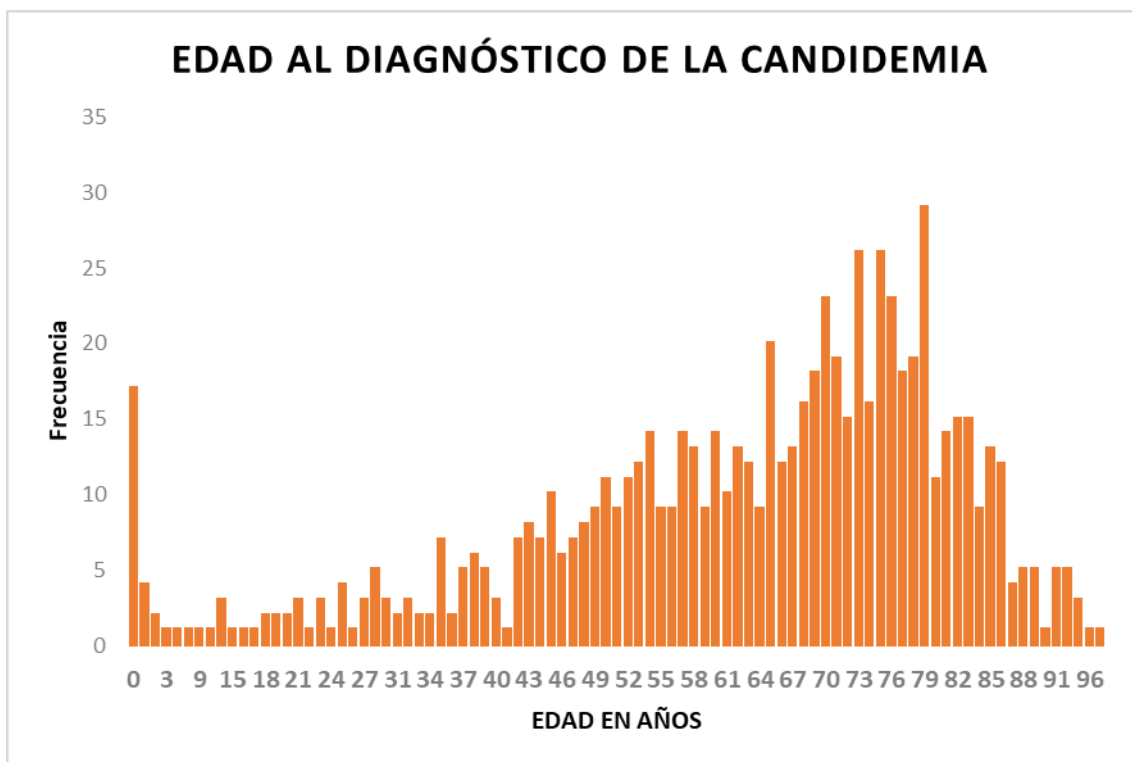
7.1.2.1 Distribución por edad

La edad media de los pacientes al diagnóstico de candidemia fue de 62 años (DE 21). La mediana fue 67 años siendo el rango intercuartílico 52-76.

Se observaron 37 episodios en pacientes menores de 18 años, de ellos 18 ocurrieron en pacientes con menos de un año de vida.

En la figura 4 se muestra la frecuencia de los diagnósticos de candidemia según la edad de los pacientes. Se observan dos picos de mayor incidencia, uno en los pacientes menores de 1 año de edad y el otro en los mayores de 60 años.

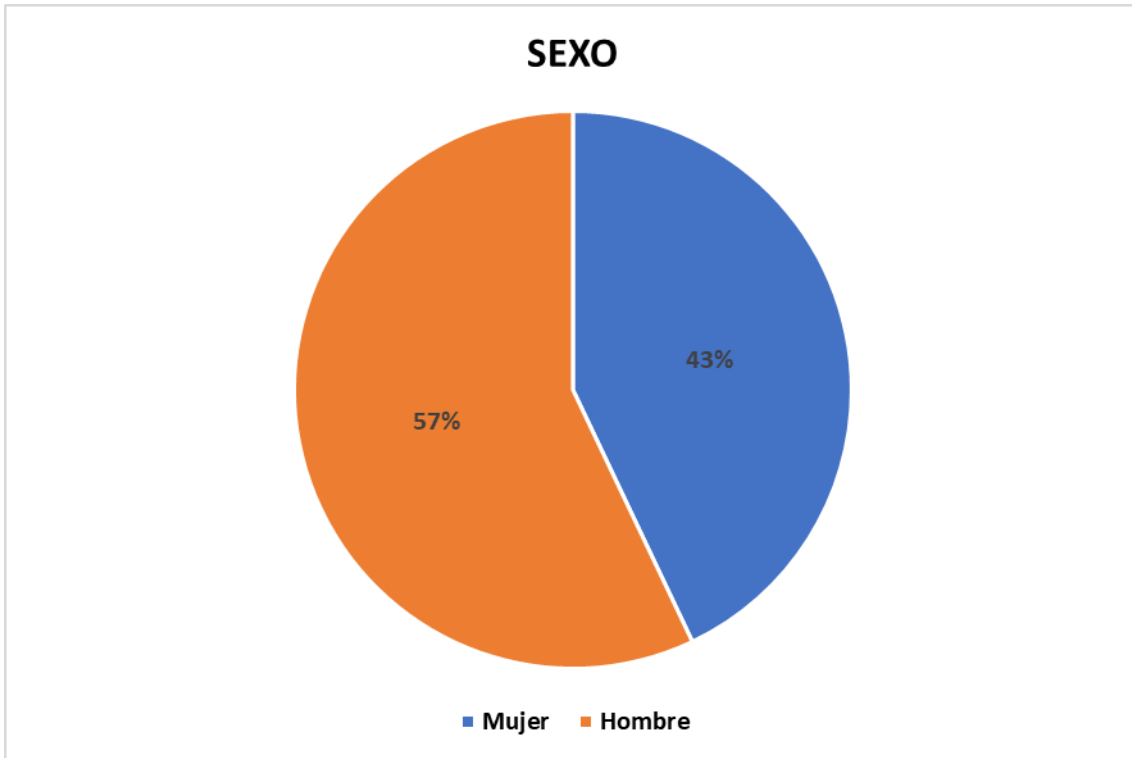
Figura 4 Frecuencia de los diagnósticos de candidemia por edad



7.1.2.2 Distribución por sexo

El 57% de los casos fueron varones; este predominio se mantuvo durante todos los años del estudio. (Figura 5)

Figura 5. Distribución por sexo



7.1.2.3 Distribución según área de hospitalización

El 29% de los pacientes con diagnóstico de candidemia estuvieron ingresados en un servicio quirúrgico (n=214), el 27% en un servicio médico (n=203), el 25% en las Unidades de Cuidados Intensivos (n=188), el 14% en los Servicios de Oncología o Hematología (n=103) y el 5% en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico (UCIP) o a cargo de la planta de Pediatría (n=37).

Las figuras 6 y 7 recogen la distribución de casos según el área de hospitalización y por servicio de hospitalización en el momento del diagnóstico de la candidemia.

El servicio con mayor número de episodios de candidemias fue la UCI postquirúrgica (n=162) seguida por el Servicio de Cirugía General y Digestivo (n=129).

En el área médica, el servicio que más candidemias presentó fue el de Medicina Interna (n=81). El Servicio de Oncología Médica y el Servicio de

Hematología fueron el cuarto y el quinto servicio con más diagnósticos de candidemia (n=52 y n=44).

Dentro del área pediátrica hubo 20 candidemias en la UCIP y 17 en la planta de Pediatría.

Figura 6. Distribución de casos según área de hospitalización (2000-2018)

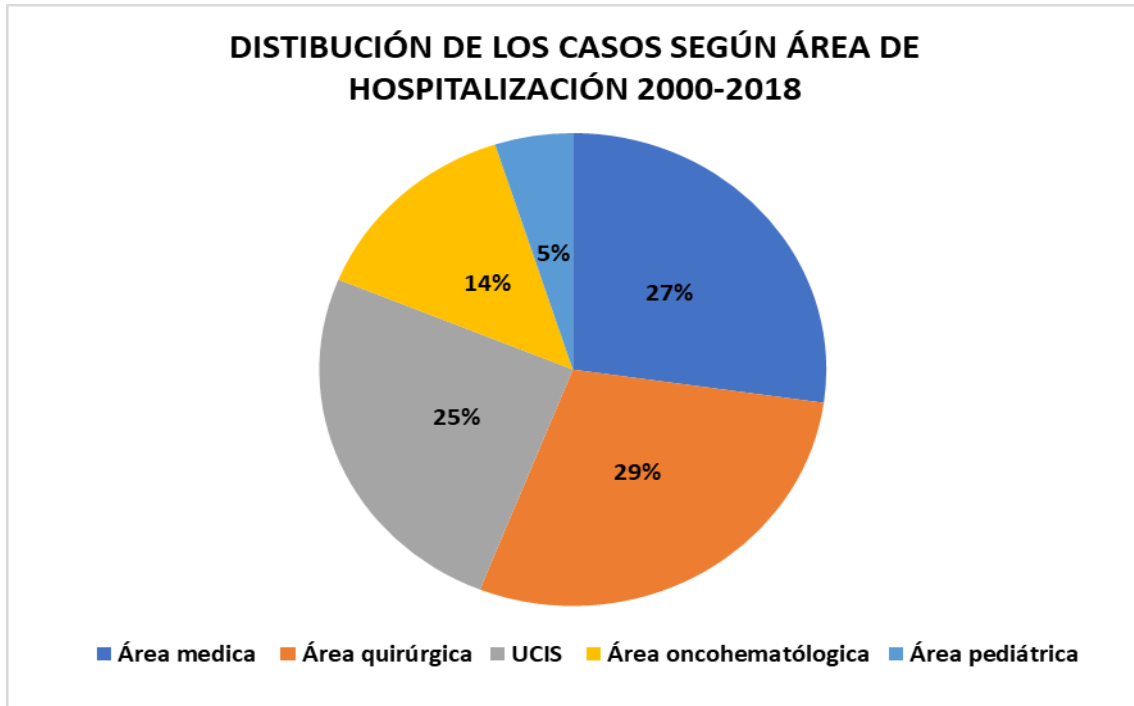
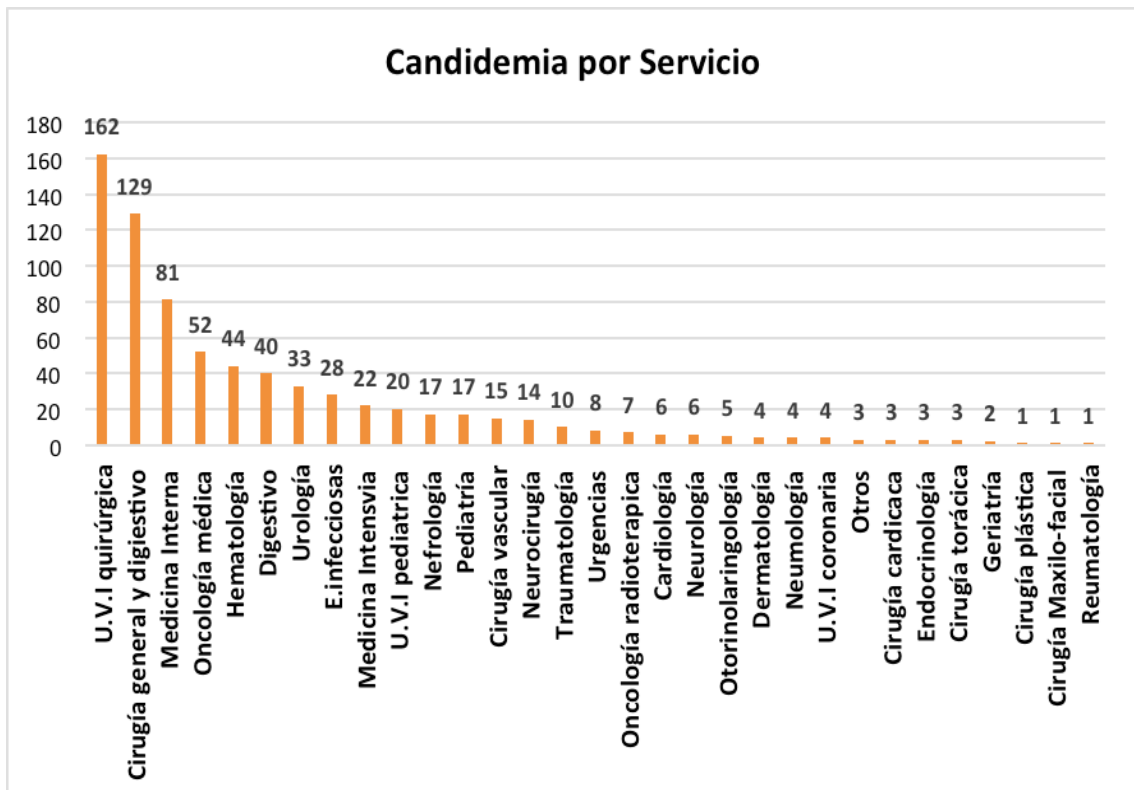
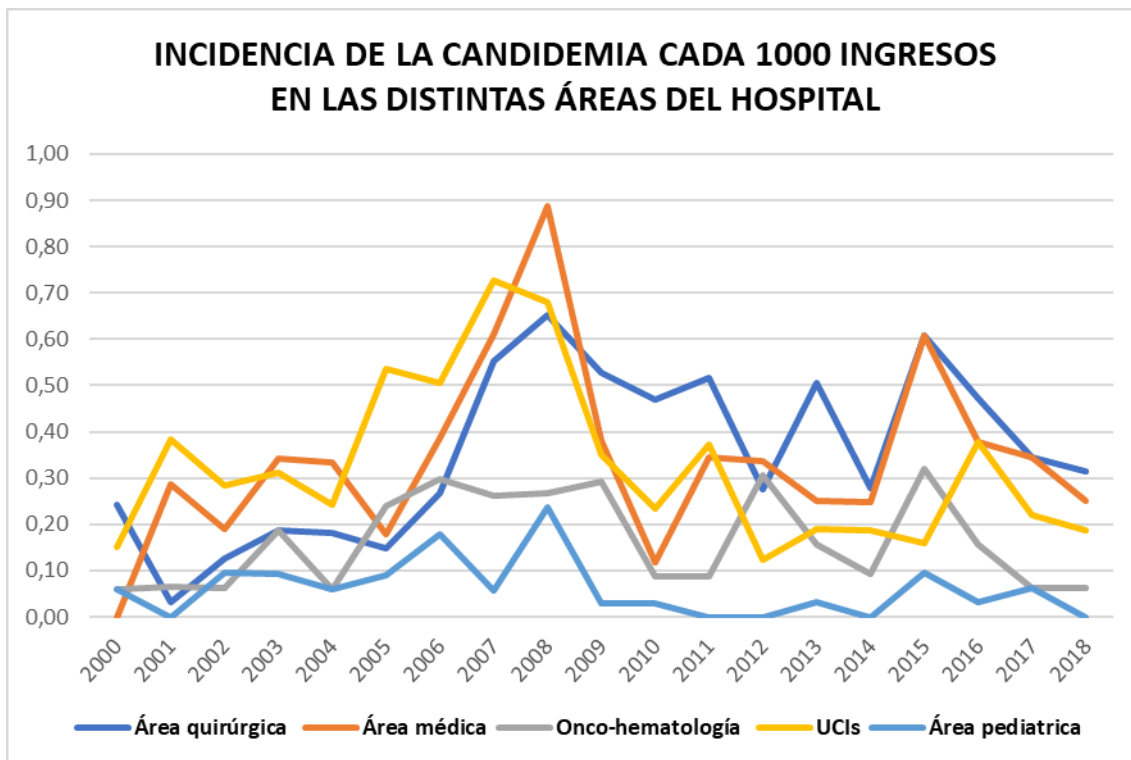


Figura 7. Frecuencia de casos de candidemia por cada servicio del hospital



A lo largo de los años se observó un aumento de la incidencia acumulada de la candidemia en el área médica y en el área quirúrgica, mientras se observó un descenso en el área pediátrica y de las UCIs. (Figura 8)

Figura 8. Incidencia cada 1000 ingresos de los casos de candidemia en las distintas áreas del hospital



La incidencia media anual de los casos de candidemia cada 1000 ingresos en el área quirúrgica fue de 0,35 cada 1000 ingresos (rango 0,03-0,65), siendo en el año 2000 de 0,24 episodios por 1000 ingresos y en el 2018 de 0,31 episodios por 1000 ingresos.

La incidencia media anual de los casos de candidemia por 1000 ingresos en el área médica fue de 0,34 por 1000 ingresos (rango 0,01-0,89), incrementándose durante los años del estudio (0,01 en el año 2000 y de 0,25 en el año 2018).

En las Unidades de Cuidados Intensivo la incidencia media anual fue de 0,33 casos por 1000 ingresos (rango 0,12-0,73), observándose una tendencia a la disminución de la incidencia de casos en los últimos años en esta área.

Dentro del área Oncohematológica la incidencia media anual fue de 0,16 casos por 1000 ingresos (rango 0,06-0,32) observándose un aumento de la incidencia en el Servicio de Oncología y una leve disminución en el Servicio de Hematología (figura 9 y 10).

En el área pediátrica la incidencia media anual fue de 0,06 casos por cada 1000 ingresos (rango 0,01-0,24).

Figura 9. Incidencia de casos de candidemia cada 1000 ingresos en oncología a lo largo del periodo del estudio

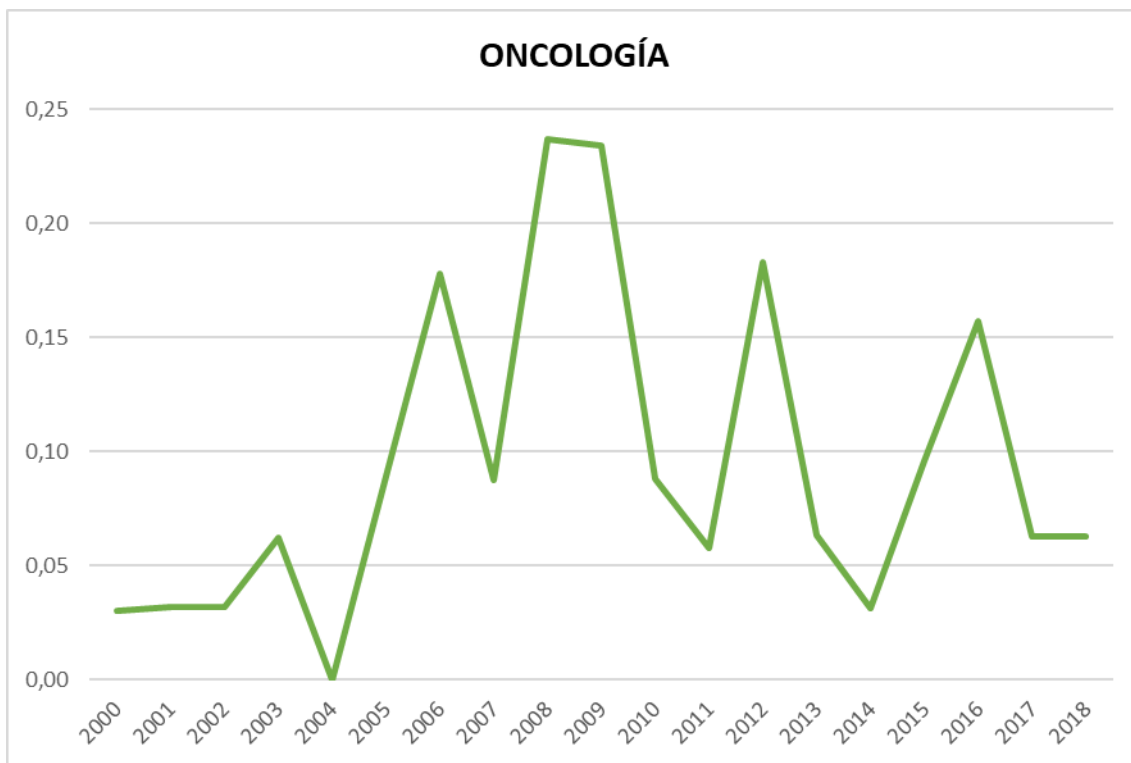
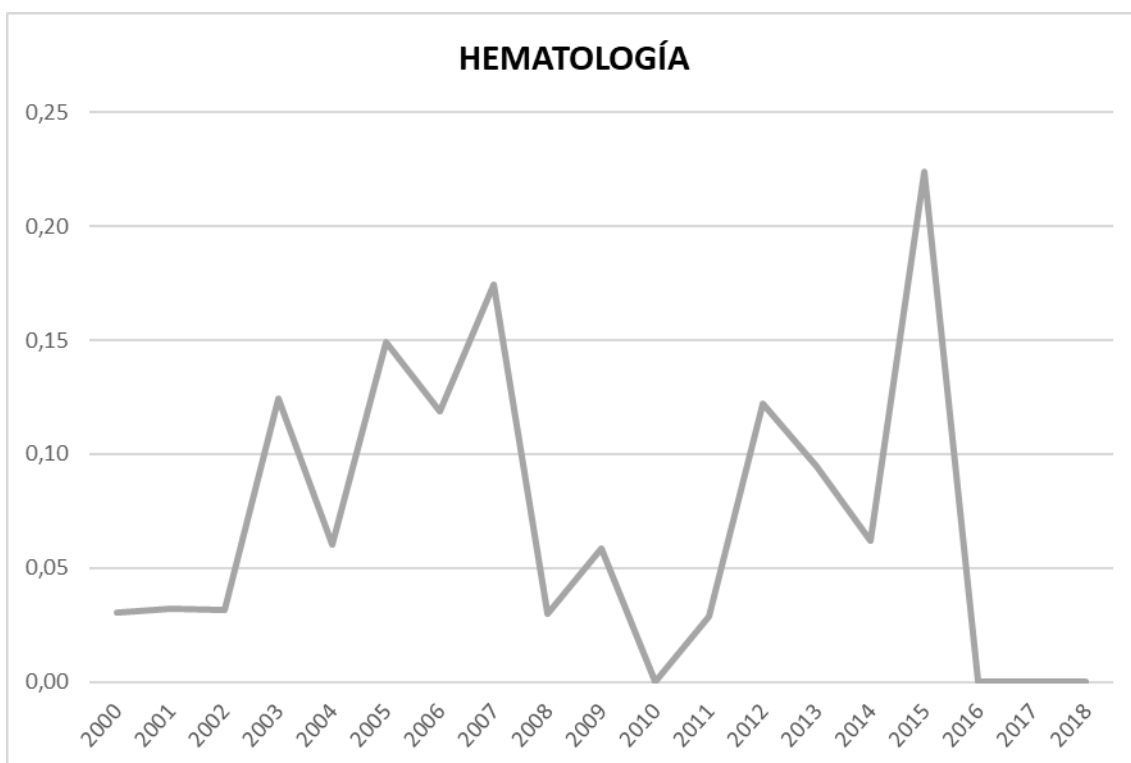


Figura 10. Incidencia de casos de candidemia cada 1000 ingresos en hematología a lo largo del periodo del estudio



7.1.2.4 Adquisición de la infección

La adquisición de la candidemia fue nosocomial en el 92% de los casos (n=683) casos y comunitaria en el 8% (n=62).

La media de días que los pacientes llevaban hospitalizados cuando se les diagnosticó la candidemia fue de 29 (DE 35) con rango 0-378, la mediana fue de 20, siendo el rango intercuartílico de 11-38.

7.1.3 Características clínicas de los pacientes y factores de riesgo

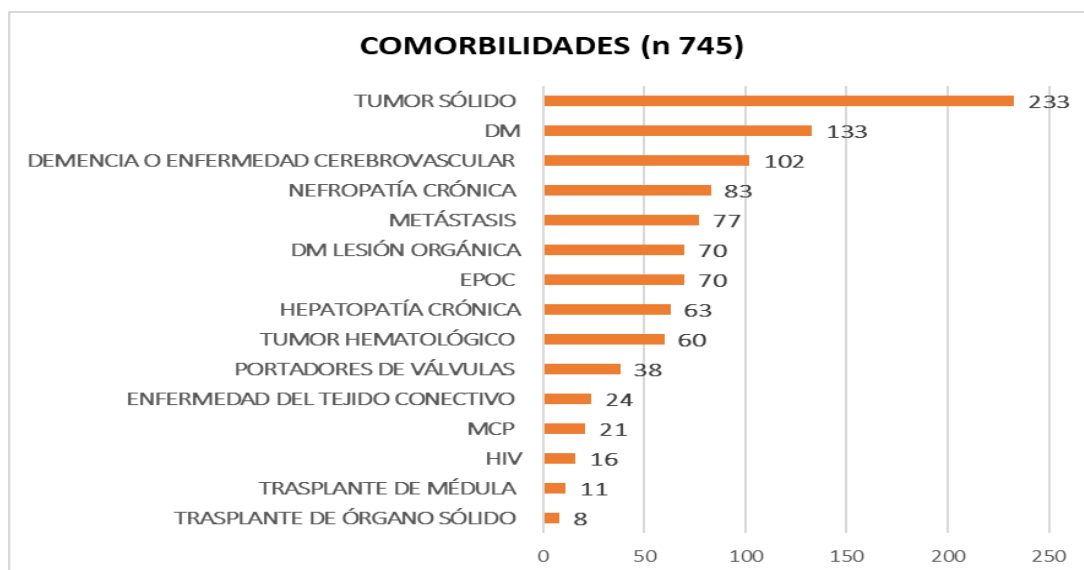
7.1.3.1 Comorbilidades

Los pacientes con candidemia presentaban un grado elevado de comorbilidad. El índice de Charlson medio de los pacientes del estudio fue 4,9 (DE 3), la mediana fue de 5 (RIQ 0-15).

El 72,5% (n=540) de los pacientes presentaban al menos una de las siguientes comorbilidades. Las neoplasias representaron las comorbilidades más frecuentes, presentes un 40% de los pacientes (n=293). El 31,3% de los pacientes tenía un tumor sólido (n=233), de ellos el 33% tenían enfermedad metastásica (n=77). Sólo un 8,1% presentaba un tumor hematológico (n=60).

La diabetes representó el 17,9% de las comorbilidades (n=133) y en el 52,6% de los casos los pacientes presentaban enfermedad avanzada con afectación orgánica (n=70). Un 13,7% de los casos presentaban patología neurológica crónica (n=102), un 11,1% nefropatía crónica (n=83), un 9,4% EPOC (n=70) y un 8,5% hepatopatía crónica (n=63). Las comorbilidades se resumen en la figura 11.

Figura 11. Comorbilidades de los pacientes con candidemia (n 745)

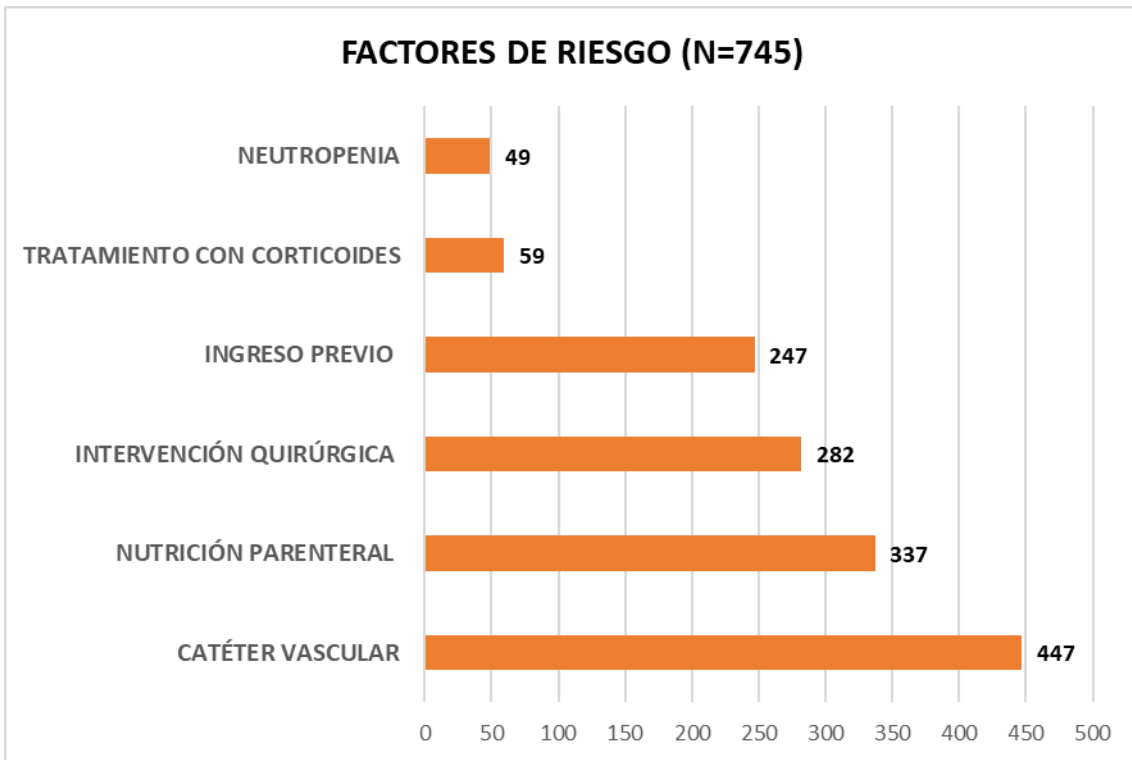


7.1.3.2 Factores de riesgo predisponentes a candidemia

Del total de los 745 pacientes con candidemia el 81,4% presentaba al menos uno de los siguientes factores, habitualmente relacionados en la literatura con el desarrollo de candidemia.

El 6,6% (n=49) presentaba neutropenia en el momento del diagnóstico, el 7,9% (n=59) había recibido tratamiento con corticoides a dosis mayor de 10 mg/día por un tiempo igual o superior a 7 días en los dos meses previos, el 33,2% (n=247) había presentado un ingreso en los dos meses previos, el 37,9% (n=282) había sido sometidos una intervención quirúrgica en los dos meses previos, el 45,2% (n=337) recibía nutrición parenteral al momento de la candidemia y el 60% (n=447) era portador de un catéter vascular de cualquier tipo (figura 12).

Figura 12. Frecuencia de los factores de riesgo en los pacientes con candidemia

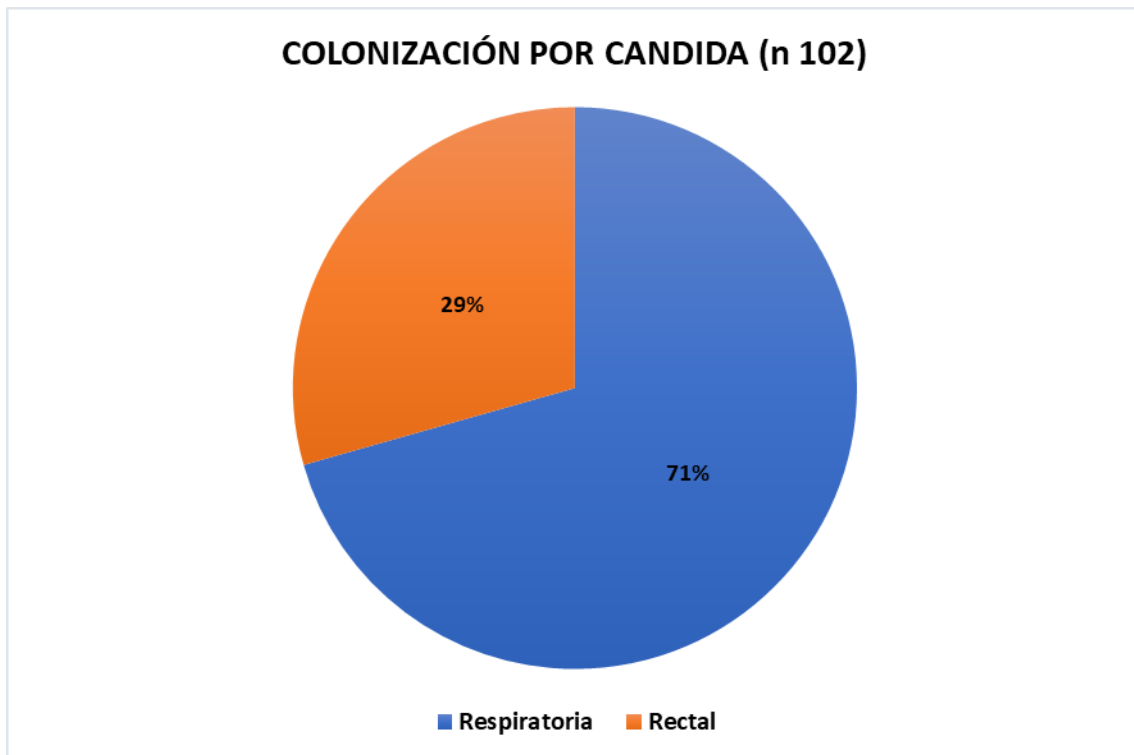


7.1.3.3 Colonización por *Candida* spp.

En 286 de 745 pacientes se estudió la colonización por *Candida* spp. y 102 (35,6%) presentaron colonización.

La mayoría de los aislados se encontraron en muestras respiratorias (BAS y faríngea) representando un 70,5% (n=72) y el resto (29,5%, n=30) en muestras rectales. (Figura 13)

Figura 13. Colonización por *Candida* spp. en 102 pacientes



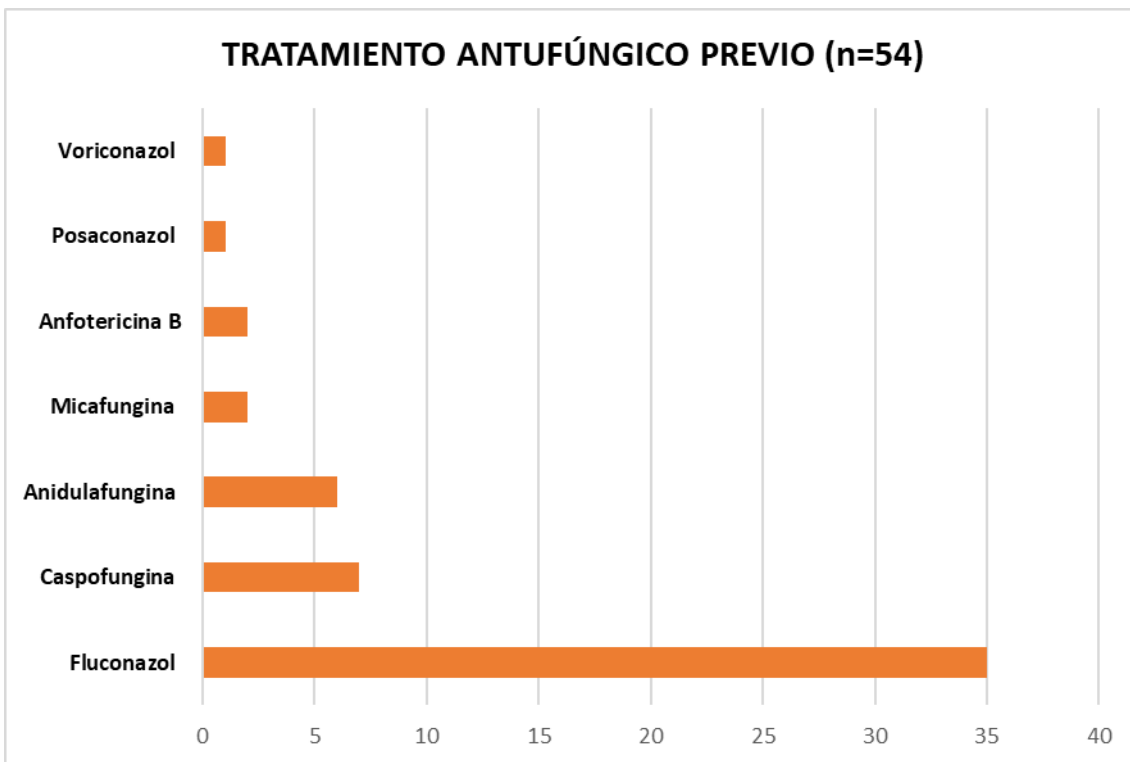
7.1.3.4 Tratamiento antifúngico y antibiótico previo

El 12,2% de los pacientes (n=91) estaban recibiendo tratamiento antifúngico como profilaxis o tratamiento empírico en las 48 horas previas al momento de la candidemia.

Los datos acerca del tipo de antifúngico se recogieron en el 59% de los casos (n=54). El antifúngico más empleado como tratamiento empírico o de profilaxis fue el fluconazol en el 38,4% de los casos (n=35), mientras las equinocandinas se emplearon en un 16,4% (n=15) de los casos. (Figura 14)

El 70,5% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antibiótico en las 48 horas previas al diagnóstico de la candidemia (n=525).

Figura 14. Tratamiento antifúngico previo a la candidemia



7.1.4 Aspectos microbiológicos

7.1.4.1 Distribución por especies

Se aislaron 753 especies de *Candida*.

En cuanto a la distribución por especie, *Candida albicans* representó el 46% (n=345) y el 54% fueron especies no-albicans.

Candida parapsilosis representó el 28% (n=211), *Candida glabrata* el 16% (n=125), *Candida tropicalis* el 4% (n=29), *Candida krusei* el 2% (n=12),

Candida lusitaniae el 2% (n=11), *Candida guilliermondi* el 1% (n=10). En el restante 1% (n=10) de los aislados se identificaron otras especies (Figura 15). Hubo 8 episodios (1%) de candidemias mixtas (tabla 3) y el aislamiento de una bacteria en el mismo cultivo ocurrió en un 3,3% de los casos (n=25).

Figura 15. Porcentaje global de las diferentes especies de Candida

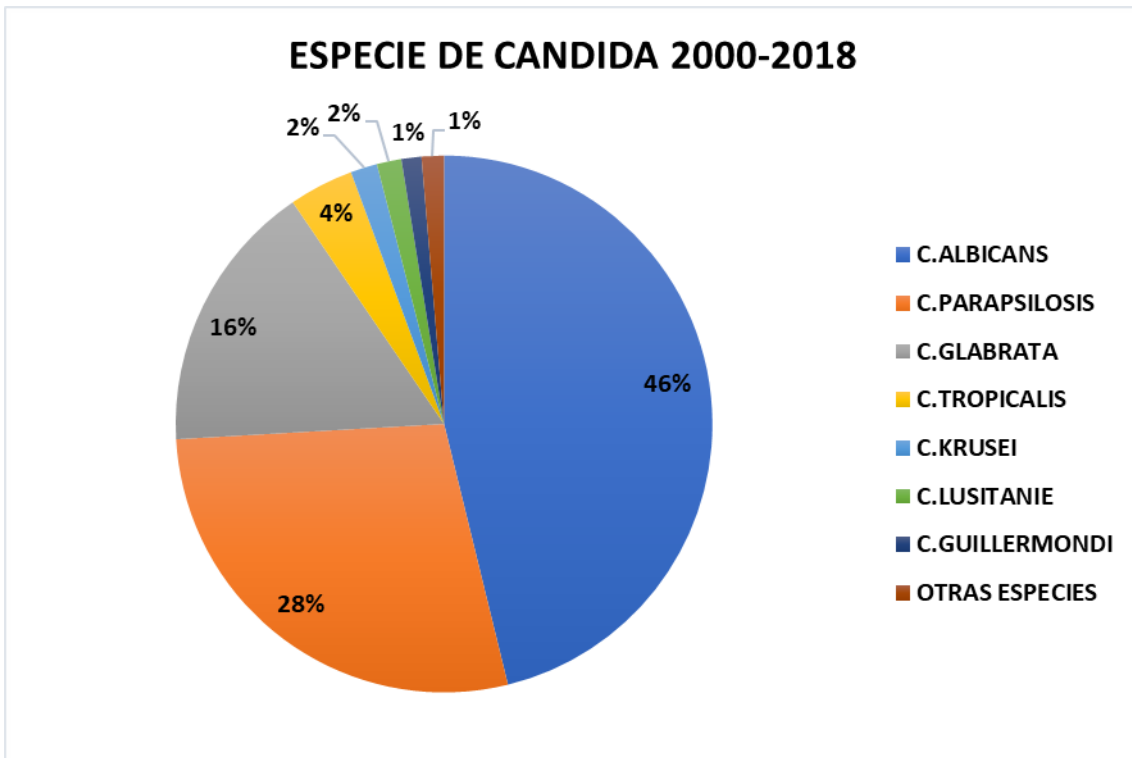


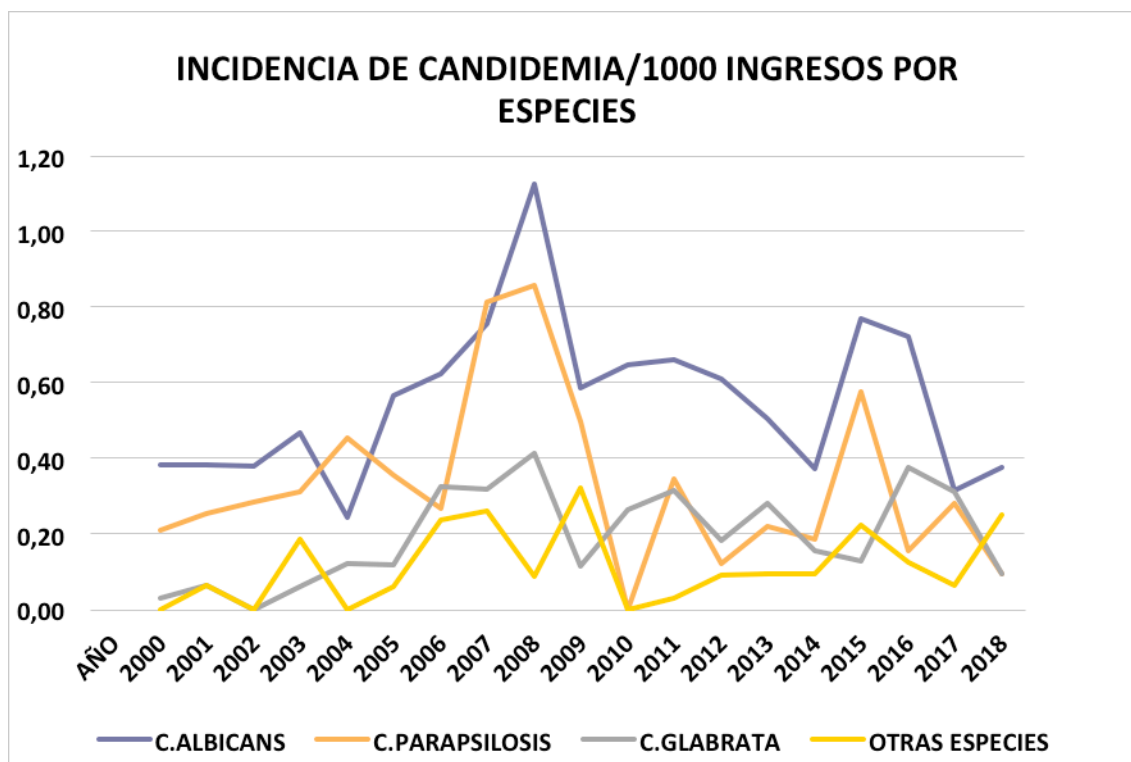
Tabla 3. Candidemias mixtas, especies

<u>ESPECIES DE CANDIDA</u>	<u>n</u>
C. ALBICANS + C. PARAPSILOSIS	3
C. ALBICANS + C. GLABRATA	3
C. ALBICANS + C. GUILLERMONDI	1
C. ALBICANS + C. SAKE	1

En la figura 16 se muestra la evolución temporal de las especies aisladas (incidencia de candidemia por especies por 1000 ingresos).

Las dos especies predominantes a lo largo del tiempo fueron *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, aunque, desde el año 2005, se puede observar un aumento de *Candida glabrata*

Figura 16. Incidencia de candidemia cada 1000 ingresos de las diferentes especies



7.1.4.2 Características basales según especies

En la tabla 4 se describe la distribución de las características basales de los pacientes según las especies de *Candida*.

C. albicans. Dentro de la especie *C. albicans* un 65,1% de pacientes eran portadores de CVC frente a 55,6% de otras especies no albicans ($p=0,043$) y un 75,9% pacientes que habían recibido antibiótico previo frente a 65,8% de otras especies ($p= 0,027$).

Por lo que se refiere al origen el 42,7% de los pacientes tenían una infección relacionada a CVC y *C. albicans* fue más frecuentemente aislada, de forma general en todas las diferentes etiologías de candidemia.

La especie *C.albicans* presentó una mortalidad del 38,4% a los 30 días frente al 28,7% de otras especies (p=0,031).

C.parapsilosis fue la especie más frecuente aisladas en pacientes pediátricos respecto a otras especies, tanto en menores de un año (4,8% frente a 1,5%, p=0,020) como en los pacientes ingresados en el área pediátrica (8,7% frente a 3,5%, p=0,010).

Dentro de la especie *C.parapsilosis* un 53,4% de pacientes tenían una nutrición parenteral respecto a un 42,1% de otras especies (p=0,004) y origen de la infección fue relacionada al catéter en un 54,8% de los casos frente a otras especies (38,9%, p<0,001).

Fue la especie que presentó menor tasa de resistencia a fluconazol, siendo sólo de un 0,9% frente al 5,7% de otras especies (p<0,001).

Presentó una tasa menor de mortalidad a los 7 y 30 días comparada con la mortalidad de otras especies, siendo la mortalidad a los 7 días en *C.parapsilosis* del 10,6% frente al 17,7% de otras especies sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (p=0,088) y a los 30 días del 27,4% en *C.parapsilosis* frente al 35,4% de otras especies (p=0,031).

C.glabrata fue una especie que se presentó en pacientes con una edad media de 68±15,6 años, representado una media más alta de edad respecto a otras especies (p=0,005).

Dentro de esta especie el 36,1% de pacientes que presentaban un tumor sólido frente al 30,3% de otras especies y en un 38,3% de pacientes que presentaban ingresos en los últimos 2 meses. En un 43,5% de los casos los pacientes con aislamiento de *C.glabrata* presentaron una colonización previa por *Candida* spp. frente al 35% de otras especies. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en estas proporciones.

Por lo que se refiere al origen de la candidemia, el foco más frecuente en los pacientes que presentaban un *C.glabrata* fue el foco primario frente a otras especies (14,8% frente a 7,7%, p=0,011). La resistencia a fluconazol también fue más frecuente en *C.glabrata* (CMI a fluconazol >32) representando un 13,7% frente al 2,7% de otras cepas (p<0,001).

El resto de especies se presentaban más frecuentemente un tumor hematológico y neutropenia (15,5% frente a 7% p=0,016, y 18,3% frente a

5,3%, $p < 0,001$, respectivamente) y habían recibido antifúngico previo (19,7% frente a 11,4%, $p = 0,078$).

Tabla 4. Características basales en las diferentes especies

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	<i>C.ALBICANS</i> (N=345)	<i>C.PARAPSILOSIS</i> (N=211)	<i>C.GLABRATA</i> (N=125)	OTRAS SPP. (N=72)	p
SEXO (VARÓN)	186 (45,9%)	118 (56,7%)	74 (60,7%)	47 (66,2%)	0,228
EDAD MEDIA	62 (DE21,7)	59 (22,3)	68 (DE15,6)	57 (De17,8)	0,005
EDAD > 60 AÑOS	212 (61,65)	126 (60,65)	90 (73,8%)	41 (57,7%)	0,052
EDAD < 1 AÑO	8 (2,35)	10 (4,8%)	0	0	0,020
FACTORES DE RIESGO	<i>C.ALBICANS</i> (N=345)	<i>C.PARAPSILOSIS</i> (N=211)	<i>C.GLABRATA</i> (N=125)	OTRAS SPP. (N=72)	p
CORTICOIDES PREVIOS	27 (7,8%)	14 (6,7%)	10 (8,2%)	8 (11,3%)	0,680
CIRUGÍA PREVIA	138 (40,1%)	76 (36,5%)	41 (33,65)	27 (38%)	0,607
INGRESO PREVIO	119 (35,5%)	59 (28,8%)	46 (38,3%)	22 (32,8%)	0,275
NTP	153 (44,5%)	111 (53,4%)	40 (32,8%)	33 (46,5%)	0,004
NEUTROPENIA	12 (3,5%)	17 (8,2%)	7 (5,7%)	13 (18,3%)	<0,001
CATÉTER VASCULAR	224 (65,1%)	120 (57,7%)	63 (51,6%)	40 (56,3%)	0,043
COLONIZACIÓN PREVIA (286)	56 (40,9%)	27 (28,1%)	10 (43,5%)	9 (30%)	0,170
AF PREVIO	36 (10,5%)	30 (14,4%)	11 (9%)	14 (19,7%)	0,078
ATB PREVIO	261 (75,9%)	135 (64,9%)	81 (66,4%)	48 (67,6%)	0,027

COMORBILIDADES	<i>C.ALBICANS</i> (N=345)	<i>C.PARAPSILOSIS</i> (N=211)	<i>C.GLABRATA</i> (N=125)	OTRAS SPP. (N=72)	p
CHARLSON MEDIO	4,9 (DE3,2)	4,5 (De2,9)	5,29 (DE2,8)	5,26 (DE3,08)	0,320
EPOC	37 (10,8%)	11 (5,3%)	11 (9%)	11 (15,5%)	0,046
HEPATOPATÍA CRÓNICA	35 (10,2%)	13 (6,2%)	8 (6,6%)	7 (9,9%)	0,338
NEFROPATÍA CRÓNICA	42 (12,2%)	16 (7,7%)	16 (13,1%)	9 (12,7%)	0,315
E. NEUROLÓGICA CRÓNICA	52 (15,1%)	25 (12%)	17 (13,9%)	8 (11,3%)	0,696
HIV	8 (2,3%)	2 (1%)	4 (3,3%)	2 (2,8)	0,505
ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	13 (3,8%)	8 (3,8%)	0	3 (4,2%)	0,180
ORIGEN Y TIPO DE PACIENTE	<i>C.ALBICANS</i> (N=345)	<i>C.PARAPSILOSIS</i> (N=211)	<i>C.GLABRATA</i> (N=125)	OTRAS SPP. (N=71)	p
ORIGEN PRIMARIO	119 (34,6%)	71 (34,1%)	48 (39,3%)	32 (45,1%)	0,295
ORIGEN CATÉTER	147 (42,7%)	114 (54,8%)	41 (33,6%)	21 (29,6%)	<0,001
ORIGEN ABDOMINAL	31 (9%)	9 (4,3%)	198 (14,8%)	8 (11,3%)	0,011
ORIGEN URINARIO	37 (10,8%)	7 (3,4%)	12 (9,8%)	8 (11,3%)	0,017
PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO	41 (11,9%)	31 (14,9%)	16 (13,1%)	15 (21,1%)	0,214
PACIENTE QUIRÚRGICO	105 (30,5%)	48 (23,8%)	41 (33,6%)	20 (28,2%)	0,157
PACIENTE MÉDICO	100 (29,1%)	48 (23,1%)	40 (32,8%)	15 (21,1%)	0,131
PACIENTE UCI	82 (23,8%)	63 (30,3%)	24 (19,7%)	19 (26,8%)	0,154
PACIENTE PEDIÁTRICO	16 (4,7%)	18 (8,7%)	1 (0,8%)	2 (2,8%)	0,011
RESISTENCIA A FLUCONAZOL Y PRONÓSTICO	<i>C.ALBICANS</i> (N=345)	<i>C.PARAPSILOSIS</i> (N=211)	<i>C.GLABRATA</i> (N=125)	OTRAS SPP. (N=71)	p
RESISTENCIA A FLUCONAZOL (505)	4 (1,6%)	1 (0,9%)	13 (13,7%)	5 (10,6%)	<0,001
CANDIDEMIA DE BRECHA	44 (12,8%)	38 (18,3%)	18 (14,8%)	9 (12,7%)	0,340
MORTALIDAD 7 DÍAS	58 (16,9%)	22 (10,6%)	22 (18%)	15 (21,1%)	0,088
MORTALIDAD 30 DÍAS	132 (38,4%)	57 (27,4%)	34 (27,9%)	24 (33,8%)	0,031

7.1.4.3 Estudio de sensibilidad a antifúngicos

La CMI de las cepas estuvo disponible sólo desde el año 2005 para todas las especies, antes del 2005 sólo estuvo disponible para *C.albicans*.

El estudio de sensibilidad a antifúngicos se realizó en el 67,7% de las cepas (505 aislados) y la tasa de resistencia a fluconazol fue del 4,5% (n=23) de las cepas estudiadas, sin considerarse las cepas de *C.krusei* que fueron resistentes a fluconazol de forma intrínseca (n=12).

No se detectó resistencia a equinocandinas.

La resistencia a fluconazol representó el 10,6% en el total de los aislados de *C.glabrata* (n=13), el 10,3% en el total de los aislados de *C.tropicalis* (n=2), el 11,1% de los aislados de *C.guilliermondi* (n=1), 1,4 % en el total de los aislados de *C.albicans* (n=4) y el 0,5% en los aislados de *C.parapsilosis* (n=1). *C.lusitaniae* no presentó resistencia a fluconazol. Entre las Candidas no albicans dos aislados de *C.sake* y *C.pararugosa* presentaron resistencia fluconazol. (Figura 17)

De los 23 pacientes que presentaban resistencia a fluconazol el 30,7% (n=7) había recibido tratamiento con azoles previo frente a 12% (n=58) de los pacientes que no presentaban resistencia a fluconazol, detectándose una diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones (p=0,010)

La distribución por servicios de los pacientes que presentaban resistencia a fluconazol se resume en la figura 18.

Figura 17. Especies con resistencia a fluconazol

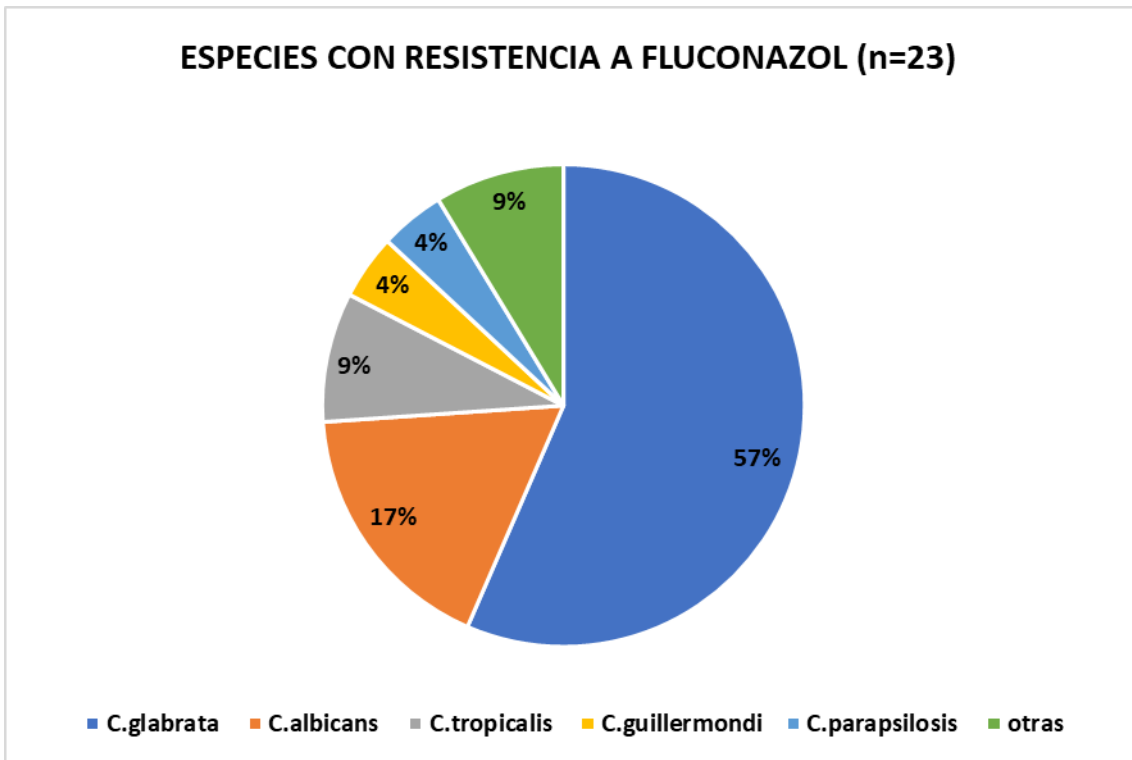
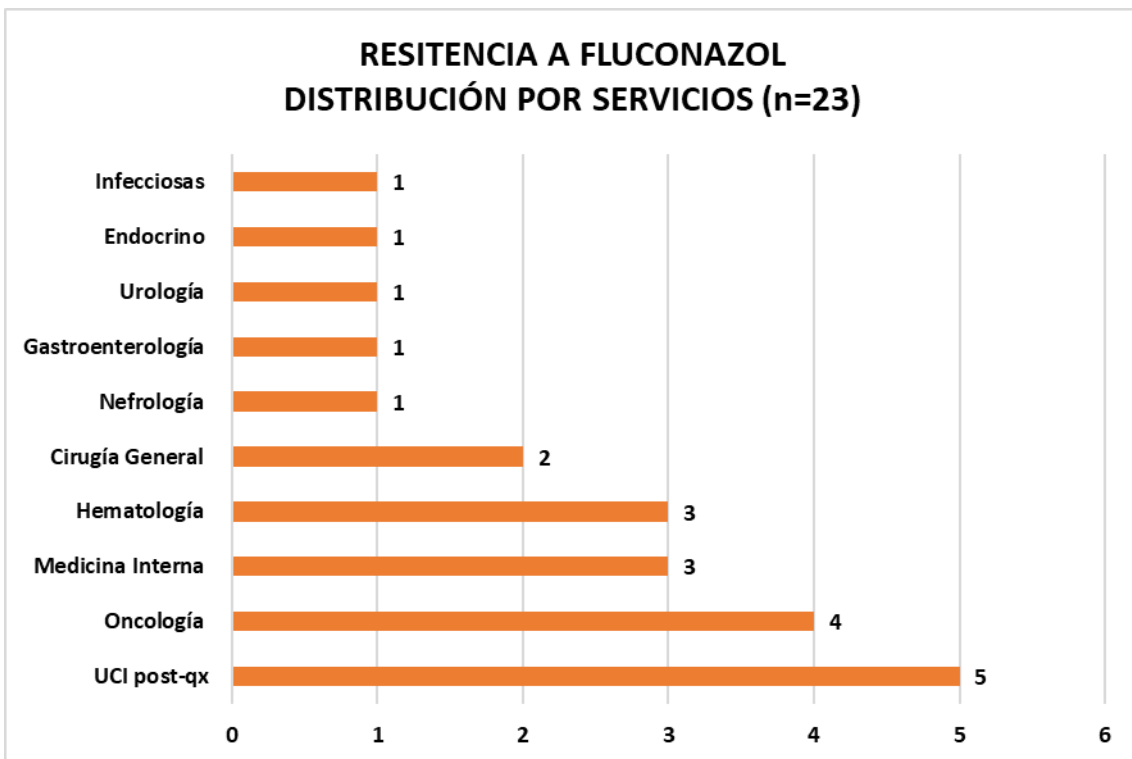


Figura 18. Distribución de las especies resistentes a fluconazol en los diferentes servicios



Las CMI 50 y 90 a los antifúngicos de las cepas testadas se resumen en las siguientes tablas (tablas 5-11).

Tabla 5. CMI 50 y 90 de *Candida albicans* (ug/ml) (testados el 67,5% de los aislados, 223 de 345)

	<u>FLUCONAZOL</u>	<u>VORICONAZOL</u>	<u>POSACONAZOL</u>	<u>CASPOFUNGINA</u>	<u>MICAFUNGINA</u>	<u>ANIDULAFUNGINA</u>	<u>ANFOTERICINA</u>	<u>FLUCITOSINA</u>
CMI 50	2	0,06	0,06	0,015	0,008	0,016	0,25	0,06
CMI 90	32	0,5	1	0,125	0,015	0,125	1	0,25
RANGO	0,008-128	0,008-4	0,008-8	0,008-0,5	0,008-0,03	0,012-0,15	0,05-4	0,006-16

Tabla 6. CMI 50 y 90 de *Candida parapsilosis* (ug/ml) (testados el 79,6% de los aislados, 168 de 211)

	<u>FLUCONAZOL</u>	<u>VORICONAZOL</u>	<u>POSACONAZOL</u>	<u>CASPOFUNGINA</u>	<u>MICAFUNGINA</u>	<u>ANIDULAFUNGINA</u>	<u>ANFOTERICINA</u>	<u>FLUCITOSINA</u>
CMI 50	0,5	0,008	0,015	0,5	1	1	0,25	0,06
CMI 90	1	0,015	0,04	1	2	2	1	0,25
RANGO	0,125-8	0,008-0,125	0,008-0,5	0,03-5	0,008-4	0,015-4	0,12-4	0,006-3

Tabla 7. CMI 50 y 90 *Candida glabrata* (ug/ml) (testados el 68,8% de los aislados, 86 de 125)

	<u>FLUCONAZOL</u>	<u>VORICONAZOL</u>	<u>POSACONAZOL</u>	<u>CASPOFUNGINA</u>	<u>MICAFUNGINA</u>	<u>ANIDULAFUNGINA</u>	<u>ANFOTERICINA</u>	<u>FLUCITOSINA</u>
CMI 50	8	0,125	0,5	0,06	0,008	0,016	0,5	0,06
CMI 90	128	1	2	0,25	0,03	0,06	1	0,06
RANGO	0,25-265	0,008-4	0,03-8	0,008-0,5	0,008-0,125	0,012-0,5	0,505-1	0,03-3

Tabla 8. CMI 50 y 90 *Candida tropicalis* (ug/ml) (testados el 48,2% de los aislados, 14 de 29)

	<u>FLUCONAZOL</u>	<u>VORICONAZOL</u>	<u>POSACONAZOL</u>	<u>CASPOFUNGINA</u>	<u>MICAFUNGINA</u>	<u>ANIDULAFUNGINA</u>	<u>ANFOTERICINA</u>	<u>FLUCITOSINA</u>
CMI 50	2	0,125	0,125	0,06	0,03	0,125	0,5	0,06
CMI 90	8	0,25	0,25	0,06	0,03	0,125	0,5	0,06
RANGO	1-8	0,06-0,5	0,125-0,5	0,008-0,25	0,015-0,06	0,015-0,125	0,125-1	

Tabla 9. CMI 50 y CMI 90 de *Candida krusei* (ug/ml) (testados el 66,6% de los aislados 8 de 12)

	<u>FLUCONAZOL</u>	<u>VORICONAZOL</u>	<u>POSACONAZOL</u>	<u>CASPOFUNGINA</u>	<u>MICAFUNGINA</u>	<u>ANIDULAFUNGINA</u>	<u>ANFOTERICINA</u>	<u>FLUCITOSINA</u>
<u>CMI 50</u>	32	0,25	0,125	0,125	0,06	0,04	0,5	6
<u>CMI 90</u>	32	0,5	0,25	0,25	0,06	0,06	0,5	16
<u>RANGO</u>	32-64	0,125-0,5	0,015-0,25	0,06-0,25		0,015-0,125	0,25-2	0,06-16

Tabla 10. CMI 50 y CMI 90 de *Candida lusitanae* (ug/ml) (testados el 36,3% de los aislados 4 de 11)

	<u>FLUCONAZOL</u>	<u>VORICONAZOL</u>	<u>POSACONAZOL</u>	<u>CASPOFUNGINA</u>	<u>MICAFUNGINA</u>	<u>ANIDULAFUNGINA</u>	<u>ANFOTERICINA</u>	<u>FLUCITOSINA</u>
<u>CMI 50</u>	0,5	0,008	0,015	0,125	0,06	0,5	0,25	0,06
<u>CMI 90</u>	2	0,08	0,08	0,5	2	2	0,25	0,125
<u>RANGO</u>	0,125-2	0,008-0,08	0,008-0,08	0,06-0,5	0,03-2	0,125-2	0,25-0,25	0,06-0,125

Tabla 11. CMI 50 y CMI 90 de *Candida quillermonti* (ug/ml) (testados en 2% de los aislados 2 de 10)

	<u>FLUCONAZOL</u>	<u>VORICONAZOL</u>	<u>POSACONAZOL</u>	<u>CASPOFUNGINA</u>	<u>MICAFUNGINA</u>	<u>ANIDULAFUNGINA</u>	<u>ANFOTERICINA</u>	<u>FLUCITOSINA</u>
<u>CMI 50</u>	4	1	1	0,06	0,06	0,25	0,125	0,06
<u>CMI 90</u>	128	1	2	0,125	0,025	0,25	0,5	0,06
<u>RANGO</u>	4-128	0,06-1	0,06-2	0,06-0,125	0,06-0,25		0,125-0,5	

7.1.4.4 Análisis por especie de *Candida* spp. aisladas y tratamiento antifúngico previo

La especie más representada en los 91 pacientes que habían recibido antifúngico previo a la candidemia (empírico o como profilaxis) fue *Candida albicans* en un 40% de los casos (n= 36).

C.parapsilosis se aisló en un 33% (n=30), *C.glabrata* en un 12% (n=11), *C.tropicalis* en un 5% (n=4), *C.krusei* en un 4% (n=4), *C.guilliermondi* en un 2% (n=2), *C.lusitaniae* en un 1% (n=1) y en un 3% (n=3) se aislaron otras especies (Figura 19).

En la tabla 12 se representa la prevalencia de las diferentes especies de *Candida* en relación a la exposición previa a antifúngico. No se evidenció diferencia estadísticamente significativa según la especie excepto por *C.krusei* que se aisló en un 4,4% de los pacientes que habían recibido antifúngico previo frente a un 1,2 % de los pacientes que no lo habían recibido.

Figura 19. Especies de *Candida* en pacientes que habían recibido antifúngico previo

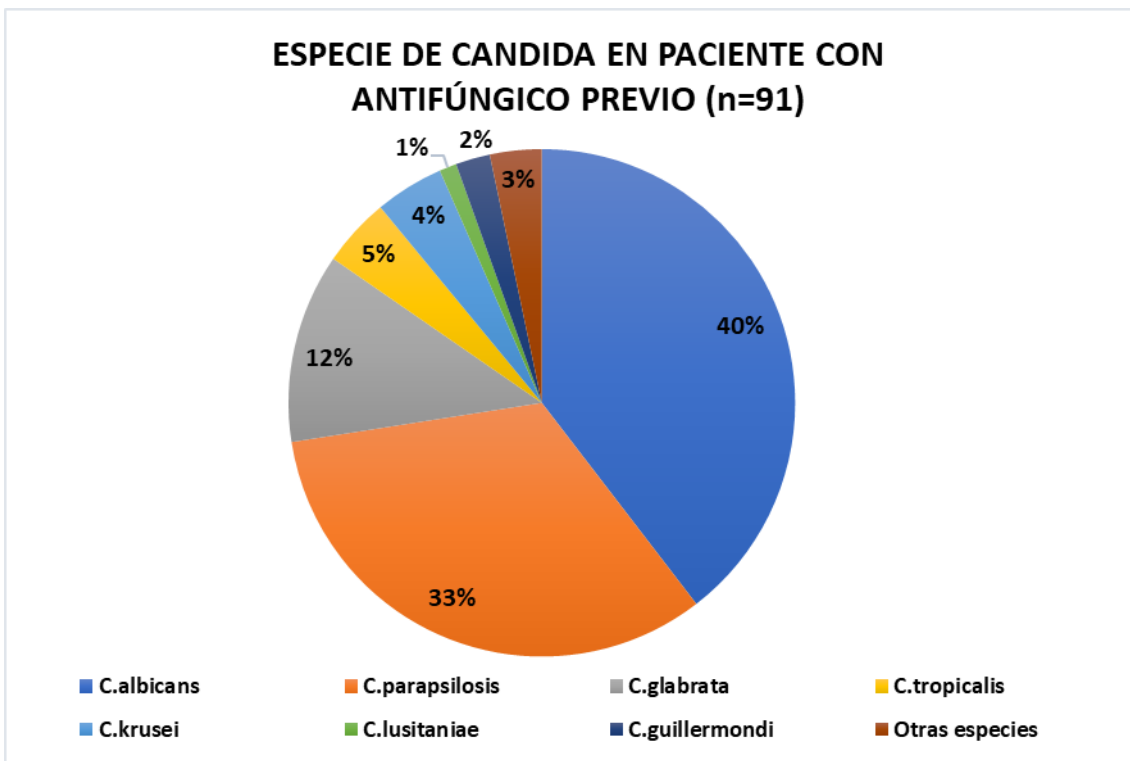


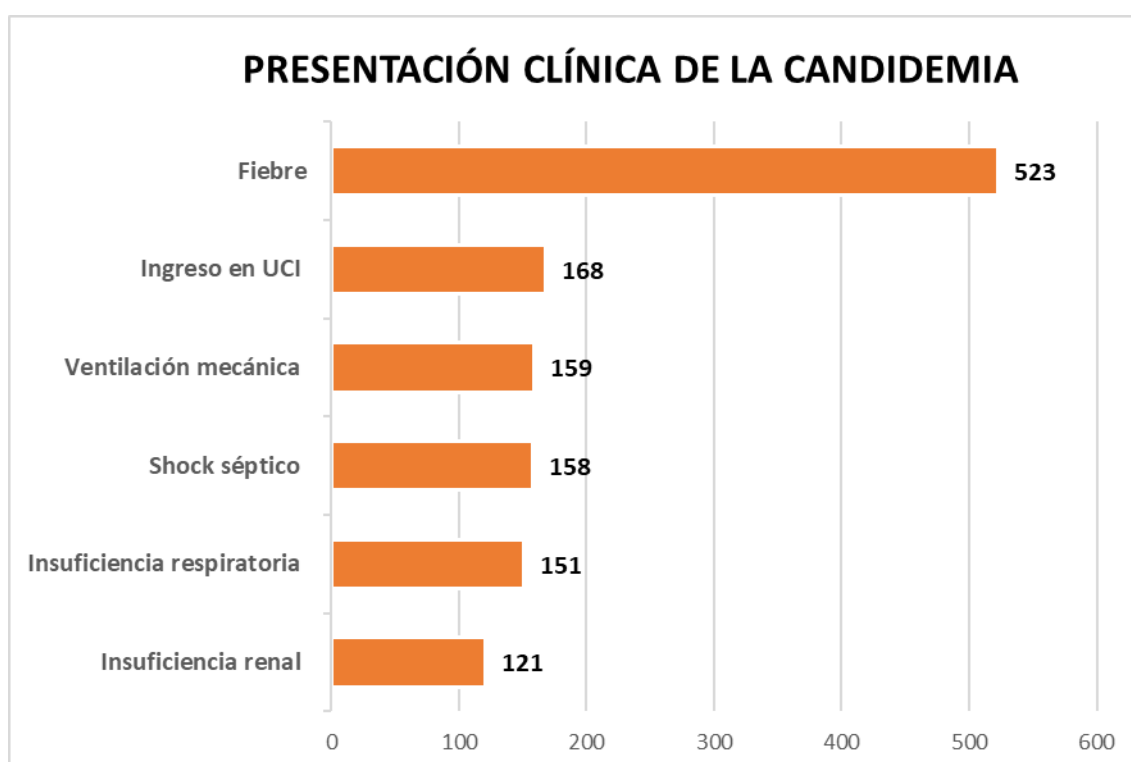
Tabla 12. Prevalencia de las diferentes especies de Candida en relación a antifúngico previo

	NO PROFILAXIS AF	AF PREVIO		
	N 654	N 91	p	OR
	(%)	(%)		
<u>C.ALBICANS</u>	308 (47,1%)	36 (39,6%)	0,177	0,73 (0,47-1,15)
<u>C.PARAPSILOSIS</u>	178 (27,2%)	30 (33%)	0,252	1,31 (0,82-2,1)
<u>C.GLABRATA</u>	111 (17%)	11 (12%)	0,238	0,67 (0,35-1,3)
<u>C.TROPICALIS</u>	25 (3,8%)	4 (4,4%)	0,791	1,16 (0,39-3,4)
<u>C.KRUSEI</u>	8 (1,2%)	4 (4,4%)	0,024	3,71 (1,09-12,58)
<u>C.LUSITANIAE</u>	10 (1,5%)	1 (1,1%)	0,750	0,71 (0,09-5,65)
<u>C.GUILLERMONDI</u>	7 (1,1%)	2 (2,2%)	0,356	2 (0,42-10,1)
<u>OTRAS ESPECIES</u>	7(0,9%)	3 (3,3%)	0,052	3,68 (0,9-14,9)

7.1.5 Presentación clínica

La fiebre fue un síntoma presente en 70,2% de los pacientes (n=523), la insuficiencia respiratoria se presentó en un 20,3% (n=151), la insuficiencia renal en un 16,2% (n=121), el shock séptico se presentó en un 21,2% (n=158) y un 22,5% (n=168) necesitaron ingreso en UCI debido a la candidemia. La ventilación mecánica invasiva fue empleada en un 21,3% de los pacientes (n=59). (Figura 20)

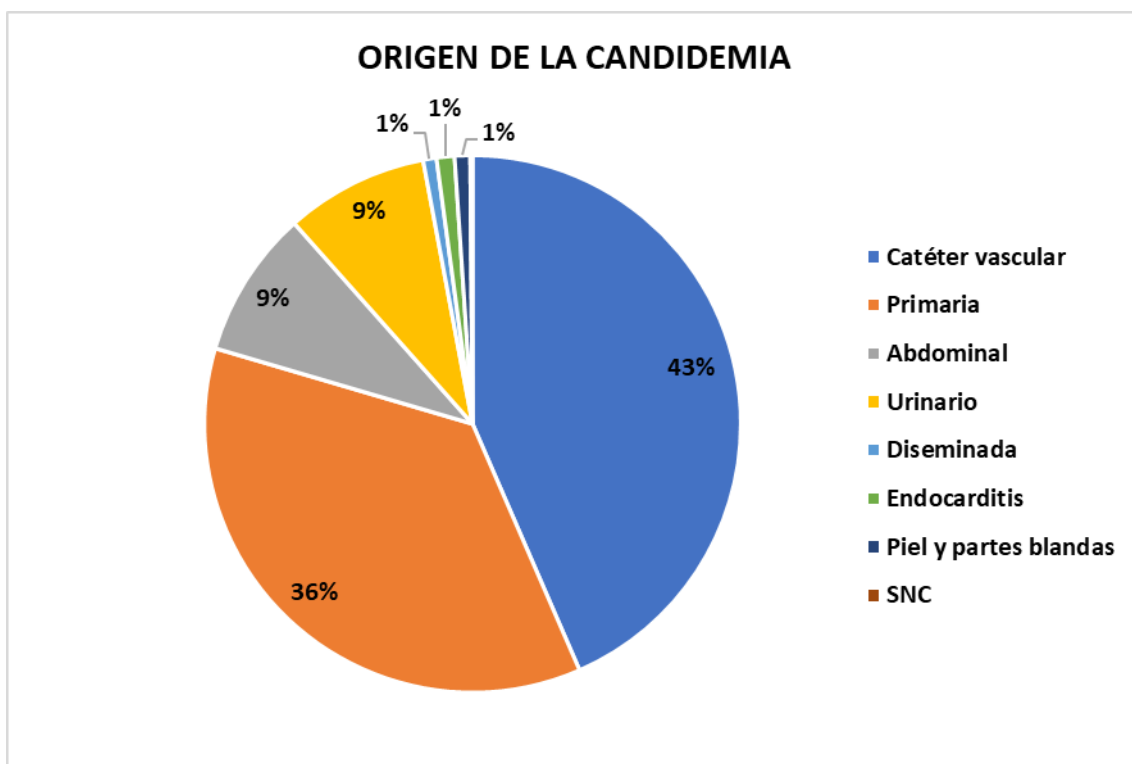
Figura 20. Presentación clínica de la candidemia



7.1.6 Origen de la candidemia

El foco más frecuente de la candidemia fue asociado a la infección del catéter vascular en un 43% de los casos (n=323), de ellos 1,3% (n=10) presentaron tromboflebitis séptica como complicación. El 36% de los pacientes presentaron una candidemia primaria (n=270), un 9% (n=66) una candidemia de origen abdominal, otro 9% (n=64) una candidemia de origen urinario, un 1% (n=8) una endocarditis por *Candida*, un 1% (n=7) una candidemia secundaria a infección de piel y partes blandas, un 1% una candidemia diseminada (n=6) y 1 paciente una candidemia del sistema nervioso central. (Figura 21)

Figura 21. Origen de la candidemia

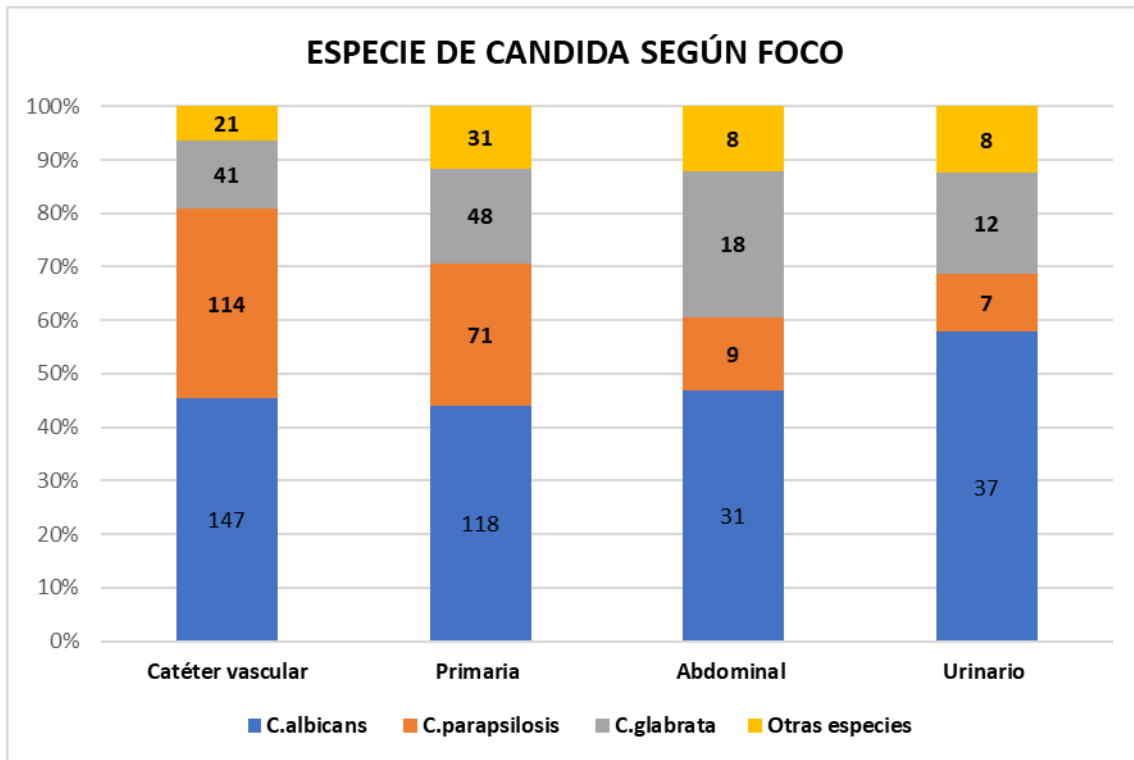


En la figura 22 se muestra la distribución de las especies según el foco.

La especie predominante en la candidemia asociada a catéter fue *C.albicans* (45,5%) seguida de *C.parapsilosis* (35,3%)

En las candidemia de origen urinario y en las de origen abdominal la especie más frecuentemente aislada fue *C.albicans*, aunque en la candidemia de origen abdominal *C.glabrata* fue la segunda especie implicada.

Figura 22. Distribución de las especies según los diferentes focos



7.1.7 Tratamiento antifúngico

Se recogieron datos del tratamiento antifúngico de inicio en 478 pacientes.

El 66,1% de los pacientes (n=316) recibieron tratamiento inicial con fluconazol, el 23,4% (n=122) recibieron una equinocandina (15,9% recibieron caspofungina, el 6,7% recibieron anidulafungina y el 2,9% micafungina) y un 6% de los pacientes (n=27) recibieron anfotericina B. (Figura 23)

No recibieron ningún tratamiento el 11,5% de los pacientes (n=51) y de ellos el 43,1% (n=22) murieron en las primeras 48 horas.

La mayoría de pacientes que recibieron fluconazol como tratamiento de inicio estaban ingresados en un servicio quirúrgico (102 de 316, 32.3%).

Las equinocandinas y la anfotericina B se emplearon más frecuentemente como tratamiento de inicio en la UCI, representando un 33,6% y un 33,3%, respectivamente. (Figura 24)

Figura 23. Tratamiento antifúngico de inicio

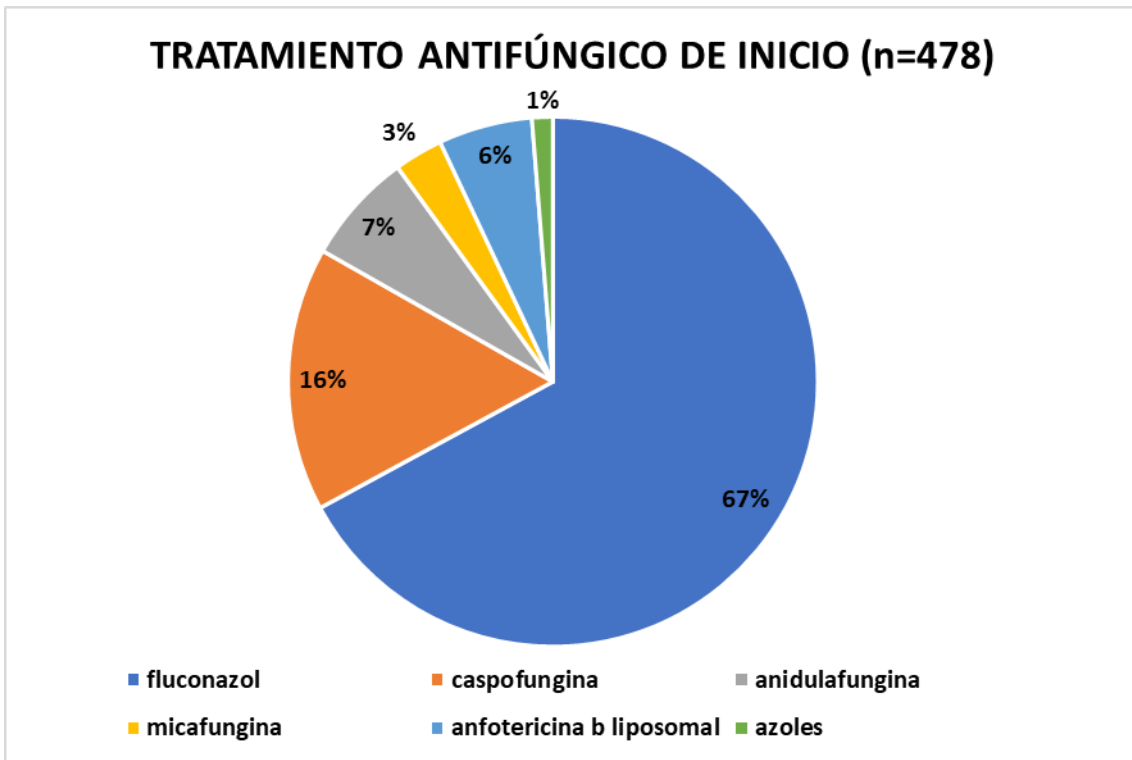
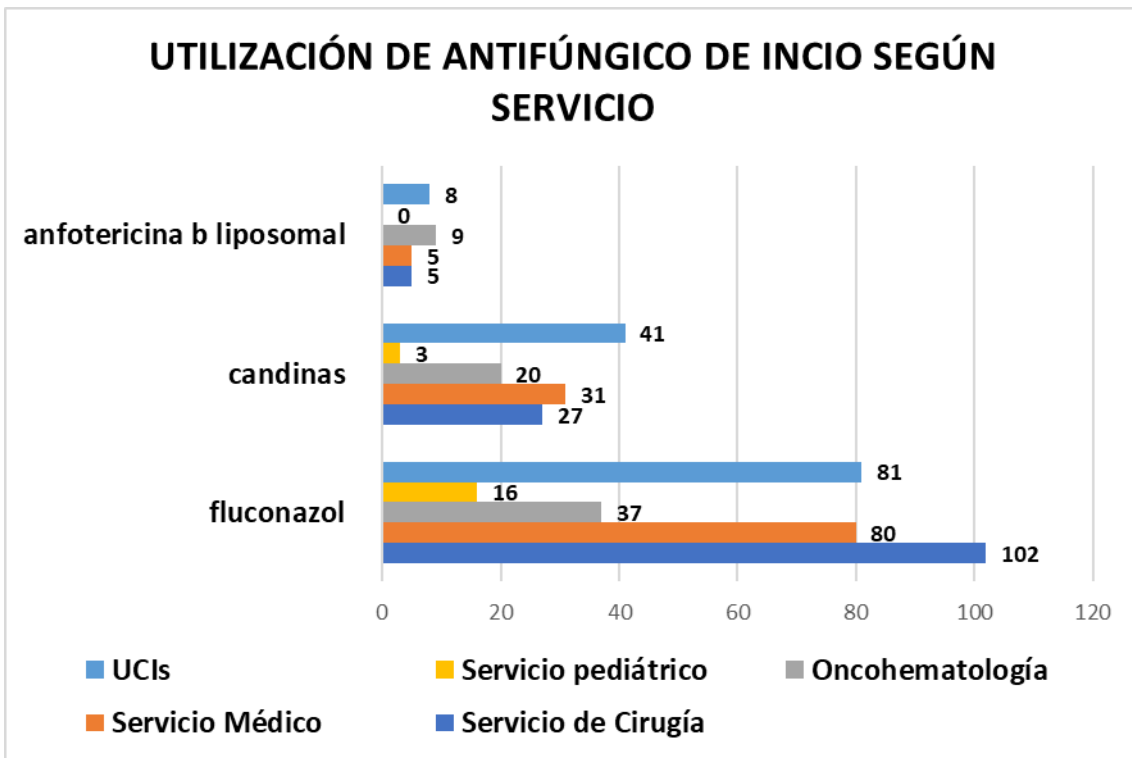


Figura 24. Frecuencia de utilización de antifúngico según servicio



7.1.8 Análisis de las candidemia de brecha

Considerando candidemia de brecha (CB) la persistencia en hemocultivos tras 72h de tratamiento activo, se observaron 109 candidemias de brecha representando el 14,6% del total.

En la mayoría de las candidemias de brecha, un 40,4% (n=44), se aisló *Candida albicans*; en un 34,9% (n=38) se aisló *Candida parapsilosis* y en un 16,5% (n=18) *Candida glabrata* (Figura 25) sin detectarse diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de las diferentes especies en los pacientes que no presentaron esta complicación.

La media de días de persistencia de cultivo positivo fue de $12,8 \pm 10,5$ días, con rango de 3-76, la mediana fue 10 con rango intercuartílico de 7-16.

Un 70,6% (n=77) de los pacientes que presentaban candidemia de brecha eran portadores de un CVC frente al 58,2% (n=370) de los pacientes que no presentaron esta complicación (p=0,014)

La NTP fue un factor de riesgo presente en el 64,2% de los pacientes con candidemia de brecha (n=70) frente a un 42% (n=267) que no presentaron candidemia de brecha (p<0,001)

La neutropenia fue presente en un 12,8% (n=14) de pacientes con candidemia de brecha frente a un 5,5% (n=35) de los pacientes que no presentaron candidemia de brecha (p=0,004)

La presentación clínica en este grupo de pacientes fue más grave respecto a los que no presentaban esta complicación.

El Shock séptico fue presente en un 28,4% (n=31) frente a un 20% (n=127) de los pacientes que no presentaban candidemia de brecha (p=0,046), un 37,6% (n= 41) de los pacientes con candidemia de brecha necesitó un ingreso en UCI frente a un 20% (n=127) que no tenía candidemia de brecha (p<0,001) y un 34,9% (n=38) necesitó ventilación mecánica frente a un 19% (n=121) que no presentaba candidemia de brecha (p<0,001).

El origen de la candidemia en los pacientes con candidemia de brecha fue la infección del CVC en un 59,6% (n=65) frente a un 40,6% (n=258) de los pacientes que no presentaban candidemia de brecha (p<0,001). La retirada precoz del CVC se efectuó sólo en un 34,8% (n=16) de los pacientes con candidemia de brecha frente a un 49,3% de los pacientes que no presentaban

candidemia de brecha (n=138) sin detectarse diferencias estadísticamente significativas.

La candidemia fue primaria solo en un 17,4% (n=19) frente a un 39,5% (n=251) de los pacientes que no presentaban esta complicación ($p<0,001$).

Se detectó resistencia a fluconazol en un 7,6% de los pacientes (n=5) con candidemia de brecha frente a un 4,1% (n=18) de los que no presentaban candidemia de brecha sin detectarse diferencias estadísticamente significativas.

La mortalidad a los 30 días fue similar en ambos grupos (30%).

Figura 25. Frecuencia de las especies en la candidemia de brecha

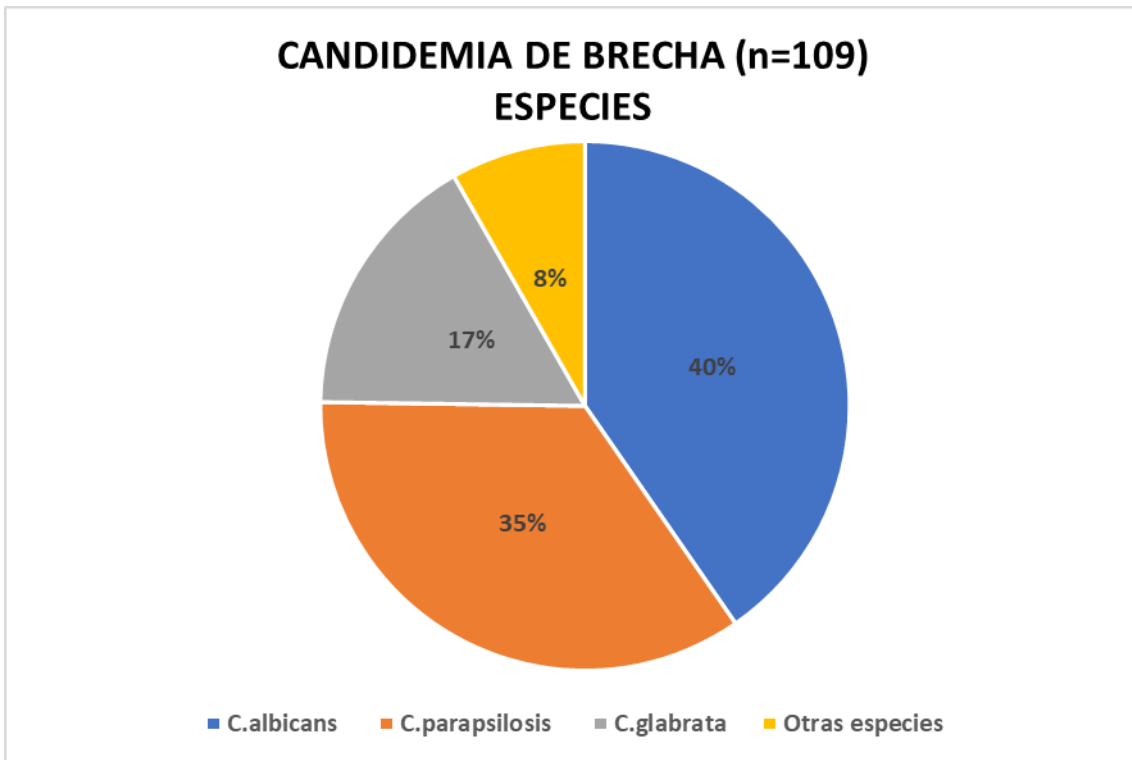
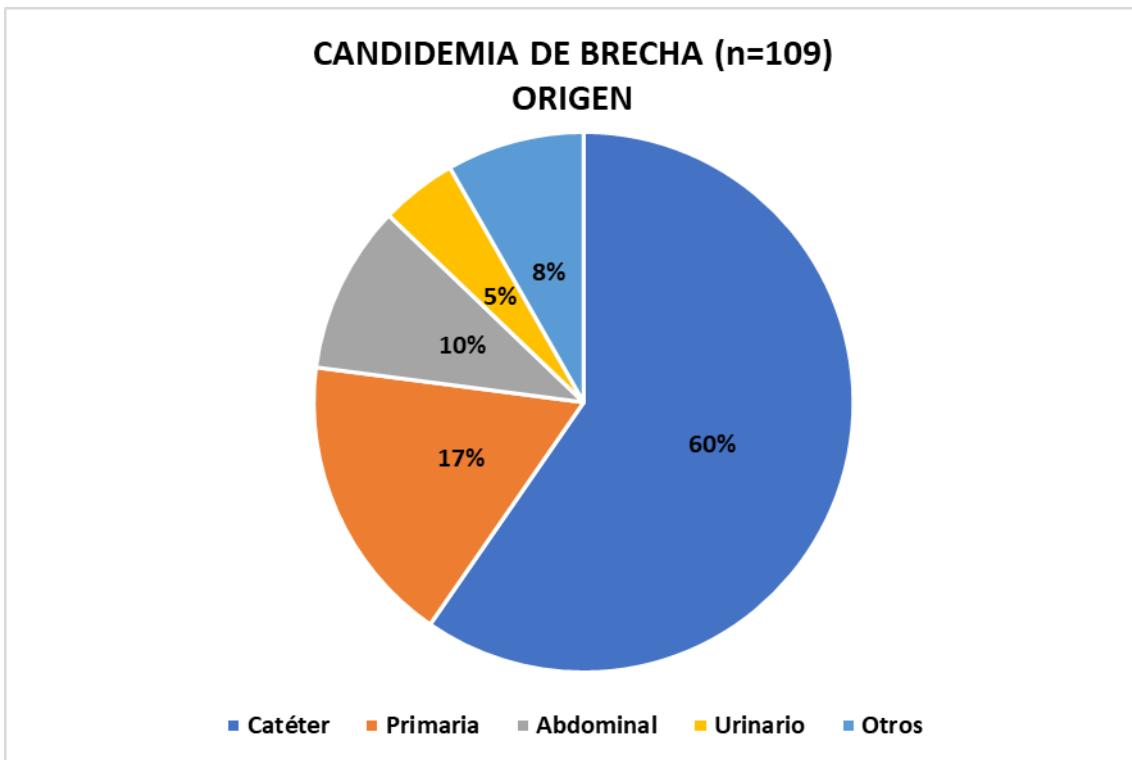


Figura 26. Foco de la candidemia de brecha



Los factores independientemente asociados a la candidemia de brecha fueron el uso de NTP (OR 1,49 IC 95% 1,22-3,08), la neutropenia (OR 3,28 IC 95% 1,63-6,58) una presentación clínica grave y el necesitar un ingreso en UCI debido a la candidemia (OR 1,98 IC 95% 1,3-3,05) y el tener un origen relacionado con la infección del CVC (OR 1,99 IC 95% 1,3-3,05).

El área bajo la curva del modelo predictivo multivariante fue de 0,68. (Tabla 13)

Tabla 13. Análisis multivariable de la candidemia de brecha

VARIABLES			UNIVARIANTE	MULTIVARIABLE	
	No CB n=636	CB n=109	p	OR (IC95%)	p
<u>NTP</u>	70 (64,2%)	267 (42%)	<0,001	1,49 (1,22-1,08)	0,005
<u>NEUTROPENIA</u>	35 (5,5%)	14 (12,8%)	0,004	3,28 (1,63-6,58)	0,001
<u>INGRESO EN UCI</u>	127 (20%)	41 (37,6%)	<0,001	1,98 (1,22-3,18)	0,005
<u>ORIGEN CVC</u>	258 (40,6%)	65 (59,6%)	< 0,001	1,99 (1,30-3,05)	0,002

Modelo predictivo, área bajo la curva 0,68

7.1.9 Evolución clínica y mortalidad

La mortalidad global a los 30 días fue del 33,1% (247/745) y a los 7 días del 15,7% (117/745).

La media en días desde la candidemia al fallecimiento fue de 17 DE 18,6 días, la mediana de 11 y el rango intercuartílico de 4-23.

El análisis univariable y multivariable para determinar los factores de riesgo asociados con la mortalidad que alcanzaron significación estadística se muestra en las tablas 14, 15, 16 y 17.

Tabla 14. Factores de riesgo asociados con mortalidad temprana a los 7 días. Análisis univariable

<u>VARIABLE</u>	<u>VIVOS</u> <u>N=628</u>	<u>FALLECIDOS</u> <u>N=117</u>	<u>P</u>
<u>SEXO (VARÓN)</u>	346 (55,1%)	79 (67,5%)	0,013
<u>EDAD MEDIA</u>	61 (DE21)	69 (DE16)	0,001
<u>CHARLSON MEDIO</u>	5 (DE3,11)	6 (DE2,81)	0,025
<u>CHARLSON ≥ 3</u>	340 (73,1%)	79 (84%)	0,026
<u>HEPATOPATÍA CRÓNICA</u>	45 (7,2%)	18 (15,4%)	0,003
<u>ENFERMEDAD NEUROLÓGICA CRÓNICA</u>	78 (12,4%)	24 (20,5%)	0,019
<u>INSUFICIENCIA RESPIRATORIA</u>	94 (15%)	57 (48,7%)	<0,001
<u>INSUFICIENCIA RENAL</u>	82 (13,1%)	39 (33,3%)	<0,001
<u>VENTILACIÓN MECÁNICA</u>	116 (18,5%)	43 (36,8%)	<0,001
<u>SHOCK</u>	98 (15,6%)	60 (51,3%)	<0,001
<u>CANDIDA SCORE (MEDIA)</u>	1 (DE1,14)	2 DE (1,4)	<0,001
<u>C.PARAPSILOSIS</u>	186 (29,6%)	22 (18,8%)	0,017
<u>ORIGEN PRIMARIO</u>	209 (33,3%)	61 (52,1%)	< 0,001
<u>ORIGEN CATÉTER</u>	296 (47,1%)	27 (23,1%)	< 0,001
<u>PACIENTE DE UCI</u>	139 (22,1%)	49 (41,9%)	< 0,001
<u>PACIENTE PEDIÁTRICO</u>	36 (5,7%)	1 (0,9%)	0,026
<u>HC DE CONTROL (321)</u>	232 (85,9%)	8 (15,7%)	<0,001
<u>ECO (320)</u>	142 (53%)	7 (13,5%)	<0,001
<u>FO (320)</u>	180 (66,9%)	3 (5,9%)	<0,001

Tabla 15. Factores de riesgo asociados con mortalidad temprana a los 7 días. Análisis Multivariable

<u>VARIABLES</u>			UNIVARIABLE	MULTIVARIABLE	
	<u>Vivos</u>	<u>Fallecidos</u>	<u>p</u>	<u>OR (IC95%)</u>	<u>p</u>
<u>EDAD</u>	61 (DE21)	69 (DE16)	0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
<u>INSUFICIENCIA RESPIRATORIA</u>	94 (15%)	57 (48,7%)	<0,001	2,91 (1,72-4,9)	<0,001
<u>SHOCK SÉPTICO</u>	98 (15,6%)	60 (51,3%)	<0,001	3,5 (2,11-5,97)	<0,001
<u>ORIGEN PRIMARIO</u>	209 (33,3%)	61 (52,1%)	< 0,001	2,69 (1,69-4,3)	<0,001
<u>ORIGEN ABDOMINAL</u>	51 (8,1%)	15 12,8%	0,1	2,36 (1,15-4,83)	0,019

Modelo predictivo, área bajo la curva 0,78.

Los factores independientemente asociados a la mortalidad a los 7 días fueron la edad media mayor (69 años OR 1,02 IC 95% 1,01-1,03), una mayor gravedad clínica en el momento de la candidemia, como la presencia de insuficiencia respiratoria (OR 2,91, IC 95% 1,72-4,9) y el Shock séptico (OR 3,5 IC 95% 2,11-5,97) y tener un origen primario (OR 2,69 IC 95% 1,69-4,3) o abdominal (OR 2,36 IC 95% 1,15-4,83) de la candidemia.

El área bajo la curva del modelo predictivo multivariante fue de 0,78.

Tabla 16. Factores de riesgo asociados con mortalidad a los 30 días. Análisis univariable

<u>VARIABLE</u>	<u>VIVOS n=498</u>	<u>FALLECIDOS n=247</u>	<u>p</u>
<u>EDAD MEDIA</u>	60 (DE22)	65 (DE17)	0,003
<u>CHARLSON MEDIO</u>	5 (DE 3)	6 (DE 3)	<0,001
<u>CHARLSON ≥ 3</u>	256 (71,1%)	163 (81,9%)	0,005
<u>HEPATOPATÍA CRÓNICA</u>	34 (6,8%)	29 (11,7%)	0,023
<u>E. NEUROLÓGICA CRÓNICA</u>	57 (11,4%)	45 (18,2%)	0,011
<u>CATÉTER</u>	283 (56,8%)	164 (66,4%)	0,012
<u>NTP</u>	207 (41,6%)	103 (52,6%)	0,004
<u>ANTIBIÓTICO PREVIO</u>	335 (67,3%)	190 (76,9%)	0,007
<u>INSUFICIENCIA RESPIRATORIA</u>	59 (11,8%)	92 (37,2%)	<0,001
<u>INSUFICIENCIA RENAL</u>	55 (11%)	66 (26,7%)	<0,001
<u>VENTILACIÓN MECÁNICA</u>	69 (13,9%)	90 (6,4%)	<0,001
<u>SHOCK</u>	49 (9,8 %)	109 (44,1%)	<0,001
<u>CANDIDA SCORE (MEDIA)</u>	1 (DE1)	2 (DE1)	<0,001
<u>C.ALBICANS</u>	212 (42,6%)	132 (53,4%)	0,005
<u>C.PARAPSILOSIS</u>	151 (72,6%)	57 (23,1%)	0,038
<u>ORIGEN PRIMARIO</u>	163 (32,7%)	107 (43,3%)	0,005
<u>ORIGEN CATÉTER</u>	241 (48,4%)	82 (33,2%)	0,001
<u>ORIGEN ABDOMINAL</u>	35 (7%)	31 (12,6%)	0,013
<u>PACIENTE DE UCI</u>	85 (17,1%)	103 (41,7%)	< 0,001
<u>PACIENTE QUIRÚRGICO</u>	174 (23,4%)	40 (5,4%)	< 0,001
<u>PACIENTE PEDIÁTRICO</u>	33 (6,6%)	4 (1,6%)	0,003
<u>TTO FLUCO</u>	236 (71,3%)	80 (57,1%)	0,003
<u>TTO CANDINA</u>	75 (22,7%)	47 (33,6%)	0,013
<u>HC DE CONTROL (321)</u>	199 (89,2%)	41 (41,8%)	<0,001
<u>ECO (320)</u>	115 (52%)	34 (34,3%)	0,003
<u>FO (320)</u>	161 (72,5%)	22 (22,4%)	<0,001

Tabla 17. Factores de riesgo asociados con mortalidad temprana a los 30 días. Análisis multivariable

VARIABLES			UNIVARIABLE	MULTIVARIABLE	
	Vivos	Muertos	p	OR	p
EDAD	60 (DE22)	65 (DE17)	0,003	1,02 (1,00-1,03)	0,010
CHARLSON	5 (DE 3)	6 (DE 3)	<0,001	1,12 (1,04-1,21)	0,001
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	59 (11,8%)	92 (37,2%)	<0,001	1,74 (1,04-2,91)	0,032
SHOCK SÉPTICO	49 (9,8 %)	109 (44,1%)	<0,001	5,58 (3,38-9,23)	<0,001
C.ALBICANS	212 (42,6%)	132 (53,4%)	0,005	1,67 (1,10-2,55)	0,016
ORIGEN PRIMARIO	163 (32,7%)	107 (43,3%)	0,005	2,44 (1,55-3,81)	<0,001
ORIGEN ABDOMINAL	35 (7%)	31 (12,6%)	0,013	3,16 (1,59-6,29)	0,001
PACIENTE UCI	85 (17,1%)	103 (41,7%)	< 0,001	2,18 (1,32-3,60)	0,002

Modelo predictivo, área bajo la curva 0,82.

Los factores independientemente asociados a la mortalidad a los 30 días fueron una edad media mayor (65 años frente a 60 años, OR 1,02 IC 95% 1,00-1,03) y presentar más comorbilidades (Charlson 6 frente a Charlson 5, OR 1,12 IC 95% 1,04-1,21).

Una presentación clínica más grave en el momento de la candidemia también se asoció con la mortalidad a los 30 días, como la presencia de insuficiencia respiratoria (OR 1,74 IC 95% 1,04-2,91) y el shock séptico (OR 5,58 IC 95% 3,38-9,23). El ingreso en UCI (OR 2,18 IC 95% 1,32-3,60), el presentar un asilamiento de *C.albicans* (OR 1,67 IC 95% 1,10-2,55) y un origen primario (OR 2,44 IC 95% 1,55-3,81) abdominal (OR 3,16 IC 95% 1,59-6,29) de la candidemia también fueron factores asociados con la mortalidad a los 30 días. El área bajo la curva del modelo predictivo multivariante fue de 0,82.

7.2 Objetivo 2. Análisis de dos diferentes periodos del estudio

Dado el comportamiento diferente de la candidemia a lo largo de los 20 años se decidió hacer un análisis comparativo de periodos: por un lado, un periodo más reciente (2010-2018), con unas incidencias acumuladas interanuales similares y que reflejara un manejo clínico más actualizado, y por otro lado un periodo anterior (2000-2009), con incidencias anuales crecientes (incluyendo el año 2007 como el de mayor incidencia) y prácticas clínicas y factores de riesgo diferentes a las actuales.

Se identificaron 419 episodios de candidemia desde el 1 de enero del año 2000 hasta el 31 de diciembre del año 2009 (primer periodo) y 326 desde el 1 de enero del año 2010 hasta el 31 de diciembre del año 2018 (segundo periodo).

Las características de los pacientes a lo largo de los dos periodos se resumen en la tabla 18

Tabla 18. Características de los pacientes a lo largo de los dos periodos del estudio

VARIABLES	2000-2009 n=419	2010-2018 n=326	p	OR
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS				
SEXO (VARÓN)	234 (55,8%)	191 (58,6) %	0,453	1,11 (0,83-1,49)
EDAD MEDIA	59 (DE 21,5)	65 (DE19)	<0,001	1,01 (1-1,02)
CHARLSON ≥ 3	157 (66,2%)	262 (81,4%)	<0,001	2,22 (1,5-3,2)
COMORBILIDADES				
EPOC	29 (6,9%)	41 (12,6%)	0,009	1,93 (1,17-3,1)
DM	51 (12,2%)	82 (25,2%)	<0,001	2,4 (1,65-3,5)
HEPATOPATÍA CRÓNICA	36 (8,6%)	27 (8,3%)	0,88	0,96 (0,57-1,61)
NEFROPATÍA	33 (7,9%)	50 (15,3%)	0,001	2,11 (1,3-3,3)
HIV	12 (2,9%)	4 (1,2%)	0,126	0,421 (0,13-1,31)
E. NEUROLÓGICA CRÓNICA	43 (10,3%)	59 (18,1%)	0,002	1,93 (1,26-2,9)
E. DEL TEJIDO CONECTIVO	4 (1%)	20 (6,1%)	<0,001	6,78 (2,29-20)
TUMOR SÓLIDO	117 (27,9%)	116 (35,6%)	0,025	1,42 (1,04-1,94)
TUMOR HEMATOLÓGICO	37 (8,8%)	23 (7,1%)	0,377	0,78 (0,45-1,34)
FACTORES DE RIESGO				
NTP	174 (41,5%)	163 (50 %)	0,021	1,4 (1,05-1,88)
NEUTROPENIA	33 (7,9%)	16 (4,9%)	0,105	0,6 (0,32-1,11)
INTERVENCIÓN QX	102 (24,3%)	180 (55,2%)	<0,001	3,83 (2,8-5,2)
INGRESOS PREVIO	101 (25%)	145 (44,9%)	p<0,001	2,44 (1,78-3,34)
CATÉTER	188 (44,9%)	259 (79,4%)	p<0,001	4,75 (3,41-6,61)
COLONIZACIÓN	57 (25%)	45 (77,6%)	p<0,001	10,3 (5,22-20,6)
AF PREVIO	38 (9,1%)	53 (16,3%)	0,003	1,94 (1,24-3,03)
ATB PREVIO	230 (54,9%)	295 (90,5%)	<0,001	7,8 (5,15-11,86)
PRESENTACIÓN CLÍNICA				
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	63 (15%)	88 (27%)	<0,001	2,08 (1,45-3)
INSUFICIENCIARENAL	59 (14,1%)	62 (19 %)	0,070	1,4 (0,97-2,11)
VENTILACIÓN MECÁNICA	97 (23,7%)	62 (19%)	0,172	0,78 (0,54-1,11)
SHOCK	81 (19,3%)	77 (23,6%)	0,156	1,29 (0,9-1,83)
ESPECIE				
C.ALBICANS	181 (43,2%)	163 (50%)	0,065	1,31 (0,98-1,75)
C.PARAPSILOSIS	144 (34,4%)	64 (19,6%)	< 0,001	0,46 (0,33-0,65)
C.GLABRATA	53 (12,6%)	69 (21,2%)	0,002	1,85 (1,25-2,7)
C.TROPICALIS	19 (4,5%)	10 (3,1%)	0,304	0,66 (0,3-1,45)
C.KRUSEI	6 (1,4%)	6 (1,8%)	0,660	1,29 (0,41-4)
C.LUSITANIE	7 (1,7%)	4 (1,2%)	0,618	0,73 (0,21-2,51)
C.GUILLERMONDI	6 (1,4%)	3 (0,9%)	0,52	0,63 (0,15-2,57)
OTRAS	3 (0,7 %)	3 (1,8%)	0,163	2,6 (0,64-10,4)
ORIGEN				
PRIMARIA	184 (43,9%)	86 (26,4%)	< 0,001	0,45 (0,33-0,62)
CATÉTER	158 (37,7%)	165 (50,6%)	< 0,001	1,69 (1,26-2,27)
ABDOMINAL	30 (7,2%)	36 (11%)	0,064	1,61 (0,96-2,67)
URINARIA	31 (7,4%)	33 (10,1%)	0,188	1,4 (0,84-2,35)
TRATAMIENTO DE INICIO				
TTO CON FLUCONAZOL	161 (78,9%)	155 (58,1%)	<0,001	0,37 (0,24-0,56)
TTO CON EQUINOCANDINAS	19 (9,3%)	103 (38,6%)	<0,001	6,11 (3,59-10,4)
TTO CON AMBISOME	19 (9,3%)	8 (3%)	0,003	0,31 (0,12-0,7)

PRONÓSTICO				
CANDIDEMIA DE BRECHA	63 (15%)	46 (14,1%)	0,723	0,92 (0,61-1,4)
RESISTENCIA A FLUCONAZOL	0	23 (7,5%)	<0,001	0,59 (0,54-0,63)
MORTALIDAD A LOS 7 DÍAS	64 (15,3%)	53 (16,3%)	0,714	1,07 (0,72-1,6)
MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS	147 (35,1%)	100 (30,7%)	0,205	0,81 (0,61-1,11)

7.2.1 Características demográficas. edad y sexo

La media de edad en el primer periodo del estudio fue de 59 ± 22 años mientras en el segundo periodo fue de 65 ± 19 años ($p=0,001$).

En ambos periodos del estudio (2000-2009 y 2010-2018) se observó una predominancia de varones.

7.2.2 Distribución según área de hospitalización y adquisición de la infección

• 2000-2009

La mayoría de los pacientes en el primer periodo estaban ingresados en UCI observándose una disminución de los ingresos en esta área en el segundo periodo (29,5%, $n=125$ frente a un 19,3% $n=63$) ($p=0,001$).

Durante el primero periodo el área médica representó la segunda área con más ingresos (26,7%, $n=122$) seguida por el área quirúrgica (22,2%, $n=93$), por el área de oncohematología (14,3%, $n=60$) y por último el área pediátrica, representando un 6,9% ($n=29$).

• 2010-2018

En el segundo periodo se observó un aumento de los pacientes ingresados en cirugía, representando el área con el mayor número de ingresos en este periodo. Se observó un aumento de los ingresos a cargo del área quirúrgica comparando los dos periodos, de un 22,2% ($n=93$) en el primero periodo a un 37,1% en el segundo periodo ($n=121$) ($p<0,001$).

El área médica representó la segunda área con más ingresos también en el segundo periodo del estudio (27,9%, $n= 91$) seguida por el área de UCI (19,3%, $n= 63$) y por el área oncohematológica (13,2%, $n= 43$).

Las candidemias del área pediátrica representaron un 2,5% ($n=8$) observándose un descenso significativo respecto al primer periodo ($p=0,005$). (Tabla 19, figura 27)

La adquisición de la infección nosocomial en el 86% de los pacientes del primer periodo del estudio (n=361) aumentó al 98,5% de los casos del segundo periodo del estudio (n=322) (p<0,001, OR 0,77. IC 0,28-0,21). (Figura 28)

Tabla 19. Distribución de los pacientes en los Servicios médicos en los dos periodos del estudio

ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN	2000-2009 n=419	2010-2018 n=326	p	OR
PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO	60 (14,3%)	43 (13,2%)	0,658	0,9 (0,59-1,38)
PACIENTE DE UCI	125 (29,8%)	63 (19,3%)	0,001	0,56 (0,39-0,79)
PACIENTE QUIRÚRGICO	93 (22,2%)	121 (37,1%)	< 0,001	2 (1,5-2,8)
PACIENTE MEDICO	112 (26,7%)	91 (27,9%)	0,719	1,06 (0,76-1,46)
PACIENTE PEDIÁTRICO	29 (6,9%)	8 (2,5%)	0,005	0,33 (0,15-0,75)

Figura 27. Distribución de las candidemia por áreas del hospital

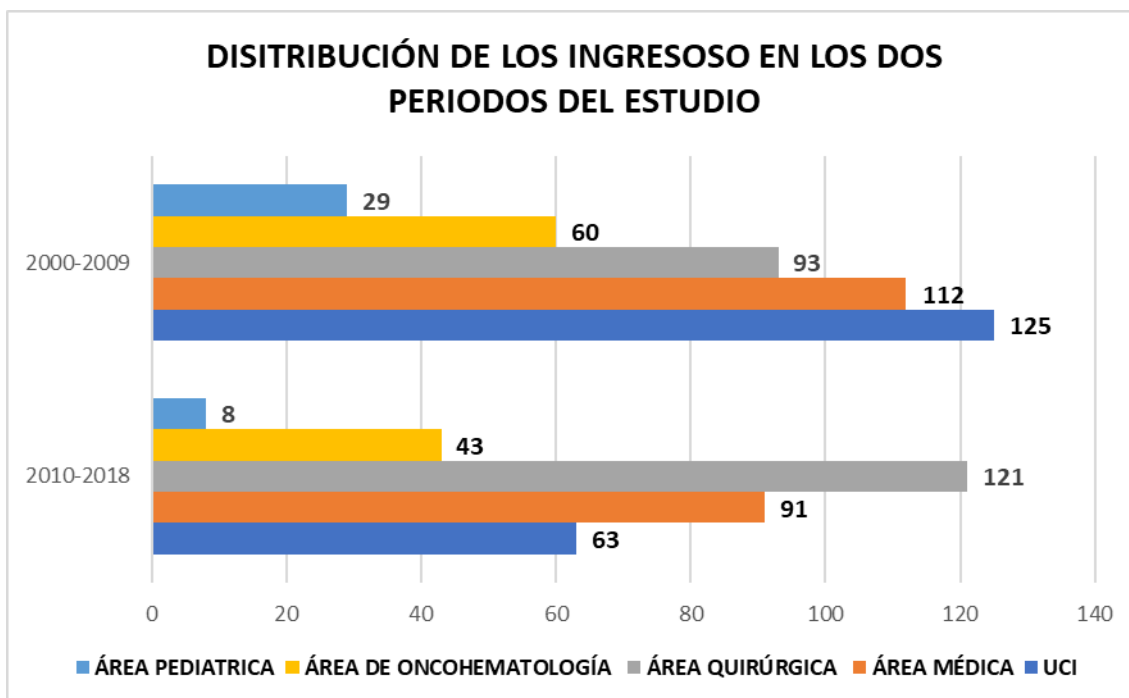
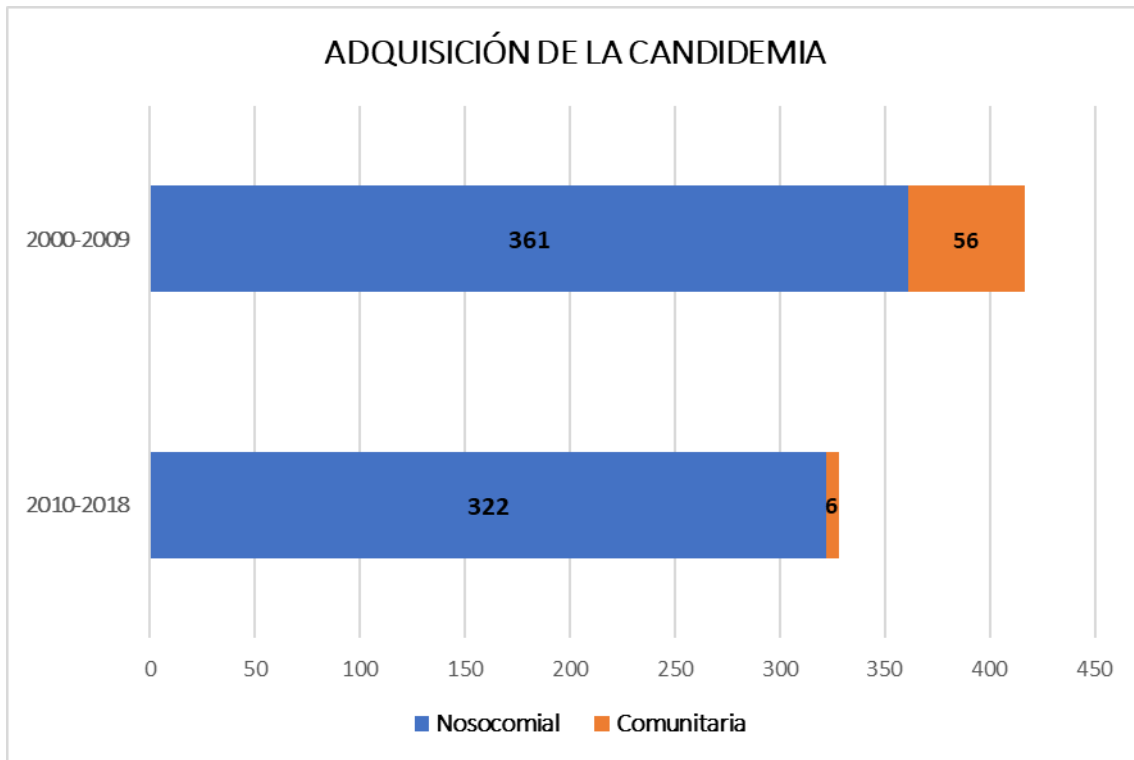


Figura 28. Adquisición de la candidemia



7.2.3 Características clínicas de los pacientes y factores de riesgo

7.2.3.1 Comorbilidades

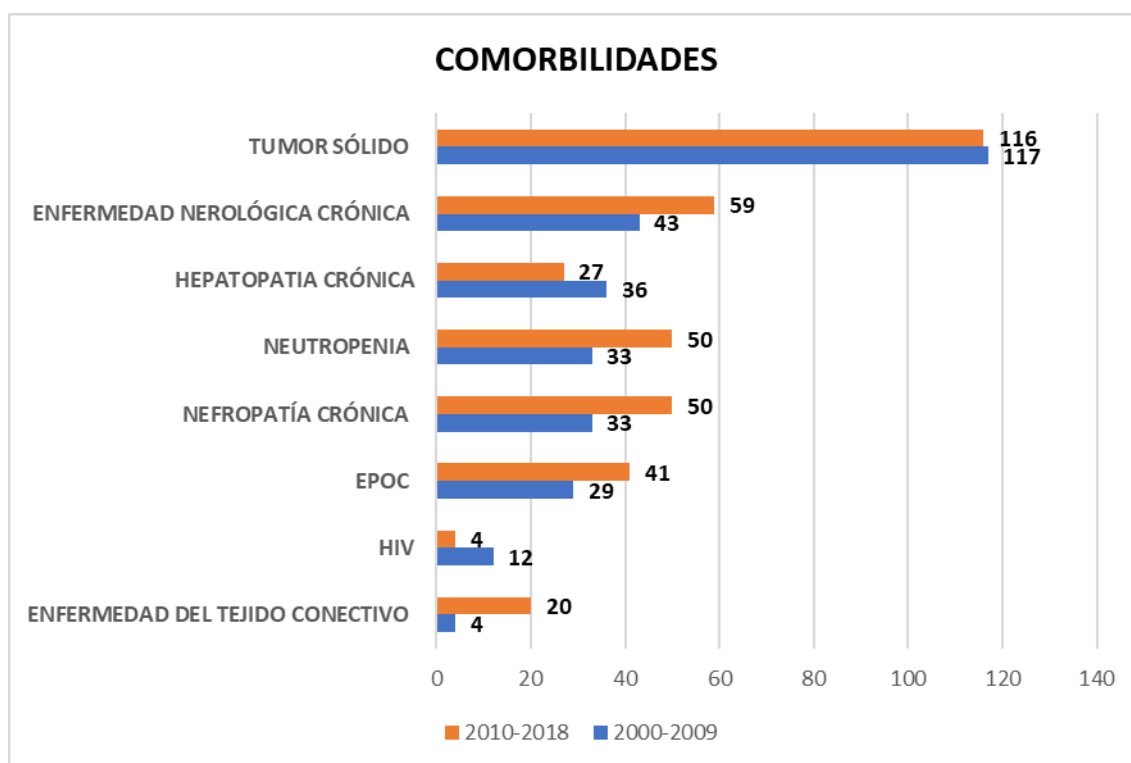
Los pacientes del segundo periodo eran más mayores y presentaban más comorbilidades respecto al primer periodo.

El índice de Charlson medio a lo largo del primer periodo del estudio fue de 4,61, DE 3,3, mientras en el segundo periodo fue de 5,12, DE 2,9, ($p=0,032$)

Los pacientes del segundo periodo presentaban neoplasia sólida en un 35,6% de los casos frente a un 25,9% de los pacientes del primer periodo ($p=0,025$).

El EPOC (6,9% frente a 12,6%, $p=0,009$) la nefropatía crónica (7,9% frente a 15,3%, $p=0,001$), la diabetes (12,2% frente a 25,2%, $p<0,001$), las enfermedades neurológicas crónicas (10,3% frente a 18,1%, $p=0,002$) y las enfermedades del tejido conectivo (1% frente a 6,1%, $p<0,001$) fueron todas ellas más frecuentes en el segundo periodo del estudio. (Figura 29)

Figura 29. Comorbilidades 2000/2009-2010/2018



7.2.3.2 Factores de riesgo predisponentes a candidemia

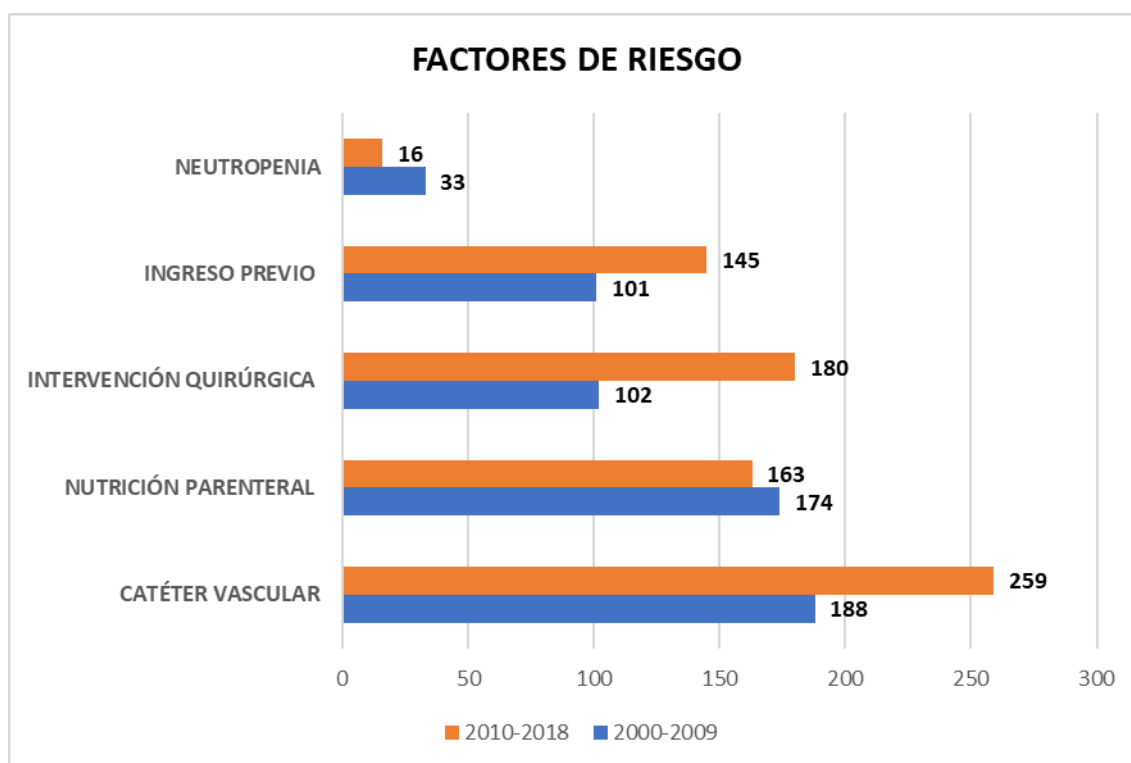
En cuanto a los factores de riesgo clásicos de candidemia, el haber tenido un ingreso previo (44,8% frente a 24,1%, $p < 0,001$), el ser portador de un catéter vascular (79,4% frente a 44,9%, $p < 0,001$) y el recibir nutrición parental (50 % frente a 41,5%, $p = 0,021$) fueron más frecuentes en el segundo periodo del estudio frente al primero.

También el haber sido sometido a una cirugía fue más frecuente en el segundo periodo: 55,2% frente a 24,3% ($p = 0,001$). En este segundo periodo la cirugía más frecuente fue la cirugía abdominal en un 55% de los casos.

Tener un ingreso en los 2 meses previos a la candidemia (44,9% versus 25%, $p < 0,001$) el haber recibido un antifúngico previo (16,3% versus 9,1%, $p = 0,003$) y el haber recibido un antibiótico previo (90,5% versus 54,9%, $p < 0,001$) también fueron factores de riesgo más frecuentes en el segundo periodo.

La neutropenia fue el único factor de riesgo que se observó más en el primer periodo del estudio: 7,9% versus 4,9%, aunque sin significación estadística (Figura 30).

Figura 30. Factores de riesgo 2000/2009-2010/20108



7.2.4 Aspectos microbiológicos

C.albicans fue la especie más prevalente en ambos periodos, representando un 43,2% y un 50%, respectivamente. No se observó incremento de las especies no albicans en el segundo periodo del estudio.

C.parapsilosis presentó una disminución significativa en el segundo periodo: 19,6% frente a 34,4%.

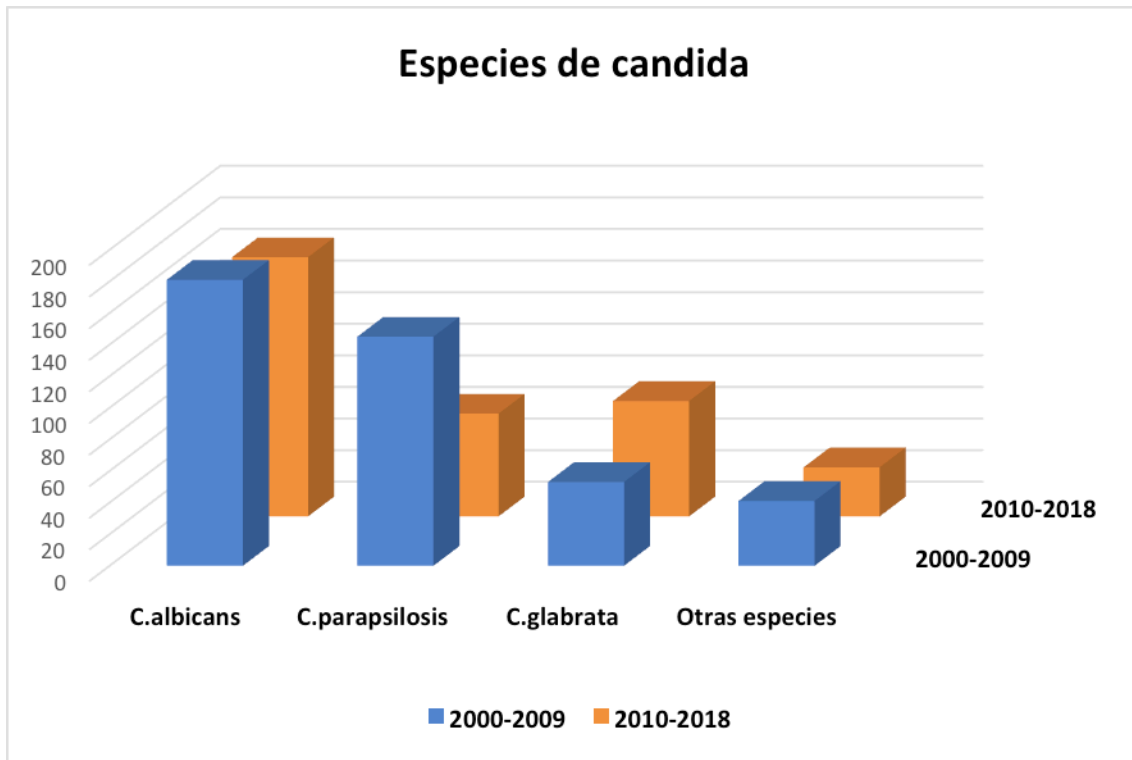
Por otro lado, se observó un aumento significativo de *C.glabrata* en el segundo periodo del estudio, siendo la segunda especie más aislada y pasando a representar un 21,2% frente a un 12,6% en el primer periodo ($p=0,002$).

Las demás especies se mantuvieron con porcentajes estables a lo largo de ambos periodos. (Figura 31)

La resistencia a fluconazol se describió sólo en el segundo periodo del estudio y fue un 7,5% de la muestra de los pacientes del segundo periodo.

La candidemia de brecha fue similar en ambos periodos: 15% frente a 14,1%.

Figura 31. Especies de Candida. 2000/2009- 2010/2018



7.2.5 Presentación clínica

Al igual que la comorbilidad y los factores de riesgo pusieron en evidencia un tipo de paciente más vulnerable en el segundo periodo, las manifestaciones clínicas también confirman una mayor gravedad.

La fiebre (56,3% frente a 88%, $p<0,001$) y la insuficiencia respiratoria (15% frente a 27%, $p<0,001$) fueron más frecuentes en el segundo periodo del estudio.

7.2.6 Origen de la candidemia

El origen primario de la infección fue el más frecuente en el primer periodo del estudio, observándose una disminución significativa en el segundo periodo (de un 44% a un 26%, $p<0,001$).

El origen más frecuente en el segundo periodo del estudio fue la infección relacionadas a catéter vascular, representando un 50% y detectándose un aumento significativo en la incidencia respecto al primer periodo (50% frente a 37,7%, $p<0,001$)

También se observó un incremento en las candidemias de origen abdominal (de 7,2% a 11%) y en las de origen urinario (de 7,4% a 10,1%) en el segundo periodo del estudio. (Figura 32)

Figura 32. Origen de la candidemia 2000/2009-2010/2018

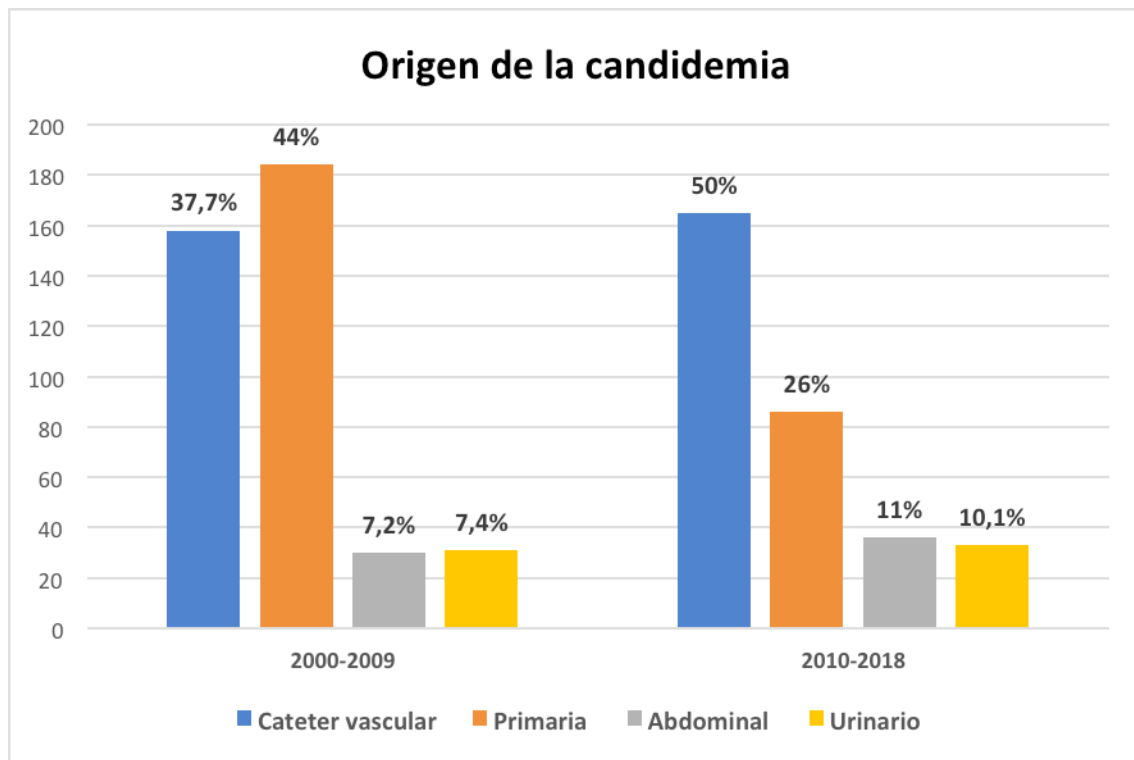
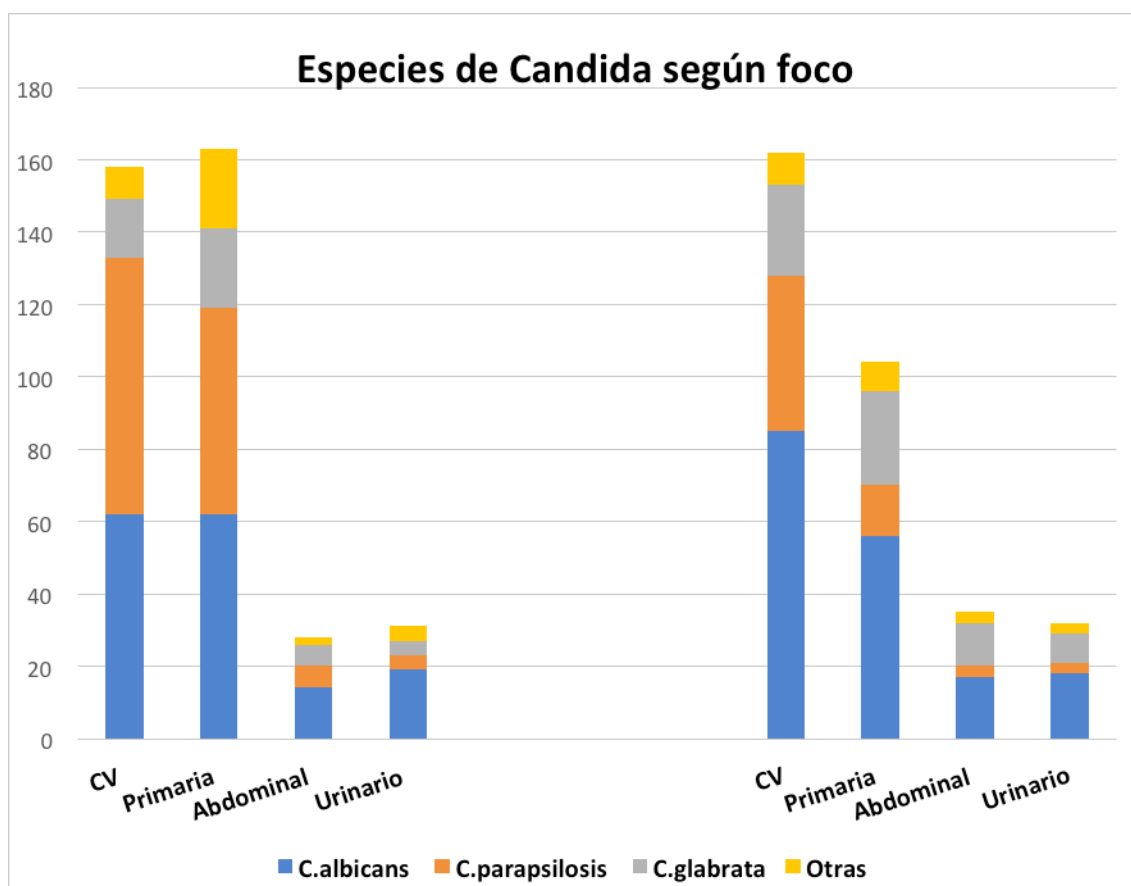


Figura 33. *Especies de Candida según foco 2000/2009-2010/2018*



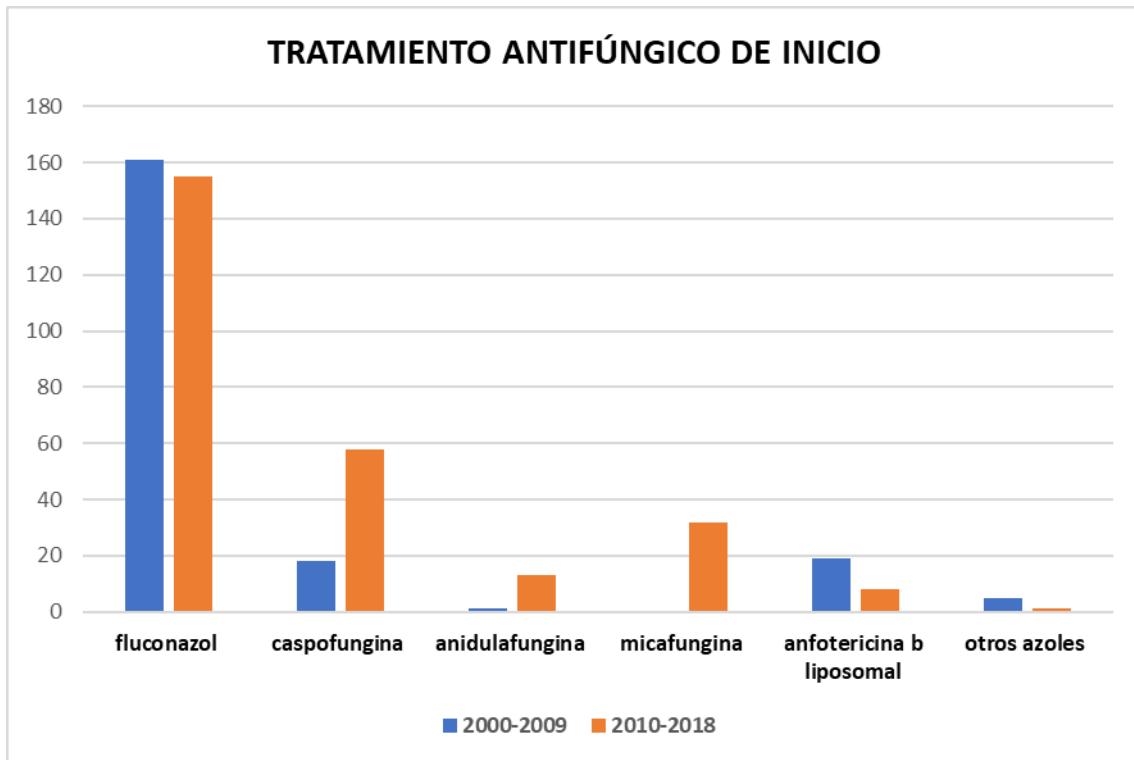
Dentro de las candidemias por catéter se observó una disminución de *C.parapsilosis* en el segundo periodo (44,9% versus 26,1%, $p<0,001$)

También se observó un aumento de *C.glabrata* en las candidemia abdominal durante el segundo periodo (36,1% vs 16,7%, $p=0,077$), aunque *C.albicans* siguió siendo la especie más representada. (Figura 33)

7.2.7 Tratamiento antifúngico de inicio

El fluconazol fue al antifúngico más utilizado como tratamiento de inicio a lo largo de ambos periodos del estudio. Sin embargo, se observó un incremento significativo en el uso de las equinocandinas en el segundo periodo del estudio, de un 9,3% a un 38,6% ($p<0,001$) y una disminución en el uso de anfotericina B, de un 9,3% a un 3%, $p=0,003$. (Figura 34)

Figura 34. Antifúngico de inicio 2000/2009-2010/2018



7.2.8 Mortalidad

La población del segundo periodo del estudio fue más vulnerable y presentó importantes factores de riesgo para padecer una candidemia, pero, a pesar de ello, la mortalidad fue similar en ambos periodos

La mortalidad a los 7 días fue del 15,5% en el primer periodo del estudio y del 16,3% en el segundo periodo.

La mortalidad a los 30 días fue del 35,1% en el primer periodo del estudio y disminuyó al 30,7% en el segundo periodo, sin detectarse diferencias estadísticamente significativas.

Se realizó análisis univariable y multivariable para determinar los factores de riesgo independientemente asociados con la mortalidad a los 7 y a los 30 días no difiere significativamente del análisis efectuada por el periodo completo.

7.3 Objetivo 3. Análisis de un paquete de medidas

En relación con el beneficio observado en otros estudios, en enero de 2016 se implantaron en el centro una serie de medidas protocolizadas encaminadas a mejorar el pronóstico de la candidemia. Las medidas entraban en un paquete de actuaciones que se aplicaron a todos los pacientes del estudio que cumplían criterios de inclusión. La definición de las medidas se encuentra en el punto 6.1.5 del apartado Material y Métodos (variables del paquete de intervención).

Se incluyeron en este análisis los pacientes desde el año 2010 hasta el año 2018, excluyéndose los que habían fallecido en las primeras 48 horas (n=26).

En total se analizaron 300 casos de candidemia, 208 en el periodo preintervención incluyendo todas las candidemia del centro que no fallecieron en las primeras 48 horas, desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2015 y 92 en el periodo de intervención, desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2018.

7.3.1 Características basales de los pacientes

Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla 20.

Los pacientes presentaron similares características basales a excepción de algunas que se describen a continuación.

La edad media fue mayor en los pacientes del periodo de la intervención, siendo de 70 años (DE17), mientras en el periodo pre intervención fue 65 años (DE18) ($p < 0,001$).

El Charlson medio fue más elevado en los pacientes del grupo de intervención (5,41) frente a los de la preintervención (4,87) sin detectarse diferencias significativas.

Por lo que se refiere a los factores de riesgo para padecer una candidemia, los pacientes del grupo preintervención presentaban más neutropenia ($p = 0,008$) y presentaban mayor colonización por *Candida* spp. (85% frente a 60%, $p = 0,046$) respecto al grupo intervención.

Los pacientes del grupo intervención presentaron más frecuentemente un ingreso en los dos meses previos de la candidemia, en un 56% de los casos frente al 40,8% de los pacientes del grupo preintervención (0,015).

Las comorbilidades fueron similares en ambos grupos.

No se detectó diferencia en las especies aisladas en los dos grupos y la resistencia a fluconazol fue similar en ambos grupos (7,3% en el grupo preintervención y 7,7% en el grupo intervención). El uso de las equinocandinas como tratamiento de inicio se incrementó en el periodo de intervención, aumentando de un 32% a un 51,2% ($p=0,003$) mientras disminuyó el uso de fluconazol de un 65,2% a un 45,1% ($p=0,002$)

Tabla 20. Características basales de los casos en el periodo preintervención y postintervención

<u>VARIABLES</u>	<u>CASOS (300)</u>	<u>PREINTERV 2010-2015 (208)</u>	<u>INTERVENCIÓN 2016-2018 (92)</u>	<u>p</u>	<u>OR</u>
SEXO (VARÓN)	171 (57%)	121 (58,2%)	50 (54,3%)	0,537	0,85 (0,52-1,4)
EDAD MEDIA	65 (DE±18)	63 (DE±18)	70 (DE±17)	<0,001	1,02 (1-1,04)
COMORBILIDADES					
CHARLSON MEDIO	5 (DE 2,93)	4,87 (DE2,98)	5,41 (DE2,95)	0,113	1,07 (0,98-1,16)
EPOC	41 (13,7%)	30 (14,4%)	11 (12%)	0,566	0,8 (0,38-1,68)
DIABETES	76 (25,3%)	51 (24,5%)	25 (27,2%)	0,626	1,14 (0,65-2)
HEPATOPATÍA CRÓNICA	25 (8,3%)	15 (7,2%)	10 (10,9%)	0,290	1,56 (0,67-3,68)
NEFROPATÍA	45 (15%)	31 (14,9%)	14 (15,2%)	0,944	1,02 (0,51-2,03)
VALVULOPATÍA	32 (10,7%)	22 (10,6%)	10 (10,9%)	0,940	1,03 (0,46-2,27)
MCP	14 (4,7%)	12 (5,8%)	2 (2,2%)	0,173	0,36 (0,08-1,65)
HIV	4 (1,3%)	4 (1,9%)	0	0,181	0,68 (0,63-0,74)
E. NEUROLÓGICA CRÓNICA	52 (17,3%)	37 (17,8%)	15 (16,3%)	0,754	0,9 (0,46-1,73)
E. DEL TEJIDO CONECTIVO	20 (6,7%)	13 (6,3%)	7 (7,6%)	0,664	1,23 (0,47-3,2)
TUMOR SÓLIDO	110(36,7%)	75 (36,1%)	35 (38%)	0,742	1,08 (0,65-1,8)
TUMOR HEMATOLÓGICO	21 (7%)	20 (9,6%)	1 (1,1%)	0,008	0,1 (0,01-0,78)
TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO	8 (2,7%)	5 (2,4%)	3 (3,3%)	0,671	1,36 (0,32-5,85)
TRASPLANTE HEMATOLÓGICO	11 (3,7%)	11 (5,3%)	0	0,025	0,68 (0,63-0,73)
FACTORES DE RIESGO					
TRATAMIENTO PREVIO CON CORTICOIDES	56 (18,7%)	39 (18,8%)	17 (18,5%)	0,956	0,98 (0,52-1,84)
NUTRICIÓN PARENTERAL	151 (50,3%)	113 (54,3%)	38 (41,3%)	0,038	0,59 (0,36-0,97)
NEUTROPENIA	15 (5 %)	15 (7,2%)	0	0,008	0,68 (0,63-0,73)
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	170 (56,7%)	117 (56,3%)	53 (57,6%)	0,827	1,05 (0,64-1,73)
INGRESO PREVIO	135 (45,5%)	84 (40,8%)	51 (56%)	0,015	1,85 (1,12-3,04)
COLONIZACIÓN (55)	43 (78,2%)	34 (85%)	9 (60%)	0,046	0,26 (0,06-1)
CATÉTER	241(80,3%)	170 (81,7%)	71 (77,2%)	0,360	0,75 (0,41-1,4)
ANTIFÚNGICO PREVIO	50 (16,7%)	37 (17,8%)	13 (14,1%)	0,433	0,76 (0,38-1,51)
ANTIBIÓTICO PREVIO	273 (91%)	189 (90,9%)	84 (91,3%)	0,902	1,05 (0,44-2,5)
CANDIDA SCORE	1,2 (DE 1,3)	1,18 (DE1,14)	1,2 (DE1,3)	0,676	1 (0,8-1,23)
PRESENTACIÓN CLÍNICA					
SHOCK	60 (20%)	42 (20,2%)	18 (19,6%)	0,900	0,96 (0,51-1,78)
VENTILACIÓN MECÁNICA	52 (17,3%)	37 (17,8%)	15 (16,3%)	0,754	0,9 (0,46-1,73)

ORIGEN					
PRIMARIA	71 (23,7%)	47 (22,6%)	24 (26,1%)	0,512	1,2 (0,68-2,13)
CATÉTER	159 (53 %)	114 (54,8%)	45 (48,9%)	0,346	0,78 (0,48-1,29)
ABDOMINAL	33 (11%)	18 (8,7%)	15 (16,3%)	0,051	2,05 (0,98-4,28)
URINARIA	31 (10,3%)	25 (12%)	6 (6,5%)	0,149	0,51 (0,20-1,29)
ESPECIE					
<i>C.ALBICANS</i>	152(50,7%)	109 (52,4%)	43 (46,7%)	0,366	0,79 (0,48-1,3)
<i>C.PARAPSILOSIS</i>	59 (19,7%)	45 (21,6%)	14 (15,2%)	0,197	0,65 (0,33-1,25)
<i>C.GLABRATA</i>	60 (20%)	38 (18,3%)	22 (23,9%)	0,260	1,4 (0,77-2,54)
<i>C.TROPICALIS</i>	10 (3,3%)	4 (1,9%)	6 (6,5%)	0,041	3,55(0,97-12,9)
<i>C.KRUSEI</i>	5 (1,7%)	2 (1%)	3 (3,3%)	0,151	3,47 (0,57-21,1)
<i>C.LUSITANIE</i>	4 (1,3%)	0	4 (4,3%)	0,002	0,29 (0,25-0,35)
<i>C.GUILLERMONDI</i>	3 (1%)	3 (1,4%)	0	0,247	0,69 (0,64-0,74)
OTROS	6 (2%)	6 (2,9%)	0	0,100	0,69 (0,64-0,74)
RESISTENCIA A FLUCONAZOL (284)	21 (7,4%)	14 (7,3%)	7 (7,7%)	0,895	1,06 (0,41-2,73)
DISTRIBUCIÓN SERVICIOS					
CASO ÁREA QUIRÚRGICA	116 (38,7%)	82 (39,4%)	34 (37%)	0,686	0,9 (0,54-1,49)
CASO ÁREA MÉDICA	82 (27,3%)	53 (25,5%)	29 (31,5%)	0,279	1,34 (0,78-2,3)
CASO UCI	53 (17,7%)	35 (16,8%)	18 (19,6%)	0,566	1,2 (0,64-2,25)
CASO ONCOHEMATOLOGÍA	42 (14%)	34 (16,3%)	8 (8,7%)	0,078	0,48 (0,22-1,09)
CASO PEDIATRÍA	7 (2,3%)	4 (1,9%)	3 (3,3%)	0,479	1,7 (0,37-7,8)
TRATAMIENTO DE INICIO					
TRATAMIENTO CON FLUCO	153(58,5%)	116 (65,2%)	37 (45,1%)	0,002	0,43 (0,25-0,74)
TTO CON CANDINAS	99 (38%)	57 (32%)	42 (51,2%)	0,003	2,2(1,3-3,8)
TTO CON AMBISOME	7 (2,7%)	5 (2,8%)	2 (2,4%)	0,864	0,86 (0,16-4,5)

7.3.2 Variables de intervención

La adherencia a los indicadores de la intervención se muestra en la tabla 21. Durante el periodo de la intervención se observó una mejor adherencia al paquete de medidas respecto al periodo preintervención.

Hubo una mejoría en cuanto a la adecuación del tratamiento en las primeras 72 horas siendo del 74,6% en el periodo preintervención y del 85,5% en el periodo de la intervención ($p=0,046$).

La retirada del catéter en las primeras 72 horas también fue más frecuente en el periodo de la intervención, llegando a cumplirse en un 80,3% de los casos frente a un 58,5% de los casos en la preintervención ($p=0,001$).

Las medidas dirigidas a la identificación de un candidemia complicada, como la realización de una ecocardiografía, de una oftalmoscopia y de los hemocultivos de control a las 72 horas hasta negativización también se incrementaron en el periodo de la intervención.

La ecocardiografía se realizó en un 63% de los pacientes durante el periodo de la intervención frente a un 42,8% del periodo preintervención.

La oftalmoscopia se realizó en un 70% de los pacientes durante el periodo de la intervención y en un 57,2% de los pacientes en el periodo de la postintervención ($p=0,043$).

Los hemocultivos de control se realizaron en un 87% de los casos durante el periodo de la intervención frente a un 76,9% de los casos en la preintervención.

Hubo un aumento en el uso de equinocandinas como tratamiento de inicio en los pacientes inestables desde el punto de vista hemodinámico, empleándose en un 73,3% de los pacientes durante el periodo de intervención y en un 58,3% de los pacientes en la preintervención.

La duración media del tratamiento fue mayor en el grupo de intervención siendo de 19, 8 (DE 12,2) días frente a 17 (DE 10,9) del periodo preintervención.

Tabla 21. Adherencia a las variables de la intervención

<u>VARIABLES</u>	<u>CASOS (300)</u>	<u>PREINTERV 2010-2015 (208)</u>	<u>INTERVENCIÓN 2016-2018 (92)</u>	<u>P</u>	<u>OR</u>
<u>TRATAMIENTO ADECUADO</u>	230 (78,1%)	132 (74,6%)	71 (85,5%)	0,046	2 (1-4)
<u>TRATAMIENTO DE INICIO CON EQUINOCANDINA EN PACIENTE INESTABLE</u>	32 (62,7%)	21 (58,3%)	11 (73,3%)	0,313	1,9 (0,52-7,3)
<u>RETIRADA DEL CATÉTER</u>	157(65,1%)	100 (58,55)	57 (80,3%)	0,001	2,85 (1,47-5,5)
<u>ECO</u>	147 (49%)	89 (42,8%)	58 (63%)	0,001	2,3 (1,4-3,7)
<u>FONDO DE OJO</u>	183 (61%)	119 (57,2%)	64 (70%)	0,043	1,7 (1-2,8)
<u>HC DE CONTROL</u>	240 (80%)	160 (76,9%)	80 (87%)	0,045	2 (1-3,9)
<u>MEDIA DE DURACIÓN DEL TRATAMIENTO</u>	18,45(DE11,3)	17,8 (DE 10,9)	19,8 (DE 12,2)	0,199	1,01 (0,99-1,03)

7.3.3 Mortalidad

La mortalidad a los 7 días disminuyó en el grupo de intervención siendo del 5,4% (n=5) frente 10,6% (n=22)

La misma tendencia se observó en la mortalidad a los 30 días que fue del 18,5% (n=17) en el grupo de intervención frente al 27,4% (n=57) del grupo postintervención.

A pesar de la magnitud de las diferencias el reducido tamaño muestral hizo que no se detectaran diferencias estadísticamente significativas en estas proporciones.

Ajustando por los modelos predictivos de los factores de riesgo asociados a mortalidad a los 7 y 30 días previamente utilizados sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a los 7 días ($p=0,031$ OR 0,28 IC 95% 0,08-0,89) y a los 30 días ($p= 0,017$ OR 0,4 IC 95% 0,19-0,85). (Tabla 22)

Tabla 22. Mortalidad a los 7 y los 30 días en el periodo intervención y preintervención

<u>VARIABLES</u>	<u>CASOS</u> <u>(300)</u>	<u>PRE</u> <u>INTERVENCIÓN</u> <u>2010-2018</u> <u>(208)</u>	<u>INTERVENCIÓN</u> <u>2016-2018 (92)</u>	<u>P</u>	<u>OR</u>
<u>MORTALIDAD 7</u> <u>DÍAS</u>	27 (9%)	22 (10,6%)	5 (5,4%)	0,151	0,48 (0,17-1,32)
<u>MORTALIDAD 30</u> <u>DÍAS</u>	74 (24,7%)	57 (27,4%)	17 (18,5%)	0,098	0,6 (0,32-1,1)

7.4 Objetivo 4. Rentabilidad de la MRT-PCR y del Beta-D-glucano como métodos diagnósticos en candidiasis peritoneal

En el estudio se incluyeron 39 pacientes que cumplían criterios clínicos y analítico de peritonitis secundaria o terciaria. En 17 de ellos se confirmó el diagnóstico de peritonitis candidiásica tras obtenerse un cultivo positivo de una muestra peritoneal por *Candida* spp.

7.4.1 Características basales de los pacientes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos del estudio (candidiasis peritoneal confirmada y grupo control sin confirmación de candidiasis peritoneal, tabla 23)

Tabla 23. Características basales de los pacientes con CP y sin CP

	PACIENTES (n=39)	CANDIDIASIS PERITONEAL (N=17)	SIN CANDIDIASIS PERITONEAL (N=22)	p
EDAD (MEDIA AÑOS)	52 (DE 10)	54 (DE 11)	50 (DE10)	0,80
SEXO (VARÓN)	21 (53,8%)	10	11	0,74
TUMOR SÓLIDO	21 (53,8%)	9 (52,9%)	12 (54,4%)	1,0
DIABETES	4 (10,2%)	2 (11,7%)	2 (9%)	1,0
QUIMIOTERAPIA	4 (10,2%)	0	4 (18,2%)	0,12
TRATAMIENTO CONCORTICOIDES	4 (10,2%)	2 (11,7%)	2 (9%)	1,0
CVC	34 (87,1%)	17(100%)	17 (73,3%)	0,06
NUTRICIÓN PARENTERAL	16 (41%)	6 (35,2%)	10 (45,4%)	0,74
UCI	28 (71,8%)	13 (76,5%)	15 (68,2%)	0,72
SHOCK SEPTICO	22 (56,4%)	8 (47%)	14 (63,6%)	0,34
APACHE II > 14	16 (41%)	8 (47%)	8 (36,4%)	0,53
VENTILACIÓN MECÁNICA	16 (41%)	7 (41,2%)	9 (40,9%)	1,0
DIALISIS	3 (7,7%)	2 (11,7%)	1 (4,5%)	0,57
INDICE DE PITTET > 0,6	11 (28,2%)	8 (47%)	3(13,6%)	0,18
CANDIDA SCORE > 3	23 (59%)	10 (58,8%)	13 (59%)	1,0
TRATAMIENTO AF EMPÍRICO	35 (89,7%)	17(100%)	18 (81,8%)	0,12
MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS	9 (23%)	6 (35,3%)	3 (13,6%)	0,14

La edad media fue 54 años (DE 11) en el grupo de pacientes que presentaban peritonitis candidiásica frente a 50 años (DE10) del grupo sin peritonitis candidiásica (grupo control).

Por lo que se refiere a las comorbilidades, las neoplasias de órgano sólido fueron las más presentes, en 21 pacientes, 9 pacientes con PC (52,9%) y 12 en el grupo control (54,5%). La diabetes fue una comorbilidad presente en 4 pacientes, 2 en el grupo con PC (11,7%) y 2 en el grupo control (9%).

Treinta y cuatro pacientes eran portadores de un CVC en el momento de la inclusión, 17 en el grupo de PC (100%) y 17 (77,3%) en el grupo sin PC.

La nutrición parenteral se empleó en 16 pacientes, 6 pacientes en el grupo de PC (35,2%) y 10 (45,5%) en el grupo sin PC. Cuatro pacientes recibieron corticoesteroides en el grupo de PC (11,7%) y 2 en el grupo control (9%).

Cuatro pacientes estaban recibiendo regímenes de quimioterapia en el momento de la inclusión, cero en el grupo de PC y 4 (18,2%) en el grupo control.

El índice de colonización de Pittet fue $> 0,6$ en un total de 11 pacientes, 8 (47%) en el grupo de la PC frente solo a 3 pacientes (13,6%) en el grupo control.

El Candida score fue > 3 en 23 pacientes, confirmado la elevada sospecha de infección fúngica invasiva en la cohorte. De ellos 10 se encontraban en el grupo de PC (58,8%) y 13 (59%) pertenecían al grupo control.

La tipología de infección abdominal en los pacientes que presentaba peritonitis candidiásica se resumen en la tabla 24.

Tabla 24. Patología abdominal

PATOLOGÍA INTRABDOMINAL	PACIENTES (n=39)	PERITONITIS CANDIDIASICA (n=17)	SIN PERIOTONITIS CANDIDIASICA (n=22)
<u>PERFORACIÓN</u>	5	2	3
<u>DEHISCENCIA ABDOMINAL</u>	10	7	3
<u>ABSCESO ABDOMINAL</u>	7	2	5
<u>PANCREATITIS</u>	8	2	6
<u>PATOLOGÍA BILIAR</u>	9	4	5

Los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes graves. Veintiocho pacientes se encontraban en UCI postquirúrgica en el momento de la inclusión 13 de ellos presentaron diagnóstico de CP (76,55) frente a 15 (68,2%) del grupo control. Veinte y dos pacientes presentaron shock séptico, 8 en el grupo de PC (47%) y 8 en el grupo control (36,4%), 16 necesitaron ventilación mecánica no invasiva, 7 en el grupo de CP (41,2%) y 9 en el grupo control (40,9%).

7.4.2 Aislamientos microbiológicos

En los pacientes que presentaron diagnóstico de peritonitis candidiásica la mayoría de los cultivos peritoneales fueron positivos por *C.albicans* (10). El segundo patógeno más frecuentemente aislado fue *C.glabrata* (4) seguido por *C.tropicalis* (1) y por *C.krusei* (1). Un paciente no presentó crecimiento de hongo en el cultivo, pero la tinción de Calcoflour identificó estructuras fúngicas que posteriormente se confirmaron en el estudio histológico, sin poder determinar la especie.

En 15 cultivos peritoneales positivos por *Candida* spp se aislaron además microorganismos gram negativos y en 4 se aislaron cocos gram positivos.

Cuatro de los 17 pacientes que presentaban PC tuvieron hemocultivos positivos por *Candida* spp, aislándose *C.albicans* en 3 hemocultivos y *C.glabrata* en un hemocultivo. Estas mismas especies se aislaron en los respectivos líquidos peritoneales de los pacientes.

En 3 hemocultivos se aislaron bacterias gram negativas, en dos casos se trató de bacterias multirresistentes.

7.4.3 Tratamiento antifúngico empírico y pronóstico

Treinta y uno pacientes necesitaron cirugía para el control del foco. En los demás pacientes se realizó control del foco con colocación de un drenaje abdominal.

Tras la inclusión se empezó tratamiento antifúngico empírico en 35 pacientes, 17 (100%) de los que presentaron PC y 18 (81,8%) en el grupo control

La mayoría de los tratamientos antifúngicos empíricos de inicio fueron equinocandinas (n=29, 82,8%). En los restantes 6 pacientes se pautó fluconazol.

La mortalidad por cualquier causa a los 30 días fue del 23% (9 pacientes), 6 en el grupo con PC (35,5%) y 3 (13,6%) en el grupo que no presentaban PC sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en las proporciones.

7.4.4 Realización de MRT-PCR y BDG para el diagnóstico de candidiasis peritoneal

En la tabla 25 se muestran los resultados de la MRT-PCR y del BDG en todos los pacientes del estudio.

La MRT-PCR se realizó en un total de 38 pacientes antes de empezar el tratamiento antifúngico empírico, de los cuales 16 con PC confirmada y fue positiva en 4 de ellos con una sensibilidad del 25% (IC 8,3-52,6).

La MRT-PCR fue negativa en 20 de los 22 pacientes en los cuales no se confirmó PC alcanzando una especificidad del 90,9% (IC 69,4-98,4).

El VVP de la prueba fue de 66,7% (IC 24,1-94) y el VPN fue de 62,5% (IC 43,7-78,3).

Dado que 30 de los 31 pacientes que fueron reintervenidos necesitaron transfusión antes de la cirugía, para evitar el posible efecto dilucional de la transfusión sobre la sensibilidad de la MRT-PCR en 25 de ellos fue posible repetir la MRT-PCR en una muestra de plasma pretransfusional, evidenciándose una mejoría de los resultados. La sensibilidad de la MRT-PCR aumentó a un 63,6% ($p=0,06$ IC 31,6-87,6) y la especificidad y los VVP y VPN se mantuvieron similares.

La especificidad de la prueba fue elevada, siendo mayor del 85% independientemente de que se obtuviera en pacientes antes o después de ser sometidos a transfusión.

Las especies amplificadas y detectadas por MRT-PCR en suero fueron concordantes con las aisladas en los cultivos del líquido peritoneal en todos los casos excepto en dos.

Se realizó MRT-PCR en las muestras peritoneales de los pacientes con diagnóstico de PC con resultados escasos, siendo 9 de ellos un falso negativo, aunque no se observaron resultados falsos positivos en las muestras peritoneales del grupo control, indicando alta especificidad de la misma.

El BDG se realizó en 37 pacientes, 16 con diagnóstico de PC y 21 del grupo control.

El BDG fue mayor de 80 pg/ml en 15 de los 16 pacientes con PC con una sensibilidad del 93,55 (IC 67,7-99,7) y fue negativo en 6 de 21 pacientes sin diagnóstico de PC con una especificidad del 28,6% (IC 12,2-52,3). El VVP fue del 50% (IC 31,7-68,3) y el VPN del 85,7% (IC 42-99,2).

El BDG fue > de 260 pg/ml en 12 de los 16 pacientes con PC con una sensibilidad del 75% (IC 47,7-91,7) y fue negativo en 18 de 21 pacientes sin diagnóstico de PC alcanzando una especificidad del 85,7% (IC 62,6-96,2). El VVP fue de 80% (IC 51,4-94,7) y el VPN fue de 81,8% (IC 59-94).

Tabla 25. Rentabilidad de MRT-PCR y BDG en PC

	<u>SUERO PREVIO AL TRATAMIENTO AF</u>			<u>PLASMA PREVIO</u>		
	<u>EMPÍRICO</u>			<u>A LA TRASFUSIÓN</u>		
	<u>MRT-PCR</u> <u>(n=38)</u>	<u>BDG > 80</u> <u>pg/ml (n=37)</u>	<u>BDG>260</u> <u>pg/ml (n=37)</u>	<u>MRT-PCR</u> <u>(n=25)</u>	<u>BDG > 80</u> <u>pg/ml (n=25)</u>	<u>BDG>260</u> <u>pg/ml (n=25)</u>
<u>Sensibilidad,</u> <u>IC 95%</u>	4/16 (25%; 8,3- 52,6)	15/16 (93,8%, 67,7- 99,7)	12/16 (75%, 47,4- 91,7)	7/11 (63,6%, 31,6- 87,6)	7/11 (63,6%; 3,6- 87,7)	3/11 (27,3%; 7,3- 60,7)
<u>Especificidad,</u> <u>IC 95%</u>	20/22 (90,9%; 69,4- 98,4)	6/21 (26,8%, 12,2- 52,3)	18/21 (85,7%, 62,6- 96,2)	12/14 (85,7%, 56,1- 97,5)	8/14 (57,1%; 29,6- 81,2)	13/14 (92,9%; 64,2- 99,6)
<u>VPP, IC 95%</u>	4/6 (66,7%, 24,1- 94)	15/30 (50%; 31,7- 68,3)	12/15 (80%, 51,4- 94,7)	7/9 (77,8%, 40,2- 96)	7/13 (53,8%; 26,1- 79,6)	3/4 (75%; 21,9- 98,7)
<u>VPN, IC 95%</u>	20/32 (62,5%, 43,7- 78,3)	6/7 (85,7%, 42- 99,2)	18/22 (81,8%, 59-94)	12/16 (75%, 47,4- 91,7)	8/12 (66,7%, 35,4- 88,7)	13/21 (61,9%; 38,7- 81)

8 DISCUSIÓN

Este estudio recoge de forma exhaustiva una serie de 745 candidemias pertenecientes a un único centro hospitalario durante un periodo de 18 años con la finalidad de describir la epidemiología del centro y poder conseguir mejor control de la infección.

El objetivo 1 y 2 describen los cambios epidemiológicos de la candidemia a lo largo de 18 años en el Hospital Ramón y Cajal y analizan de forma comparativa los dos periodos del estudio (200-2009/2010-2018)

La media total de candidemias fue de 39 casos por año con una incidencia acumulada media de 1,18 candidemias por 1000 ingresos, observándose una correlación positiva media ($r=0,4$) entre el número de los ingresos y el número de episodios de candidemia (figura 3).

En la misma línea del estudio de Fortún et al.^[43], se evidenció un aumento de la candidemia en nuestro centro durante los primeros 8 años del estudio, con un pico máximo en el año 2018 de 84 episodios y una incidencia de 2,48 casos cada 1000 ingresos. Posteriormente, a partir del año 2009 hasta el 2018 se describió un descenso de la incidencia que se mantuvo uniforme con una frecuencia de 50-30 episodios por año y una incidencia media en de 1,14 casos cada 1000 ingresos (figura 3),

En general, la incidencia descrita en nuestro centro es superior a la descrita en estudios nacionales y multicéntricos por Pemán et al. (0.92 per 1000 ingresos en 44 hospitales nacionales en el año 2009) ^[65] y por de Puig-Asensio et al. (0,89 por 1000 ingresos en 29 hospitales en el año 2011).^[40]

Por lo que se refiere a otros estudios, la incidencia en nuestro centro también es superior a la descrita en centros del norte América y norte Europa (0,42-0,45-1,09 casos por 1000 ingresos).^{[31][219][220]}

Un estudio más reciente realizado en 5 centros en Italia y España desde 2008 a 2010, describe incidencias más elevadas respecto a nuestro estudio, de 1,55 por 1000 ingresos, reflejando mejor la realidad actual de la infección.^[221]

Resulta de toda forma complejo poder comparar y explicar la diferencia de incidencia de la candidemia observada en nuestro centro y la descrita en centros en distintos países, debido a las diferencias entre los estudios en la

distribución por edades, tipo de poblaciones estudiadas, variaciones en las prácticas de atención sanitaria y la distinta epidemiología local.

No se ha encontrado una explicación concreta en nuestro estudio para el pico de incidencia observado en el año 2008, pero una tendencia similar con una estabilización posterior de la incidencia se ha descrito en otras series en EEUU [31][32][33] y en países europeos como Francia y Dinamarca y Grecia.[2][39][222]

Es posible que eso guarde relación con todas las medidas aplicadas de mejor control de la infección del CVC sobre todo en los pacientes ingresados en UCI.[34] Analizando las especies aisladas en el pico del año 2008 se observa una prevalencia de *C.albicans* y *C.parapsilosis* que podría sugerir una relación con el escaso control del manejo de la infección de CVC (figura 16). Asimismo, en el segundo periodo se observa claramente una disminución de la incidencia de *C.parapsilosis* (34,4% de los aislados en los años 2000-2009 al 19,6% en los años 2010-2018, $p<0,001$) que podría justificar el mejor control de la infección relacionada a CVC (tabla 18, figura 31). Por ello es plausible que la estabilización de la incidencia en el segundo periodo del estudio guarde relación con el manejo más homogéneo de la infección y de la aplicación de las medidas de control de la infección, como la retirada temprana del CVC por parte de nuestro grupo.

Por lo que se refiere a la distribución de la candidemia relacionada a la edad de los pacientes se observan dos picos de mayor incidencia, uno en los pacientes menores de 1 año de edad y el otro en los mayores de 60 años (figura 4) como descrito en otras series.[40][35][36][37][39] Se ha observado también que los pacientes en el segundo periodo del estudio (2010-2018) presentaban una edad media mayor respecto a los pacientes del primer periodo (2000-2009), siendo de 65 años (DE 19) en el segundo periodo del estudio frente a 59 años (DE21,5) en el primer periodo del estudio (tabla 18). Ese dato se acompaña a una clara disminución de la incidencia de la candidemia en los pacientes ingresados en el área de pediatría que pasaron de un 6,9% en el primer periodo a un 2,5% en el segundo periodo, $p=0,005$ (tabla 19, figura 27). A este respecto se debe destacar que nuestro centro carece de Unidad de Neonatología. Al margen de eso, estos datos denotan un claro cambio del tipo de pacientes susceptible a sufrir una candidemia, identificando la edad avanzada un factor de riesgo importante y confirma lo previamente descrito en

otras series.^{[223][39][32]} De la misma forma la disminución de la candidemia en edad pediátrica se ha observado en otros estudios, sobre todo en países desarrollados.^{[224][32]}

En cuanto a la distribución de la candidemia en los distintos servicios del HRYC, el área quirúrgica representó el área con mayor número de candidemia (29% de los episodios totales) y si observamos la frecuencia por servicios la UCI postquirúrgica acumuló el mayor número de episodios, n=162 (figura 6 y 7). A pesar de ello a lo largo de los años se ha observado una disminución significativa de las candidemia en el área de UCI, posiblemente a expensa de los pacientes ingresados en UCI médica y un aumento de la incidencia en el área quirúrgica (figura 7). Los casos de candidemia en el área de Cuidados Intensivos pasaron de un 29,8% en el periodo de 2000-2009 a un 19,3% en el periodo de 2010-2018, $p=0,001$, mientras que en el área quirúrgica se observó un aumento del 22,2% en el periodo 2000-2009 a un 37,1% en el periodo de 2010-2018, $p<0,001$ (tabla 19, figura 27). Esta tendencia es diferente a las descritas en algunos estudios europeos y de América Latina, en los cuales las UCIs representaban las áreas con mayor incidencia de candidemia (45-55%)^{[225][61]}, pero se parece a la descrita por Bassetti et al. en un estudio multicéntrico en 5 hospitales de España e Italia en el cual la incidencia de candidemia en UCIs fue sólo del 19% y la de los servicios quirúrgicos fue igual al 24,6%.^[221] Posiblemente este resultado se tenga que interpretar considerando que el descenso de la candidemia en UCI sea a expensa de los pacientes ingresados en UCI médica y no previamente sometidos a cirugía. De hecho, los datos del segundo periodo del estudio confirman claramente la cirugía previa fue un factor de riesgo predisponente en un 55,2% de los pacientes frente a un 24,3% de los pacientes del primer periodo del estudio ($p<0,001$) como es posible observar en la tabla 18 y en la figura 30. Estos datos confirman lo que ya se ha descrito en la literatura, representado la cirugía previa un factor de riesgo importante para sufrir candidemia.^{[72][221]}

La mayoría de los casos fueron de adquisición nosocomial y un tercio de los pacientes (33,2%) había presentado un ingreso en los dos meses previos a la candidemia confirmando la relación de la infección con el ambiente nosocomial. Los pacientes del estudio presentaron un grado elevado de comorbilidad con un Charlson de 4,9 (DE 3) y presentando al menos una comorbilidad en el

72,5% de los pacientes las comorbilidades más frecuentes fueron las neoplasias (40%), de forma particular los tumores sólidos (31,3%) y la diabetes (17,9%) en línea con otras series (figura 11).^{[42][174][175]} La neutropenia, factor históricamente relacionado con la candidemia fue escasamente descrito en nuestra serie, siendo presente sólo en un 6,6% de los pacientes y la neoplasia hematológica era presente solo en un 8,8% de los pacientes, posiblemente debido al uso de profilaxis con azoles en pacientes hematológico.^{[226][75]}

Entre los factores de riesgo predisponentes el catéter vascular fue presente en el 60% de los casos, dato algo inferior a lo descrito en series previas.^{[163][164]} (figura 12). El estudio CANDIPOP y Candi-bundle, estudios españoles multicéntricos, describieron la presencia de catéter venoso en un 70% de los pacientes.^{[40][56]} De toda forma, este factor de riesgo ha incrementado significativo a lo largo de los años, pasando de ser presente en un 44,9% de los pacientes a ser presente en un 79,4% de los pacientes ($p < 0,001$). Como ya comentado previamente, la cirugía previa fue un factor de riesgo presente en un 45,2% de los pacientes y significativamente más representado en el segundo periodo respecto al primero. Finalmente, un 45,2% de los pacientes recibían NTP en el momento de la candidemia, factor que también ha presenta un leve incremento significativo a lo largo de los dos periodos (41,5% en 2000-2009 y 50% en 2010-2018, $p = 0,0021$) (tabla 18, figura 30). Estos últimos son también factores de riesgo clásicamente relacionados con la candidemia y se presentan de forma similar en otros estudios previamente citados.^{[40][221][56]}

Otros factores de riesgo reconocidos en el desarrollo son la colonización por *Candida* spp., sobre todo en pacientes graves ingresados en UC^{[227][157]} y el uso previo de tratamiento antibiótico.^[22] En un 40% de la muestra total de los pacientes se estudió la colonización por *Candida* spp., siendo presente en 1/3 de los sujetos estudiados. La colonización se detectó principalmente en muestras respiratorias (figura 13) siendo presente en un porcentaje mayor en el segundo periodo del estudio, aunque este dato pueda ser sesgado por el hecho que, la búsqueda activa de colonización por hongo se es una práctica que se ha incrementado a lo largo de los años, sobre todo en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos.

La distribución de las especies en nuestro estudio es similar a la descrita en otros estudios nacionales y del sur de Europa.

C.albicans ha sido la especie más aislada en un 46% de los casos, seguida por *C.parapsilosis* en un 28% de los casos y *C.glabrata* en un 16% de los casos representando el 90% de las especies aisladas (figura 15).

A diferencia de otros estudios de las últimas décadas, que describen claramente un cambio epidemiológico y un aumento de la especies no albicans [225][33][51][52], en nuestro estudio *C.albicans* sigue siendo la especie predominante durante todo el estudio mostrando incluso un leve aumento en el segundo periodo (43,2% en primer periodo y 50% en segundo periodo).

Por lo que se refiere a las especies no-albicans, en estudio *C.parapsilosis* fue la especie más aislada apoyando lo observado en la literatura a nivel nacional y del sur de Europa. La elevada incidencia de *C.parapsilosis* se ha reportado en varios hospitales italianos y en el estudio multicéntrico de Bassetti et al., en dos estudios multicéntricos españoles y en estudios suramericanos.[221][228][56][40] Cabe de toda forma destacar que, si analizamos los cambios a lo largo de los años se observa un claro aumento de *C.glabrata* a expensa de *C.parapsilosis* a partir del año 2005 que se hace más marcado en el segundo periodo del estudio. En la segunda parte del estudio se describe claramente un aumento significativo de *C.glabrata* (22,2% en 2000-2009 a 37,1% en 2010-2018, $p=0,002$ y una disminución de *C.parapsilosis* (de 34,3% en 2000-2009 a 19,6% de 2010-2018, $p<0,001$) (tabla 18, figura 16 y 31). Esta tendencia de aumento de *C.glabrata* ya fue observada por Fortún et al. en nuestro centro en los años 2000-2009 y también fue descrita por Cardozo et al. en el estudio Candi-bundle.[43][56] Como posibles explicación de este aumento en el segundo periodo del estudio los factores de riesgo clásicamente más asociados a la presencia de *C.glabrata*, la edad más avanzada de los pacientes, la presencia de neoplasia sólida como comorbilidad y la intervención quirúrgica previa y el foco abdominal^[30], fueron más frecuentes respecto al primer periodo (figura 30, tabla 18)

En relación con las características basales de los pacientes y la distribución de las diferentes especies, *C.glabrata* fue la especie asilada en pacientes con la edad media mayor y fue la especie con mayor tasa de resistencia de fluconazol, mientras que *C.parapsilosis* fue la especie más frecuentemente aislada en pacientes pediátrico. Dentro de esta especie el origen de la

candidemia fue mayoritariamente relacionada a infección del CVC y en pacientes que recibían nutrición parenteral.

C.albicans presentó la mayor tasa de mortalidad a los 30 días.

Dentro de las demás especies no albicans presentaron mayor incidencia de tumor hematológico, neutropenia y habían recibido antifúngico previo en un porcentaje mayor que otras especies (tabla 4). Los hallazgos de este estudio reflejan lo previamente descrito en la literatura.^{[41][30][29]}

La tasa global de resistencia a fluconazol descrita en nuestro estudio (4,5%) es similar a la descrita en estudios europeos y norte americanos^{[221][229][52][135]}, pero bastante inferior a la descrita en el estudio CANDIPOP y Candi-bundle y por Pemán et al. que describieron tasas de resistencia a fluconazol del 20-15%.^{[41][230][56]}

Analizando la resistencia en las diferentes especies (tabla 4-11) la que presentó mayor resistencia a fluconazol en nuestro estudio fue *C.glabrata* (10,3%). Esta tasa de resistencia es similar a la observada en EEUU y en países del norte Europa. ^{[30][55][52]} También en un 10% de los aislados de *C.tropicalis* presentó resistencia a fluconazol, La segunda especie con mayor tasa de resistencia a fluconazol fue *C.tropicalis* (10,3%), siendo similar a la resistencia descritas en estudios realizado en Bélgica, Australia pero levemente menor respecto a la descrita en el estudio CANDIPOP (22%).^{[30][55][40]}

La resistencia a fluconazol solo se observó en la segunda parte del estudio a partir del año 2009, si bien cabe destacar que el estudio de resistencia para todas las especies solo fue disponible a partir del año 2005.

En la serie descrita en nuestro estudio el 12,4% (91) de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antifúngico en el momento de la candidemia, como profilaxis o tratamiento empírico. Dentro de los pacientes que recibieron antifúngico previo el 30,7% de los pacientes que presentaban resistencia a fluconazol habían recibido un antifúngico previo frente al 12% que no presentaban resistencia a fluconazol, detectándose diferencia estadísticamente significativa en estas proporciones, confirmado que la exposición previa al tratamiento antifúngico es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de resistencias.^{[134][231]}

Además, la mayor tasa de resistencia se observó en la UCI postquirúrgica y en los servicios de oncohematología, donde plausiblemente la utilización de

antifúngico como profilaxis o tratamiento empírico en el paciente crítico postquirúrgicos son mayormente utilizados (figura 18).

Independientemente de la presencia de resistencia a fluconazol, se observó una diferencia significativa en la presencia de *C.krusei* en aquellos pacientes que habían recibido antifúngico previo (4,4% frente a 1,2%, $p=0,024$) (tabla 12). El aumento de determinadas especies como *C.krusei* y *C.glabrata* en el contexto del tratamiento con antifúngico previo se describe en un estudio danés y en otros estudio francés.^{[68][91]}

Ningún aislado recogido en este estudio presentó resistencia a equinocandinas. La candidemia de brecha se observó en el 14,6% de los pacientes, en línea con lo descrito por Fortún et al. en nuestro centro, siendo inferior a la descrita en los estudios nacionales multicéntricos que fue alrededor del 20%.^{[43][40][56]} La mayoría de las candidemia de brecha se observaron en pacientes portadores de CVC (70,6%), con NTP (64,2%) y cuyo origen de la candidemia se relacionó con el CVC (57%). (Figura 26)

Los factores independientemente asociados en el análisis MV a la candidemia de brecha fueron el uso de NTP, la neutropenia, el tener una presentación clínica grave con necesidad de un ingreso en UCI debido a la candidemia y el tener un origen relacionado con la infección del CVC (tabla 13).

Se observó que en solo un 34,8% de los casos de bacteriemia de brecha de los pacientes se efectuó la retirada precoz del CVC, justificando, posiblemente, la persistencia de los hemocultivos positivos en estos pacientes.

El origen predominante de la candidemia en nuestro estudio fue la infección del CVC en un 43% de los casos, seguida por el origen primario y por el origen abdominal (figura 21)

A lo largo de los años el origen relacionado a la infección de CVC se incrementó de forma significativa representado el 37,7% de las candidemias en la primera parte del estudio y el 50,7% en la segunda parte del estudio ($p<0,001$). También se observó un aumento a lo largo de los años del origen abdominal de la candidemia (7,2% a 11%) y una disminución significativa del origen primario de la infección (de 43,9% a 26,4%, $p<0,001$) (tabla 18, figura 32). El origen abdominal de la infección se ha visto en aumento también en otros estudios a lo largo de los últimos años^{[56][43]}, posiblemente relacionado a la expansión de las técnicas quirúrgicas más invasivas, en pacientes cada vez

más ancianos y al uso de CVC para NTP y otros tipos de tratamientos aunque no tenemos datos que comprueben esta asociación en nuestro estudio, sí la intervención quirúrgica previa y el uso de CVC fueron más frecuente en el segundo periodo respecto al primero.^[177]

C.albicans fue la especie más implicada en los diferentes orígenes de la candidemia, en el foco relacionado a CVC *C.parapsilosis* fue la especie más frecuentemente aislada y en el origen abdominal fue *C.glabrata* (figura 22).

El tratamiento antifúngico de inicio más utilizado fue fluconazol, las equinocandinas se utilizaron a lo largo de la serie en un 23,4% de los pacientes (figura 23). Si analizamos el uso de antifúngico de inicio a lo largo de los años observamos un claro aumento del uso de equinocandinas en la segunda parte del estudio (tabla 18, figura 34), que pesaron a utilizarse en un 38,6% de los pacientes frente al 9,3% de la primera parte del estudio. Este porcentaje resulta bajo y no claramente en línea con las guías y las recomendaciones actuales^{[142][118]}, si bien es cierto que, si observamos el uso de equinocandinas como tratamiento de inicio tras la implementación de las medidas para el control de la infección(año 2016-2018, objetivo 3) el porcentaje de uso de este antifúngico sube al 51,2% (tabla 21). Cabe destacar que el 11,5% de los pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento y el 43,1% de ellos fallecieron en las primeras 24 horas. Es difícil establecer si esta tasa de mortalidad se pudo relacionar a la falta de tratamiento dirigido o la situación de gravedad de los pacientes.

La mortalidad temprana a los 7 días fue del 15,7% y la mortalidad a los 30 días fue del 33,1%, tasas similar a la descritas en otros estudios.^[177] Las tasas de mortalidad se han mantenido estable a lo largo de los años del estudio, a pesar de que los pacientes en el segundo periodo presentasen mayores comorbilidades y una tasa mayor de factores de riesgo predisponentes, una mayor edad y una mayor adquisición nosocomial (tabla 18).

No se encontró asociación significativa entre mortalidad y estar ingresado en determinados servicios del hospital, a diferencia de lo referido por otros autores que han mostrado que la mortalidad puede variar de acuerdo a la procedencia de los pacientes.^{[232][233][221]}

La existencia de situación de shock séptico en el momento del diagnóstico de la candidemia y la insuficiencia respiratoria son factores de riesgo que se han

asociado de forma independiente a la mortalidad a los 7 y a los 30 días, así como la edad más avanzada, coincidiendo con lo referido por otros autores.^{[234][221][144][180]}

En el análisis univariante *C.parapsilosis* se asoció a menor mortalidad a los 7 y a los 30 días, de forma similar a lo descrito en otros estudios, mientras *C.albicans* fue un factor de riesgo independientemente asociado a la mortalidad a los 30 días en el análisis multivariable.^{[68][186]}

El origen de la candidemia en la infección del CVC ha demostrado ser factor de protección en el análisis univariante a los 7 y a los 30 días, pero no se ha demostrado esta asociación en el análisis multivariable a diferencia de otros estudios, mientras que el origen primaria y abdominal de la candidemia se han demostrado factores de riesgo independientemente asociado a la mortalidad en el análisis multivariable a los 7 y a los 30 días.^{[56][43]}

A lo largo de los años se han modificado las recomendaciones en cuanto a las pautas de tratamiento de inicio de la candidemia. El uso de anfotericina y fluconazol ya no se considera de primera elección. El tratamiento precoz con una equinocandina ha demostrado mejorar el pronóstico en diversos estudios. En este trabajo también se ha observado un cambio en cuanto al uso de tratamiento antifúngico de inicio, siendo las equinocandinas, como ya comentado previamente el antifúngico más utilizado en estos últimos años. A pesar de ello no se ha observado una repercusión en la supervivencia en este trabajo.

Posiblemente sean varios los factores que hayan podido influir en ello.

Por un lado, los pacientes que sufren una candidemia son pacientes con mayores comorbilidad y mayor edad, ambos factores se han visto implicados de forma independiente en la mortalidad temprana y a los 30 días.

Por otro lado, la presentación clínica de los pacientes también ha sido más grave, otro factor que se ha visto influir negativamente sobre la mortalidad.

Por lo tanto, si bien es cierto que ha habido un uso mayor de equinocandinas como tratamiento de inicio, eso ha sido en pacientes con infección más grave y con una situación subyacente de mayor comorbilidad. (Tabla 14-17)

En el objetivo 1 y 2 del estudio la principal limitación es la naturaleza retrospectiva del mismo que, sobre todo en su primera parte, ha podido dificultar la recogida exhaustiva de datos. A pesar de ello, el estudio recoge un gran

número de pacientes en un único centro. Se trata de una amplia serie cuyo manejo, si bien ha ido evolucionando y cambiando a lo largo de los años, es relativamente homogéneo por su naturaleza unicéntrica y permite obtener una visión sobre los cambios clínicos producidos a lo largo del tiempo en nuestro centro. El control de la incidencia de la infección, el conocimiento de la distribución de las especies, y el control de la tasa de resistencia a los antifúngicos representan un punto de partida fundamental para poder controlar una infección que todavía puede alcanzar una mortalidad del 40% a pesar de los avances diagnóstico y terapéuticos.

El objetivo 3 de este trabajo pretendió analizar el efecto sobre el pronóstico de la candidemia de un programa de intervención que preveía la aplicación de un paquete de medidas basadas en la evidencia. Esta intervención fue desarrollada en los años 2016-2018.

Los pacientes de los dos grupos de pre y postintervención presentaban similares características basales, como descrito en los resultados. (Tabla 20)

El resultado más destacado fue demostrar una mayor adherencia a la mayoría de los objetivos del paquete de medidas. (Tabla 21)

La decisión sobre el tipo de tratamiento de inicio fue más adecuada en el grupo de intervención (85,5% frente a 74,6%, $p=0,046$) posiblemente también debido a la valoración más precoz por parte de nuestro grupo. El uso de las equinocandinas como tratamiento de inicio en pacientes graves también aumentó, sin llegar a demostrar diferencias significativas. De toda forma el mayor empleo de estos antifúngicos ha sin duda contribuido en la mejoría de la atención en estos pacientes.

Indudablemente, la protocolización del manejo del tratamiento produjo una optimización del mismo. Cabe de toda forma destacar que, a diferencia de otros centros, la tasa de resistencia a fluconazol es más baja en nuestro estudio y eso podría contribuir a que la adecuación del tratamiento de inicio, definido como tratamiento antifúngico activo según antifungigrama y adecuado según foco de la infección pautado en las primeras 72 horas, haya sido mejor.

La aplicación del paquete de medidas llevó a la realización de más pruebas dirigidas al estudio de extensión de la candidemia con mayor realización de oftalmoscopias, ecocardiografía y hemocultivos de vigilancia.

La retirada precoz del CVC es otra acción fundamental que ha demostrado mejorar el pronóstico de estos enfermos ^[118] y que en nuestro estudio ha mejorado tras la aplicación del paquete de medidas.

Está claro que la implementación de un paquete de intervención estructurado y basado en la evidencia mejoró en nuestro estudio significativamente la atención clínica en pacientes con candidemia, especialmente si se mide por la adherencia a las variables de intervención.

Posiblemente debido al pequeño tamaño muestral y de la misma forma que en otros trabajos similares realizados en un único centro, ^{[6][190][189]} no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad temprana y a los 30 días en los dos periodos, pero ajustándolos a los modelos predictivos de los factores de riesgo asociados a mortalidad se alcanzó significación estadística. (Tabla 22)

La limitación del estudio es su naturaleza retrospectiva hasta el año 2016, si bien durante el periodo de intervención los datos fueron recogidos de forma prospectiva. La naturaleza unicéntrica si bien puede ser una limitación debida al escaso tamaño muestral, permite de representar una población más homogénea y facilita las comparaciones entre los dos grupos.

Claramente nuestro estudio proporciona informaciones valiosas para la mejora de la calidad de la atención de los pacientes con candidemia y demuestra que el tener un paquete de medidas protocolizado facilita la homogenización y la mejora del manejo.

El objetivo 4 del estudio fue valorar la rentabilidad del BDG y de la PCR como método diagnóstico en candidiasis peritoneal en pacientes sometidos a cirugía reciente. Por ello se estudió una pequeña muestra de pacientes (39) con elevada sospecha de PC. (Tabla 23)

Se obtuvieron resultado moderados en cuanto a sensibilidad y especificidad de la MRT-PCR y del BDG como herramientas diagnósticas en PC. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para MRT-PCR fueron 25%, 91%, 66,7% y 62,5%, respectivamente.

Los resultado obtenidos en nuestro estudio en PC contrastan con los obtenidos previamente por nuestro grupo en cuanto a la sensibilidad y la especificidad de

la misma MRT-PCR realizada en suero y plasma en pacientes ingresados en UCI con elevada sospecha de CI.^[104] En el estudio anterior los controles eran personas sanas y la mayoría de los casos presentaban candidemia (80%) secundaria a infección de CVC mientras que las infecciones profundas eran 11 y solo 5 de ellas presentaban HC positivo para *Candida* spp. En este escenario, la sensibilidad y especificidad de la MRT-PCR fueron de 96% y de 97%, respectivamente, en comparación con las de este estudio del 25 % y del 91%. Cabe destacar que en la investigación actual todos los pacientes eran pacientes a alto riesgo e PC. Una posible explicación de esta diferencia puede ser que la presencia de ADN de *Candida* spp. en sangre de paciente con PC es baja, ^{[206][235][16]} como ya demostrado en otros estudios. Por lo tanto, la detección del mismo fue más complicada respecto a los pacientes del estudio previo, la mayoría de los cuales presentaban candidemia secundaria a infección de CVC y cuyas muestras de sangre para el estudio se obtuvieron antes de la remoción del CVC y por lo tanto en el momento de mayor concentración de ADN.

Otro factor que haya podido influenciar la menor sensibilidad y especificidad de la MRT-PCR pudo ser la presencia de alta concentraciones de citoquinas durante la respuesta inflamatoria producida en las peritonitis secundarias y terciarias.

En nuestro estudio la detección en plasma de ADN de *Candida* spp. en muestras pretrasfusional demostró mejor rendimiento que en suero.

Nguyen et al. ya detectaron que la sensibilidad de la PCR era mejor en plasma y en suero respecto a la sangre entera^[206], sin embargo un metaanálisis no detectó diferencias en determinaciones de PCR en suero o plasma.^[109]

La sobrecarga de volumen recibida por los pacientes, sea por suero o por volumen transfusional, podría haber influido negativamente en la detección del ADN. De hecho, se detectó una mayor sensibilidad de la prueba cuando la MRT-PCR se realizó antes de la sobrecarga de volumen se demostró, pasando de ser un 25% a un 63,6% (p=0,06). La sobrecarga de volumen podría ser responsable de una mayor dilución del ADN del hongo que en la PC es difícilmente detectable debido a su presencia intermitente y en baja concentración en la sangre.^{[235][206]}

La combinación de las dos técnicas diagnósticas de MRT-PCR y del BDG no demostró mejoría de la sensibilidad y de la especificidad.

Se observó una leve mejoría de la especificidad y del VPN (100%) en la combinación de BDG > de 260 pg/ml asociado a MRT-PCR en plasma obtenido antes de la trasfusión, pero la sensibilidad fue del 29,9% y el VPP de 64,7%. Se observó mejor sensibilidad en la combinación de BDG > 80 pg/ml y MRT-PCR en suero obtenido antes del inicio del tratamiento antifúngico, pero con una especificidad y un VPP del 31,8% y del 43,8%, respectivamente. (Tabla 25)

El desarrollo de esta investigación presenta varias limitaciones. El número de pacientes incluidos ha sido bajo, debido a la dificultad de poder obtener una buena muestra diagnóstica peritoneal en estos tipos de pacientes. La ausencia y las limitaciones en el diagnóstico de esta enfermedad, en ausencia de HC positivos por *Candida* spp. han sido ampliamente descritos en la literatura.^{[16][101]}

A pesar del moderado rendimiento descrito en este estudio de las técnicas diagnósticas de MRT-PCR y BDG su utilización podría ser una herramienta complementaria en PC, dado las limitaciones actuales de los métodos diagnósticos disponibles.

9 CONCLUSIONES

1. Los datos de nuestro estudio sostienen un aumento de la incidencia de candidemia en los últimos años con un pico en el año 2008
2. Este aumento se asocia a mayor comorbilidad de los pacientes, un claro aumento de los factores predisponentes y la mayor gravedad de la presentación de la infección sobre todo en el segundo periodo
3. El aumento de la incidencia es más marcado en los servicios quirúrgicos y en la UCI postquirúrgica, subrayando la importancia de la cirugía previa como factor predisponente a la candidemia
4. *C.albicans* es la especie predominante a lo largo de todo el periodo del estudio. Dentro de las especies no albicans se describe un aumento de *C.glabrata* en el segundo periodo del estudio a expensa de *C.parapsilosis*
5. La resistencia a fluconazol es baja en nuestro centro respecto a la descritas en otros estudios. No se describe resistencia a equinocandinas
6. A pesar de la mayor morbilidad, mayor edad y mayor gravedad de la presentación de la infección no se describen mayor mortalidad a lo largo de los años del estudio.
7. Los factores de riesgo independientemente asociados a mortalidad fueron la mayor edad, la mayor comorbilidad, la mayor gravedad de la infección, la presencia de infección por *C.albicans* y el tener una origen primaria o abdominal de la candidemia.
8. La aplicación de un paquete de medidas basados en la evidencia ha demostrado mejora el manejo de la candidemia gracias a la estandarización de la práctica clínica y la mejor adherencia a las medidas de control de la infección
9. La adherencia a estas medidas no ha demostrado en nuestro estudio una disminución de la mortalidad en el periodo de la postintervención, posiblemente debido al reducido tamaño muestral. Sin embargo, se observó una tendencia en la reducción de la mortalidad a los 30 días ($p=0,09$). Ajustando por los modelos predictivos de los factores de riesgo asociados a mortalidad a los 7 y 30 días previamente utilizados sí se

observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a los 7 días ($p=0,031$ OR 0,28 IC 95% 0,08-0,89) y a los 30 días ($p= 0,017$ OR 0,4 IC 95% 0,19-0,85).

10. La utilización de MRT-PCR en plasma y suero como método diagnóstico de PC ha demostrado un moderado rendimiento, confirmado la dificultad diagnóstica de esta entidad, pero podría ser una herramienta complementaria dadas las limitaciones de los métodos de diagnóstico disponibles en la práctica clínica
11. La rentabilidad de la MRT-PCR en sangre disminuye en situaciones que requieran sobrecarga de volumen
12. La rentabilidad de la MRT-PCR en muestras peritoneales fue baja
13. La combinación de las dos técnicas diagnósticas de MRT-PCR y del BDG no demostró mejoría de la sensibilidad y de la especificidad.

10 REFERENCIAS

1. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med* [Internet] 2016;34(2016):21–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.029>
2. Bitar D, Lortholary O, Strat Y Le, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections. *Emerg Infect Dis* 2014;20(7):1149–55.
3. Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, Chiller T. The Global Burden of Fungal Diseases. *Infect Dis Clin North Am* [Internet] 2016;30(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.004>
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* [Internet] 2007;20(1):133–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223626>
5. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2014;20(6):5–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12539>
6. Reed EE, West JE, Keating EA, Pancholi P, Balada-Llasat JM, Mangino JE, et al. Improving the management of candidemia through antimicrobial stewardship interventions. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet] 2014 [cited 2018 Jan 25];78(2):157–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316015>
7. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1739–46.
8. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* [Internet] 2006 [cited 2020 Dec 13];34(3):730–7. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200603000-00022>

9. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: A matched case-control study. *Crit Care* [Internet] 2011 [cited 2018 Jan 25];15(4):R198. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846332/>
10. Hasibeder W, Halabi M. Candida peritonitis. *Minerva Anesthesiol* 2014;80(4):470–81.
11. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* [Internet] 2015 [cited 2017 Nov 4];41(9):1601–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3866-2>
12. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* [Internet] 2016 [cited 2018 Jan 11];30(1):103–24. Available from: https://www-clinicalkey-com.m-hryc.a17.csinet.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0891552015001142.pdf?locale=es_ES
13. Fan D, Coughlin L, Neubauer M, Kim J, Kim M, Zhan X, et al. Activation of HIF1a and LL-37 by commensal bacteria inhibits CA colonisation. *Nat Med* 2015;21(7):808–14.
14. Lionakis MS, Netea MG. Candida and host determinants of susceptibility to invasive candidiasis. *PLoS Pathog* [Internet] 2013 [cited 2020 Jul 31];9(1):e1003079. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300452/>
15. Netea MG, Joosten LAB, van der Meer JWM, Kullberg B-J, van de Veerdonk FL. Immune defence against Candida fungal infections. *Nat Rev Immunol* [Internet] 2015 [cited 2020 Jul 31];15(10):630–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388329/>
16. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “Missing 50%” of Invasive Candidiasis: How Nonculture Diagnostics Will Improve Understanding of Disease Spectrum and Transform Patient Care. *Clin Infect Dis* [Internet] 2013 [cited 2018 Jan 29];56(9):1284–92. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit006>

17. Schell WA, Benton JL, Smith PB, Poore M, Rouse JL, Boles DJ, et al. Evaluation of a digital microfluidic real-time PCR platform to detect DNA of *Candida albicans* in blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2012;31(9):2237–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-012-1561-6>
18. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* [Internet] 2009 [cited 2018 Jan 28];37(5):1612–8. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19325476>
19. Sheppard DC, Filler SG. Host cell invasion by medically important fungi. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet] 2014;5(1):a019687. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a019687>
20. Phan QT, Myers CL, Fu Y, Sheppard DC, Yeaman MR, Welch WH, et al. Als3 is a *Candida albicans* invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. *PLoS Biol* [Internet] 2007;5(3):e64. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.0050064>
21. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence* [Internet] 2013 [cited 2020 Aug 2];4(2):119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23302789/>
22. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet] 2018;4(1):18026. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
23. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* [Internet] 2015;373(15):1445–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26444731>
24. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* [Internet] 2006;27(5):359–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647248>

25. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* [Internet] 2014 [cited 2020 Aug 7];370(13):1198–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670166/>
26. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* [Internet] 2005 [cited 2018 Jan 28];41 Suppl 6(Suppl 6):S389-93. Available from: http://academic.oup.com/cid/article/41/Supplement_6/S389/314714/Bloodstream-Infections-Due-to-Candida-Species-in
27. 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* [Internet] 2004;39(3):309–17. Available from: <http://journals.lww.com/00019048-200411000-00038>
28. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* [Internet] 2010;16(5):445–52. Available from: <http://journals.lww.com/00075198-201010000-00009>
29. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:i4–13.
30. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* [Internet] 2014;31(1):42–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001>
31. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet] 2008 [cited 2018 Jan 28];29(10):978–80. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700049225/type/journal_article
32. 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. *Clin Infect Dis* [Internet] 2012 [cited 2018 Jan 25];55(10):1352–61. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893576>
33. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: Results from population-based surveillance. *PLoS One* [Internet] 2015 [cited 2018 Jan 28];10(3):e0120452. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25822249>
34. Fagan RP, Edwards JR, Park BJ, Fridkin SK, Magill SS. Incidence Trends in Pathogen-Specific Central Line–Associated Bloodstream Infections in US Intensive Care Units, 1990–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet] 2013;34(9):893–9. Available from:
https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700033683/type/journal_article
35. Toda M, Williams SR, Berkow EL, Farley MM, Harrison LH, Bonner L, et al. Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia - Four Sites, United States, 2012-2016. *MMWR Surveill Summ* [Internet] 2019;68(8):1–15. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31557145>
36. Benedict K, Roy M, Kabbani S, Anderson EJ, Farley MM, Harb S, et al. Neonatal and Pediatric Candidemia: Results From Population-Based Active Laboratory Surveillance in Four US Locations, 2009-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(3):e78–85.
37. Hesstvedt L, Gaustad P, Andersen CT, Haarr E, Hannula R, Haukland HH, et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: results from a Norwegian national study. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2015 [cited 2020 Aug 14];21(10):938–45. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093076/>
38. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J Clin Microbiol* [Internet] 2013 [cited 2018 Jan 28];51(3):841–8. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269738>
39. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, et al. National Surveillance of Fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* [Internet] 2011 [cited 2018 Jan 28];49(1):325–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980569>
 40. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2014;20(4):O245-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125548>
 41. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2012;67(5):1181–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22351683>
 42. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella 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* [Internet] 2005;43(4):1829–35. Available from: <https://jcm.asm.org/content/43/4/1829>
 43. Fortún J, Martín-Dávila P, Gómez-García de la Pedrosa E, Pintado V, Cobo J, Fresco G, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect* [Internet] 2012 [cited 2018 Jan 10];65(1):64–70. Available from: www.elsevierhealth.com/journals/jinf
 44. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses* 2017;60(3):198–203.
 45. Kreusch A, Karstaedt AS. Candidemia among adults in Soweto, South Africa, 1990–2007. *Int J Infect Dis* 2013;17(8):e621–3.
 46. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. *J Clin*

- Microbiol 2006;44(8):2816–23.
47. Hoffmann-Santos HD, Paula CR, Yamamoto ACA, Tadano T, Hahn RC. Six-Year Trend Analysis of Nosocomial Candidemia and Risk factors in Two Intensive Care Hospitals in Mato Grosso, Midwest Region of Brazil. *Mycopathologia* 2013;176(5–6):409–15.
 48. Motta AL, de Almeida GMD, de Almeida Júnior JN, Burattini MN, Rossi F. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Brazilian J Infect Dis* 2010;14(5):441–8.
 49. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* [Internet] 2010;14(11):e954–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>
 50. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov A V, 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* [Internet] 2005 [cited 2018 Jan 28];43(12):5848–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333066>
 51. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet] 2012 [cited 2020 Feb 12];74(4):323–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102556>
 52. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol* [Internet] 2012 [cited 2020 Aug 7];50(11):3435–42. Available from: </pmc/articles/PMC3486211/?report=abstract>
 53. Milazzo L, Peri AM, Mazzali C, Grande R, Cazzani C, Ricaboni D, et al. Candidaemia observed at a university hospital in Milan (northern Italy)

- and review of published studies from 2010 to 2014. *Mycopathologia* [Internet] 2014 [cited 2018 Jan 28];178(3–4):227–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-014-9786-9>
54. Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd SE, Arthur I, et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(4):1103–8.
 55. Trouvé C, Blot S, Hayette M-P, Jonckheere S, Patteet S, Rodriguez-Villalobos H, et al. Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: a multi-centre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2017;36(4):649–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858242>
 56. Cardozo C, Cuervo G, Salavert M, Merino P, Gioia F, Fernández-Ruiz M, et al. An evidence-based bundle improves the quality of care and outcomes of patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2020;75(3):730–7. Available from: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkz491/5670597>
 57. Arendrup MCC, Bergmann OJJ, Larsson L, Nielsen HV V, Jarløv JOO, Christensson B. Detection of candidaemia in patients with and without underlying haematological disease. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2010;16(7):855–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14614348>
 58. Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan SP, Liu Z, et al. Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2015 [cited 2018 Jan 28];21(10):946–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15006230>
 59. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One* [Internet] 2016;11(1):e0146909. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0146909>
 60. Fortún J, Gioia F. Invasive candidiasis in the neutropenic patient. *Rev Esp Quimioter* [Internet] 2017 [cited 2018 Feb 18];30:22–5. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28882010>
61. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One* [Internet] 2013;8(3):e59373. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0059373>
 62. Govender NP, Patel J, Magobo RE, Naicker S, Wadula J, Whitelaw A, et al. Emergence of azole-resistant *Candida parapsilosis* causing bloodstream infection: results from laboratory-based sentinel surveillance in South Africa. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2016;71(7):1994–2004. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw091>
 63. Tan TY, Hsu LY, Alejandria MM, Chaiwarith R, Chinniah T, Chayakulkeeree M, et al. Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. *Med Mycol* [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 8];54(5):471–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26868904/>
 64. Farooqi JQ, Jabeen K, Saeed N, Iqbal N, Malik B, Lockhart SR, et al. Invasive candidiasis in Pakistan: clinical characteristics, species distribution and antifungal susceptibility. *J Med Microbiol* [Internet] 2013;62(2):259–68. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.048785-0>
 65. Pemán J, Cantón E, Linares-Sicilia MJ, Roselló EM, Borrell N, Ruiz-Pérez-de-Pipaon MT, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: a Spanish multicenter prospective survey. *J Clin Microbiol* [Internet] 2011;49(12):4158–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012014>
 66. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol* [Internet] 2002;40(10):3551–7. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.40.10.3551-3557.2002>
 67. Vaz C, Sampaio P, Clemons K V., Huang Y-C, Stevens DA, Pais C. Microsatellite multilocus genotyping clarifies the relationship of *Candida*

- parapsilosis strains involved in a neonatal intensive care unit outbreak. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet] 2011 [cited 2020 Jul 31];71(2):159–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840674/>
68. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* [Internet] 2011 [cited 2020 Jul 31];49(9):3300–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21715585/>
 69. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med* 2014;40(9):1303–12.
 70. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med* 2014;40(10):1489–98.
 71. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Kaur H, Capoor M, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med* 2015;41(2):285–95.
 72. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):177–86.
 73. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(6):533–7.
 74. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, et al. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PLoS One* 2016;11(4):e0153247.
 75. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)

- Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100.
76. Sipsas N V., Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston K V., Raad II, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007). *Cancer* 2009;115(20):4745–52.
 77. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Muñoz P, Valerio M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2015 [cited 2017 Nov 4];21(5):491.e1-10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15001810>
 78. Bergamasco MD, Garnica M, Colombo AL, Nucci M. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. *Mycoses* 2013;56(3):256–63.
 79. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, Boktour M, Abbas J, Girgawy E, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002;112(5):380–5.
 80. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Alexander B, Brumble L, Freifeld A, et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis* 2016;18(6):921–31.
 81. Fernández-Ruiz M, Cardozo C, Salavert M, Aguilar-Guisado M, Escolà-Vergé L, Muñoz P, et al. Candidemia in solid organ transplant recipients in Spain: Epidemiological trends and determinants of outcome. *Transpl Infect Dis* [Internet] 2019;21(6):1–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tid.13195>
 82. Benjamin DK. Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics* 2006;117(1):84–92.
 83. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(suppl_1):S3–11.
 84. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to

- an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet] 2014 [cited 2018 Feb 11];14(1):286. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-286>
85. Falcone M, Tiseo G, Tascini C, Russo A, Sozio E, Raponi G, et al. Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in Internal Medicine wards: A multicenter study. *Eur J Intern Med* 2017;41(2017):33–8.
 86. Lerma A, Cantero E, Soriano M, Orden B, Muñoz E, Ramos-Martinez A. Clinical presentation of candidaemia in elderly patients: experience in a single institution. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(3):207–12.
 87. Ramos-Martínez A, Vicente-López N, Sánchez-Romero I, Padilla B, Merino-Amador P, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and prognosis of candidaemia in elderly patients. *Mycoses* 2017;60(12):808–17.
 88. Orsetti E, Brescini L, Mazzanti S, Trave F, Morroni G, Masucci A, et al. Characterisation of candidemia in patients with recent surgery: A 7-year experience. *Mycoses* [Internet] 2019;62(11):1056–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.12988>
 89. Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients. *BMC Infect Dis* [Internet] 2020;20(1):506. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05238-6>
 90. Vena A, Bouza E, Valerio M, Padilla B, Paño-Pardo JR, Fernández-Ruiz M, et al. Candidemia in non-ICU surgical wards: Comparison with medical wards. *PLoS One* 2017;12(10):1–15.
 91. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 8];55(2):532–8. Available from:

- <https://aac.asm.org/content/55/2/532>
92. Escribano P, Rodríguez-Crèixems M, Sánchez-Carrillo C, Muñoz P, Bouza E, Guinea J. Endemic genotypes of *Candida albicans* causing fungemia are frequent in the hospital. *J Clin Microbiol* [Internet] 2013;51(7):2118–23. Available from: <https://jcm.asm.org/content/51/7/2118>
 93. Ásmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular Epidemiology of Candidemia: Evidence of Clusters of Smoldering Nosocomial Infections. *Clin Infect Dis* [Internet] 2008;47(2):e17–24. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/589298>
 94. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* [Internet] 2011 [cited 2018 Jan 29];49(8):2879–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677065>
 95. Ning Y, Hu R, Yao G, Bo S. Time to positivity of blood culture and its prognostic value in bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2016 [cited 2020 Dec 7];35(4):619–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825316/>
 96. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis* [Internet] 2006 [cited 2018 Jan 28];43(1):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758414/>
 97. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet] 2011;52(6):750–70. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciq206>
 98. Hanson KE, Pfeiffer CD, Lease ED, Balch AH, Zaas AK, Perfect JR, et al. β -D-glucan Surveillance with Preemptive Anidulafungin for Invasive Candidiasis in Intensive Care Unit Patients: A Randomized Pilot Study. *PLoS One* [Internet] 2012 [cited 2018 Jan 29];7(8):e42282. Available

- from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22879929/>
99. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodriguez J, Finkelman MA, Rex JH, et al. Prospective survey of (1→3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol* [Internet] 2011;49(1):58–61. Available from: <https://jcm.asm.org/content/49/1/58>
 100. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* [Internet] 2012 [cited 2020 Dec 8];50(1):7–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22075593/>
 101. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Ubeda A, Loza A, et al. Value of β-D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med* [Internet] 2012;38(8):1315–25. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-012-2616-y>
 102. Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M, Weinbergerova B, Buresova L, Toskova M, et al. Difficulties in using 1,3-β-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies--high frequency of false-positive results and their analysis. *J Med Microbiol* [Internet] 2010;59(Pt 9):1016–22. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.019299-0>
 103. Mikulska M., Calandra T. PD. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis. *Crit care* [Internet] 2010;14:5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70805260%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2012.02204.x%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=09337407&id=doi:10.1111%2Fj.1439-0507.2012.02204.x&atitle=The+use+of>

104. Fortún J, Meije Y, Buitrago MJ, Gago S, Bernal-Martinez L, Pemán J, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2014;69(11):3134–41. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dku225>
105. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Alonso R, Escribano P, et al. Potential role of *Candida albicans* germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia. *Med Mycol* [Internet] 2014;52(3):270–5. Available from: <http://academic.oup.com/mmy/article/52/3/270/1024186/Potential-role-of-Candida-albicans-germ-tube>
106. Parra-Sánchez M, Zakariya-Yousef Breval I, Castro Méndez C, García-Rey S, Loza Vazquez A, Úbeda Iglesias A, et al. *Candida albicans* Germ-Tube Antibody: Evaluation of a New Automatic Assay for Diagnosing Invasive Candidiasis in ICU Patients. *Mycopathologia* [Internet] 2017;182(7–8):645–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-017-0125-9>
107. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* [Internet] 2015;60(6):892–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciu959>
108. McMullan R, Metwally L, Coyle P V., Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, et al. A Prospective Clinical Trial of a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Candidemia in Nonneutropenic, Critically Ill Adults. *Clin Infect Dis* [Internet] 2008;46(6):890–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/528690>
109. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* [Internet] 2011;49(2):665–70. Available from: <https://jcm.asm.org/content/49/2/665>
110. Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* [Internet] 2007 [cited 2018

- Jan 29];45(7):883–93. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806055>
111. Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2013 [cited 2020 Dec 30];32(3):387–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23052987/>
 112. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* [Internet] 2007 [cited 2018 Jan 10];356(24):2472–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa066906>
 113. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis* [Internet] 2019 [cited 2021 Jan 1];68(12):1981–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289478/>
 114. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* [Internet] 2002 [cited 2018 Jan 29];347(25):2020–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021585>
 115. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet (London, England)* [Internet] 2007 [cited 2018 Jan 29];369(9572):1519–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482982>
 116. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* [Internet] 2014 [cited 2020 Dec 12];58(9):1219–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550378/>

117. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* [Internet] 2009 [cited 2020 Dec 30];48(12):1676–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19419331/>
118. 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. *Clin Infect Dis* [Internet] 2012 [cited 2018 Jan 29];54(8):1110–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22412055/>
119. Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: A propensity score analysis. *Clin Infect Dis* [Internet] 2014 [cited 2017 Nov 4];58(10):1413–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642553/>
120. Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, Baddley J, Ostrosky-Zeichner L, Pappas P, et al. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis* : a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12): Table 1. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2016 [cited 2017 Nov 4];71(12):3536–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27494929>
121. Kontoyiannis DP, Bassetti M, Nucci M, Capparella MR, Yan JL, Aram J, et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia caused by *Candida parapsilosis*: Analysis of pooled data from six prospective clinical studies. *Mycoses* [Internet] 2017 [cited 2021 Jan 1];60(10):663–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597967/>
122. Lewis JS, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents*

- Chemother [Internet] 2013 [cited 2021 Jan 1];57(9):4559–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817368/>
123. Castanheira M, Woosley LN, Messer SA, Diekema DJ, Jones RN, Pfaller MA. Frequency of fks mutations among *Candida glabrata* isolates from a 10-year global collection of bloodstream infection isolates. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 1];58(1):577–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126582/>
 124. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Updike CL, Clancy CJ. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet] 2013 [cited 2021 Jan 1];57(8):3528–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669387/>
 125. Thaler F, Bernard B, Tod M, Jedynak CP, Petitjean O, Derome P, et al. Fluconazole penetration in cerebral parenchyma in humans at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet] 1995 [cited 2021 Jan 2];39(5):1154–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7625804/>
 126. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* [Internet] 1994 [cited 2021 Jan 2];331(20):1325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7935701/>
 127. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* [Internet] 2005 [cited 2021 Jan 2];366(9495):1435–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16243088/>
 128. Safdar A, Ma J, Saliba F, Dupont B, Wingard JR, Hachem RY, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine*

- (Baltimore) [Internet] 2010 [cited 2021 Jan 2];89(4):236–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616663/>
129. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* [Internet] 1998 [cited 2021 Jan 2];26(6):1383–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636868/>
 130. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* [Internet] 2003 [cited 2021 Jan 4];36(10):1221–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12746765/>
 131. Morio F, Jensen RH, Le Pape P, Arendrup MC. Molecular basis of antifungal drug resistance in yeasts. *Int J Antimicrob Agents* [Internet] 2017 [cited 2021 Jan 8];50(5):599–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669835/>
 132. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance. *Curr Opin Infect Dis* [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 8];27(6):484–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304391/>
 133. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in candida glabrata: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013;56(12):1724–32.
 134. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, et al. Epidemiology and Risk Factors for Echinocandin Nonsusceptible *Candida glabrata* Bloodstream Infections: Data From a Large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008–2014. *Open Forum Infect Dis* [Internet] 2015 [cited 2020 Aug 7];2(4):ofv163. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677623/>
 135. Orasch C, Marchetti O, Garbino J, Schrenzel J, Zimmerli S, Mühlethaler K, et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing

- according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia s. Clin Microbiol Infect [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 8];20(7):698–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188136/>
136. Hii I-M, Chang H-L, Lin L-C, Lee Y-L, Liu Y-M, Liu C-E, et al. Changing epidemiology of candidemia in a medical center in middle Taiwan. J Microbiol Immunol Infect [Internet] 2015 [cited 2021 Jan 8];48(3):306–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113067/>
 137. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, de Pipaón MRP, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. J Antimicrob Chemother 2013;68(1):206–13.
 138. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: Correlation with outcomes. J Antimicrob Chemother 2012;67(3):707–14.
 139. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: Outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med 2014;40(6):839–45.
 140. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. BMC Infect Dis [Internet] 2011 [cited 2020 Dec 30];11(1):261. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-261>
 141. Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, Pacht J, Grigoras I, Sganga G, et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. Clin Microbiol Infect [Internet] 2012 [cited 2021 Jan 1];18(7):680–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22404732/>
 142. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-

- Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2015;62(4):e1–50.
143. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2012;18 Suppl 7(SUPPL.7):19–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137135>
 144. Bassetti M, Righi E, Montravers P, Cornely OA. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2018 [cited 2020 Dec 12];73(suppl_1):i14–25. Available from: https://academic.oup.com/jac/article/73/suppl_1/i14/4769694
 145. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis or preemptive therapy of invasive candidiasis in the intensive care unit? *Crit Care Med* [Internet] 2004 [cited 2020 Dec 12];32(12):2552–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15599171/>
 146. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu M-M, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* [Internet] 1999 [cited 2020 Aug 7];27(6):1066–72. Available from: https://journals-lww-com.m-hryc.a17.csinet.es/ccmjournal/Fulltext/1999/06000/Fluconazole_prophylaxis_prevents_intra_abdominal.19.aspx
 147. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* [Internet] 2001 [cited 2020 Aug 7];233(4):542–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11303137/>
 148. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2006 [cited 2020 Dec 11];57(4):628–38. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16459344/>
149. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* [Internet] 2005 [cited 2020 Dec 13];33(9):1928–35; quiz 1936. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148461/>
 150. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* [Internet] 2006 [cited 2020 Dec 11];34(4):1216–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484923/>
 151. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet] 2005 [cited 2020 Aug 7];31(11):1479–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172847/>
 152. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* [Internet] 2009 [cited 2020 Dec 12];35(5):903–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172247/>
 153. Timsit J-F, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet] 2016;316(15):1555–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706483>
 154. Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, Attanasio M, Naro AR, Raineri SM, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2016 [cited 2020 Aug 7];2016(1):CD004920. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26772902>
 155. Knitsch W, Vincent J-L, Utzolino S, François B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. A Randomized, Placebo-controlled Trial of Preemptive Antifungal

- Therapy for the Prevention of Invasive Candidiasis Following Gastrointestinal Surgery for Intra-abdominal Infections. *Clin Infect Dis* [Internet] 2015 [cited 2020 Dec 13];civ707. Available from: <http://ovidspdc2-ovid-com.m-hryc.a17.csinet.es/ovid-b/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=01451458-201512010-00016&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>
156. Bruyère R, Quenot J-P, Prin S, Dalle F, Vigneron C, Aho S, et al. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic *Candida* score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis* [Internet] 2014 [cited 2020 Dec 13];14(1):385. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-385>
157. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván 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* [Internet] 2009 [cited 2020 Dec 13];37(5):1624–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325481/>
158. Oude Lashof AML, Donnelly JP, Meis JFGM, van der Meer JWM, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2003 [cited 2021 Jan 15];22(1):43–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12582743/>
159. Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin JM, Dupont H, Guillemot D, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med* [Internet] 2015 [cited 2021 Jan 2];41(11):1931–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370688/>
160. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC*

- Infect Dis [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 2];14(1):97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24559321/>
161. Ruiz L da S, Khouri S, Hahn RC, da Silva EG, de Oliveira VKP, Gandra RF, et al. Candidemia by species of the *Candida parapsilosis* complex in children's hospital: prevalence, biofilm production and antifungal susceptibility. *Mycopathologia* [Internet] 2013 [cited 2021 Jan 11];175(3–4):231–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23404576/>
 162. Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, Posteraro P, Losito AR, De Luca A, et al. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PLoS One* [Internet] 2012 [cited 2021 Jan 11];7(3):e33705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22479431/>
 163. Wagner M, Bonhoeffer J, Erb TO, Glanzmann R, Häcker FM, Paulussen M, et al. Prospective study on central venous line associated bloodstream infections. *Arch Dis Child* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 13];96(9):827–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642273/>
 164. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors Associated with Candidemia Caused by Non- *albicans* *Candida* Species Versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* [Internet] 2008 [cited 2020 Dec 11];46(8):1206–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18444857/>
 165. Advani S, Reich NG, Sengupta A, Gosey L, Milstone AM. Central Line-Associated Bloodstream Infection in Hospitalized Children with Peripherally Inserted Central Venous Catheters: Extending Risk Analyses Outside the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 13];52(9):1108–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21454298/>
 166. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* [Internet] 2014 [cited 2017 Nov 4];42(6):1423–32. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201406000-00014>

167. Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, Ullmann AJ, Wu C, Buell DN, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2010 [cited 2021 Jan 4];29(2):223–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20013016/>
168. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* [Internet] 2008;36(11):2967–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824910>
169. 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):1695–703.
170. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess Mortality, Hospital Stay, and Cost Due to Candidemia: A Case-Control Study Using Data From Population-Based Candidemia Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet] 2005;26(6):540–7. Available from: <http://www.jstor.org/stable/10.1086/502581> . Accessed:
171. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* [Internet] 1988 [cited 2021 Jan 15];148(12):2642–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3196127/>
172. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* [Internet] 2003 [cited 2021 Jan 15];37(9):1172–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14557960/>
173. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern G V., Herwaldt LA, et al. Epidemiology of candidemia: 3-Year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* [Internet] 2002 [cited 2021 Jan 15];40(4):1298–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11923348/>
174. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA,

- Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* [Internet] 2004 [cited 2021 Jan 15];42(4):1519–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070998/>
175. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* [Internet] 1999 [cited 2021 Jan 15];29(5):1164–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524958/>
176. Ericsson J, Chryssanthou E, Klingspor L, Johansson AG, Ljungman P, Svensson E, et al. Candidaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2013 [cited 2021 Jan 16];19(4):E218–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23331511/>
177. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild MJGT, Bohlius J, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2019 [cited 2021 Jan 15];25(10):1200–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039444/>
178. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez-Solero M, Martín-Rico P, Castón-Osorio JJ, Guerrero-Sánchez FM, et al. [Candidemias: multicentre analysis in 16 hospitals in Andalusia (Spain)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 16];29(5):328–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477895/>
179. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* [Internet] 1999 [cited 2021 Jan 16];28(5):1071–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10452637/>
180. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et

- al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (icus) in europe: Results of the eucandicu project. *Crit Care* 2019;23(1):1–7.
181. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* [Internet] 2002 [cited 2021 Jan 17];113(6):480–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12427497/>
182. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med* [Internet] 2017 [cited 2021 Jan 17];43(5):652–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321466/>
183. Eliakim-Raz N, Babaoff R, Yahav D, Yanai S, Shaked H, Bishara J. Epidemiology, microbiology, clinical characteristics, and outcomes of candidemia in internal medicine wards—a retrospective study. *Int J Infect Dis* [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 17];52:49–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27663909/>
184. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections [Internet]. In: *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc.; 2017 [cited 2020 Feb 12]. page 17–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27837497>
185. Wang H, Liu N, Yin M, Han H, Yue J, Zhang F, et al. The epidemiology, antifungal use and risk factors of death in elderly patients with candidemia: a multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis* [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 17];14(1):609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420435/>
186. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E, Candidemia Study Group. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection* [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 17];44(2):205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26410297/>
187. Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with

- candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 1];15(5):R253. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22026929/>
188. Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 17];53(3):262–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21765074/>
189. Gouliouris T, Micallef C, Yang H, Aliyu SH, Kildonaviciute K, Enoch DA. Impact of a candidaemia care bundle on patient care at a large teaching hospital in England. *J Infect* [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 17];72(4):501–3. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827679/>
190. Antworth A, Collins CD, Kunapuli A, Klein K, Carver P, Gandhi T, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy* [Internet] 2013 [cited 2021 Jan 17];33(2):137–43. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23355283/>
191. Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, et al. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2015 [cited 2021 Jan 17];70(2):587–93. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326087/>
192. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* [Internet] 1998 [cited 2020 Dec 6];22(2):158–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9451931>
193. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* [Internet] 1986 [cited 2020 Dec 6];29(4):247–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3730966>
194. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* [Internet]

- 2006 [cited 2020 Dec 6];34(3):646–52. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505648/>
195. Hughes MG, Chong TW, Smith RL, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Comparison of fungal and nonfungal infections in a broad-based surgical patient population. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet] 2005 [cited 2020 Dec 6];6(1):55–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15865551/>
 196. Hasibeder W, Halabi M. Candida peritonitis. *Minerva Anesthesiol* [Internet] 2014;80(4):470–81. Available from: <http://journals.lww.com/00075198-200704000-00014>
 197. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. *Curr Opin Crit Care* [Internet] 2007 [cited 2020 Dec 6];13(2):195–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327742/>
 198. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* [Internet] 2002;30(3):541–7. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200203000-00008>
 199. Lee S-C, Fung C-P, Chen H-Y, Li C-T, Jwo S-C, Hung Y-B, et al. Candida peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet] 2002 [cited 2020 Dec 6];44(1):23–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12376027/>
 200. De Ruyter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, Van Der Voort PHJ. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009;37(6):522–7.
 201. Hasibeder WR, Torgersen C, Rieger M, Dünser M. Critical care of the patient with acute pancreatitis. *Anaesth Intensive Care* [Internet] 2009 [cited 2020 Dec 7];37(2):190–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19400483/>
 202. De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet] 2011 [cited 2020 Dec 7];32(2):174–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21506053/>
 203. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida

- colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* [Internet] 1994 [cited 2020 Dec 7];220(6):751–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7986142/>
204. Charles PE. Multifocal *Candida* species colonization as a trigger for early antifungal therapy in critically ill patients: what about other risk factors for fungal infection? *Crit Care Med* [Internet] 2006 [cited 2020 Dec 7];34(3):913–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505683/>
205. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* [Internet] 2001 [cited 2020 Dec 6];33(9):1513–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568851/>
206. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, β -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* [Internet] 2012 [cited 2021 Jan 22];54(9):1240–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22431804/>
207. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Clancy CJ. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet] 2014 [cited 2018 Jan 11];58(12):7601–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249510/pdf/zac7601.pdf>
208. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Kwa AL, Cheng S, Du C, et al. The presence of an FKS mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet] 2012 [cited 2020 Dec 11];56(9):4862–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22751546/>
209. Holznecht BJ, Thorup J, Arendrup MC, Andersen SE, Steensen M, Hesselfeldt P, et al. Decreasing candidaemia rate in abdominal surgery patients after introduction of fluconazole prophylaxis*. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2011 [cited 2020 Dec 11];17(9):1372–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21073627/>

210. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs* [Internet] 2012 [cited 2020 Dec 12];72(6):e17-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480338/>
211. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* [Internet] 2002 [cited 2020 Dec 6];137(12):1341–6; discussion 1347. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12470095/>
212. Strollo S, Lionakis MS, Adjemian J, Steiner CA, Prevots DR. Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002–2012. *Emerg Infect Dis* [Internet] 2016;23(1):7–13. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/1/16-1198_article.htm
213. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997–2016. *Open Forum Infect Dis* [Internet] 2019;6(Supplement_1):S79–94. Available from: https://academic.oup.com/ofid/article/6/Supplement_1/S79/5381621
214. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care* [Internet] 2016 [cited 2018 Feb 1];20(1):149. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1324-3>
215. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* [Internet] 2002 [cited 2020 Nov 9];137(10):791–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435215>
216. McGowan D. Peripheral intravenous cannulation: what is considered “best practice”?” *Br J Nurs* [Internet] 2018 [cited 2020 Aug 2];23(14):S26, S28. Available from: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0025/444490/icare-pivc-guideline.pdf

217. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: Results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013;39(12):2092–106.
218. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* [Internet] 1985;13(10):818–29. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-198510000-00009>
219. Macphail GLP, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* [Internet] 2002 [cited 2021 Jan 19];45(5–6):141–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100528/>
220. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A, French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2002 [cited 2021 Jan 19];8(7):405–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12199850/>
221. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* [Internet] 2013;51(12):4167–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108614>
222. Papadimitriou-Olivgeris M, Spiliopoulou A, Kolonitsiou F, Bartzavali C, Lambropoulou A, Xaplanteri P, et al. Increasing incidence of candidaemia and shifting epidemiology in favor of *Candida non-albicans* in a 9-year period (2009-2017) in a university Greek hospital. *Infection* [Internet] 2019 [cited 2021 Jan 19];47(2):209–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196355/>
223. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila V-J, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis* [Internet] 2010 [cited 2021 Jan 19];10:312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21029444/>

224. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics* [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 19];133(2):236–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24446441/>
225. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 19];38(1):65–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514797/>
226. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 19];20(1):O50-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889746/>
227. Alenazy H, Alghamdi A, Pinto R, Daneman N. *Candida* colonization as a predictor of invasive candidiasis in non-neutropenic ICU patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet] 2021 [cited 2021 Jan 19];102:357–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33157294/>
228. Colombo AL, Nucci M, Salomão R, Branchini ML, Richtmann R, Derossi A, et al. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet] 1999 [cited 2021 Jan 19];34(4):281–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10459478/>
229. Messer SA, Moet GJ, Kirby JT, Jones RN. Activity of contemporary antifungal agents, including the novel echinocandin anidulafungin, tested against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006 to 2007). *J Clin Microbiol* [Internet] 2009 [cited 2021 Jan 20];47(6):1942–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386851/>

230. Bassetti M, Vena A, Meroi M, Cardozo C, Cuervo G, Giacobbe DR, et al. Factors associated with the development of septic shock in patients with candidemia: A post hoc analysis from two prospective cohorts. *Crit Care* 2020;24(1).
231. Pfaller MA, Moet GJ, 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* [Internet] 2011 [cited 2020 Jul 31];49(1):396–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068282/>
232. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 21];6(9):e24198. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21935385/>
233. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2000 [cited 2021 Jan 19];19(8):602–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11014622/>
234. Sadigh P. Impfpflicht: Gesundheit nicht gegen Bildung ausspielen [Internet]. *Zeit Online* 2019 [cited 2020 Aug 7];6(Supplement_2):S653–S653. Available from: <https://www.zeit.de/gesellschaft/schule/2019-05/impfpflicht-masern-gesundheitspolitik-jens-spahn-durchsetzung>
235. Wellinghausen N, Siegel D, Winter J, Gebert S. Rapid diagnosis of candidaemia by real-time PCR detection of *Candida* DNA in blood samples. *J Med Microbiol* [Internet] 2009 [cited 2021 Jan 22];58(Pt 8):1106–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528159/>

11 ANEXOS

11.1 Anexo 1. Hoja de recogida de datos de epidemiología de la candidemia

CANDIDEMIA: Hoja de recogida de datos

Apellidos: _____ **Nombre:** _____ **Nº Historia:** _____
Fecha de nac: _____ Sexo: _____ Fecha ingreso en el hospital: _____ Fecha candidemia: _____
Nº Hemocultivos positivos: _____ Nº Hemocultivos pos/Nº Hemocult obtenidos: _____
Fecha hasta último Hemocultivo positivo: _____ Candidemia mixta (>1 candida): S/N 1 mono 2 poli Bacteriemia mixta (otras bacterias): S/N

Especie de Candida: Candida (1): _____ Candida (2º especie si candidemia mixta): _____
Sensibilidad (1)(CMI/Sensible): Flu: _____ Vori: _____ Posa: _____ Caspo: _____ Mica: _____ Anidul _____ Anfo: _____ Flucit _____
Sensibilidad (2)(CMI/Sensible): Flu: _____ Vori: _____ Posa: _____ Caspo: _____ Mica: _____ Anidul _____ Anfo: _____ Flucit _____

Lugar de hospitalización cuando se obtienen hemocultivos: Nosocomial/comunitaria: S/N 1 si 2 no
Lugar hospitalización: _____ Tipo Servicio: /Médico/Quirúrgico/UCI 1,2,3

Enfermedad de base: Diagnóstico principal de ingreso actual: _____
EPOC S/N Diabetes mellitus S/N Diabetes mellitus afect organ: S/N Hepatopatía crónica S/N CHILD
Nefropatía: S/N dialisis crónica S/N valvulopatía S/N MCP S/N HIV/SIDA S/N Demencia/enf neurol: S/N Enf conectivo: S/N
Oncológico: S/N Tipo tumor (sólido/hematol): _____ Localiza tumor: _____
Metástasis: S/N Leucemia/linfoma: S/N Neutropenia: S/N Grado neutropenia (I/IV): _____
Corticoides últimos 2 meses S/N Trasplante órgano sólido/tipo: FECHA Trasplante progenitores (auto/alo) FECHA EICH
S/N
Cirugía (ingreso actual o reciente): S/N 3 MESES Digestiva/urologica/cardiovascular/otras
Ingresos previos (últimos 6 meses): S/N Nº Ingresos en últimos 6 meses: CHARLSON

Episodio actual (coincidiendo con candidemia)

Fiebre: S/N Insuf. respir: S/N Creatinina: _____ Insuficiencia renal: S/N Diálisis: S/N Leucos total: _____ Neutrof total: _____ Shock
séptico: S/N Ingreso UCI: S/N APACHE II: _____ Ventil. mecánica: S/N Nutrición parent: S/N
Colonización rectal: S/N Coloniz rectal similar a candidemia: S/N Colonización faríngea: S/N Colon faríngea similar a candidemia: S/N
Colonización respirat: S/N Colon respir similar a candidemia: S/N
Candida score. Antifúngico previo: S/N Tipo antifúngico previo: S/N FECHA INICIO FECHA FIN Antibióticos previo: S/N
Tipo Antibiótico previo: FECHA INICIO: FECHA FIN:
Tipo Catéter: FECHA DE INSERCIÓN: FECHA RETIRADA retira catéter:

Origen de candidemia: primaria/catéter/abdominal/biliar/urinario/partes blandas/endocarditis/flebitis/disenminada/SNC/ORL/Otros

Realizado fondo de ojo: S/N Fondo ojo patológico: S/N Eco cardio: S/N ETT/ETE Endocarditis/eco patológico: S/N
Candidemia brecha (>3 días): S/N

Manejo candidemia

Cirugía para control foco: S/N Tipo tratamiento: No/monoterapia/terapia combinada
Tratamiento antifúngico1: Tipo: _____ Dosis/día AF1: _____ F INICIO AF1: _____ F FIN _____
Tratamiento antifúngico2: Tipo: _____ Dosis/día AF2: _____ F INICIO AF2: _____ F FIN; _____
Tratamiento antifúngico3: Tipo: _____ Dosis/día AF3: _____ F INICIO AF3: _____ F FIN: _____

EVOLUCION

Evolución: curación /éxito/ recidiva / Reinfeción / pérdida seguimiento / otros

Éxito: S/N Fecha éxito: _____ éxito relacionado: S/N

Recidiva (misma especie): S/N Fecha recidiva: _____

Reinfeción (otra especie)(abrir otro episodio): S/N Especie de reinfeción: _____

Fecha reinfeción: _____ Días desde candidemia previa: _____

Comentarios:

HC de control _____ _Infectologo

11.2 Anexo 2. Consentimiento Informado periodo de intervención 2016-2018

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: *IMPACTO DE UN PAQUETE DE INTERVENCIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA EN LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN Y EL PRONÓSTICO DE LA CANDIDEMIA*

CÓDIGO DEL PROMOTOR: CANDI-Bundle

PROMOTOR: Carolina Garcia-Vidal

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Carolina Garcia-Vidal, Servicio de Enfermedades Infecciosas (busca 380876)

CENTRO: Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

La septicemia es la infección generalizada de todo el organismo con presencia de gérmenes patógenos a la sangre. Cuando es producida por hongos de género *Candida spp.*, ésta se conoce con el nombre de "candidemia", la cual representa una causa frecuente de enfermedad en España, Europa y el mundo. Además de los tratamientos antibióticos específicos (llamados antifúngicos), existen una serie de medidas aconsejadas por las sociedades científicas que se han demostrado eficaces para evitar complicaciones y mejorar el pronóstico. No obstante, la aplicación de estas recomendaciones no es homogénea en todos los centros asistenciales.

Por este motivo, nos proponemos realizar un estudio en varios hospitales españoles que tiene como objetivo implementar de manera estructurada y escalonada un paquete de medidas con el objetivo de mejorar el cumplimiento de las recomendaciones en el manejo de pacientes que, como es su caso, padecen este tipo de infecciones. Este estudio no se asocia a visitas ni pruebas complementarias extras, más allá de lo que precisa su enfermedad.

Por ello le solicitamos que durante su hospitalización permita ser visitado por los médicos investigadores, quienes le harán una serie de preguntas, realizarán una historia clínica y valoraciones cada día, tomarán muestras sanguíneas (cultivos de sangre) y solicitarán otras exploraciones (como fondo de ojo o ecografías cardíacas).

En este estudio se van a incluir 350 pacientes.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El beneficio esperado para usted en la participación del estudio es mejorar todo el manejo de su enfermedad. Los médicos tendrán un listado de todas aquellas medidas que han demostrado mejorar el pronóstico de su infección y se aseguraran de que usted las reciba. No se administrarán fármacos nuevos ni en estudio. No hay riesgos derivados de la participación del estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación de centro y se tratarán única y exclusivamente en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente al estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

11.3 Anexo 3 Hoja de recogida de datos peritonitis candidiasica

NOMBRE:

Nº HISTORIA:

FECHA NACIMIENTO:

FECHA INGRESO:

PACIENTE _____

NHC: _____ N° PACIENTE: _____

FECHA INCLUSIÓN EN ESTUDIO (DÍA 0): _____

UCI EN DÍA 0: NO SI UCQ UVI MÉD OTRO LUGAR: _____

DÍAS INGRESO EN UCI: _____ PESO: _____

GRUPO 1: LAPAROTOMÍA o PAAF CON SOSPECHA DE PC

(Perforación de una viscera abdominal, dehiscencia de sutura intestinal con peritonitis o pancreatitis aguda grave. En presencia de antibioterapia >72h y ausencia de antifúngicos previos durante >24h)

GRUPO 2: CANDIDEMIA DE PROBABLE ORIGEN ABDOMINAL*

(*Excluír si confirmada candidemia de catéter. Preferencia si portador de drenaje abdominal para curva PK/PD en día +4.)

GRUPO 3: CONTROL

(No SIRS ni sospecha de candidiasis. Preferencia si portador de drenaje abdominal y antibioterapia >72h.)

Diagnóstico (o tipo de intervención si grupo 1) en día 0: _____

Diagnóstico en día ingreso en hospital: _____

Enfermedad de base:

EPOC Diabetes mellitus Hepatopatía crónica Insuficiencia renal

Cardiopatía HIV/SIDA Cáncer sólido Cáncer hematológico

Trasplante órgano sólido Trasplante progenitores (auto/alo)

Quimioterapia Corticoides (>2 semanas en últimos 6 meses)

Neutropenia. <500 neut/ml en últimos 7 días) <100 neut/ml en últimos 7 días:

Otros: _____

Factores de riesgo (en ingreso actual):

Patología abdominal

Perforación viscera abdominal Dehiscencia de sutura intestinal Pancreatitis aguda

Patología biliar (definir: _____)

Patología pancreática (definir: _____)

Patología gastrointestinal (definir: _____)

Patología urológica (definir: _____)

Patología ginecológica (definir: _____)

Absceso abdominal (definir: _____)

Otros (definir: _____)

Intervención quirúrgica previa (incluida la inmediata en grupo 1): No Sí

Descripción y fecha: _____

Descripción y fecha: _____

Corticoides No Sí, duración (días): _____ Nutrición parent: No Sí, duración (días): _____

Catéteres centrales No Sí, duración (días): _____

Drenajes abdominales (si grupo 1 previos a intervención actual), localización y duración: _____

Otros drenajes: No Sí cerebrales torácicos partes blandas otros

Parámetros clínicos (día 0):

Fiebre (>38°) Sepsis Sepsis grave Shock séptico Fracaso multiorgánico

Requiere inotropos APACHE II (día 0): _____ SAPS II (día 0): _____ SOFA (día 0): _____

Ventil mecánica: No Si, duración (días): _____ Hemodiálisis/hemofiltr: No Si, duración (días): _____

Infección nosocomial concomitante: No Si Respiratoria Genito-urinaria Partes blandas

Otras: _____

Leucocitos (/ μ l): _____ Neutrófilos (/ μ l): _____ Linfocitos (/ μ l): _____ Plaquetas (/ μ l): _____ Hb: _____ INR: _____ Cr (mg/dl): _____ Urea: _____

PCR: _____ PCT: _____ Br: _____

GGT: _____ FA: _____ GOT: _____ GPT: _____ Glu: _____ Na: _____ K: _____

Cultivos de colonización para Candida (anteriores a los obtenidos en día 0)

Faríngeo: positivo / negativo /NR Nasal: positivo / negativo /NR

BAS: positivo / negativo /NR BAL: positivo / negativo /NR

Orina: positivo / negativo /NR Rectal: positivo / negativo /NR

Drenaje (lugar): _____ positivo / negativo /NR Drenaje (lugar): _____ positivo / negativo /NR

Drenaje (lugar): _____ positivo / negativo /NR Drenaje (lugar): _____ positivo / negativo /NR

Otros (específ): _____ positivo / negativo

Índice colonización (Pittet): nº colonización positiva / nº cultivos realizados: _____

Candida Score (con datos obtenidos hasta día 0): _____

Bacteriemia/candidemia (en ingreso actual, incluido día 0): No Si

Agente/fecha/origen posible: _____

Agente/fecha/origen posible: _____

Agente/fecha/origen posible: _____

Aislamientos clínicamente significativos (hasta día 0, incluido hongos):

Agente/fecha/origen: _____

Agente/fecha/origen: _____

Agente/fecha/origen: _____

Agente/fecha/origen: _____

Agente/fecha/origen: _____

Antibióticos (durante el ingreso hasta el día 0): No Si

<1 semana 1-2 semanas 3-4 semanas > 4 semanas

Tipo de antibióticos recibidos: ampi/cloxa amoxi/clav piper/tazob

cefal no anti-Pseudom cefal anti Pseudom carbapenem quinolona aminoglucos

metronidazol clindamicina colistina tigeciclina sulfamida fosfomicina

otros: _____

Antifúngicos (durante ingreso hasta día 0)(sólo en GRUPO 2 ó GRUPO 3) No Si

Nombre: _____ Fecha inicio: _____ Fecha fin: _____

Nombre: _____ Fecha inicio: _____ Fecha fin: _____

MUESTRAS DE ESTUDIO

Muestra peritoneal día 0 (sólo en grupo 1): Obtenida: No Si

Nº muestra: _____ Fecha obtención: _____ Tipo muestra: _____

Cultivo aerobiosis: _____

Cultivo hongos (aislado y sensibilidad): _____

PCR Candida: Nº muestra enviada a Majadahonda: _____ Resultado: _____

Muestra sangre día 0 (todos los grupos): Obtenidos: No Si Fecha obtención: _____

Hemocultivo 1: Negativo Positivo: (Aislado y sensibilidad): _____

Hemocultivo 1: Negativo Positivo: (Aislado y sensibilidad): _____

PCR Candida: Nº muestra enviada a Majadahonda: _____ Resultado: _____

BDG: Nº muestra enviada a Barna: _____ Resultado: _____

Muestra sangre día 4 (todos los grupos): Obtenidos: No Si Fecha obtención: _____

Hemocultivo 1: Negativo Positivo: (Aislado y sensibilidad): _____

Hemocultivo 1: Negativo Positivo: (Aislado y sensibilidad): _____

PCR Candida: Nº muestra enviada a Majadahonda: _____ Resultado: _____

BDG: N° muestra enviada a Barna): _____ Resultado: _____

Frotis hongos día 0 (todos los grupos): Obtenidos: No Si Fecha obtención: _____

Faringeo (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Nasal (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Rectal (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Orina (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Drenaje abd (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Frotis hongos día +7 (todos los grupos): Obtenidos: No Si Fecha obtención: _____

Faringeo (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Nasal (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Rectal (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Orina (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Drenaje abd (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Frotis hongos día +28 (todos los grupos): Obtenidos: No Si Fecha obtención: _____

Faringeo (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Nasal (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Rectal (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Orina (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

Drenaje abd (n° micro: _____ Neg Pos Agente/sensib/mut FKs: _____

ESTUDIO PK/PD (día + 4, Grupos 1 ó 2) Obtenidos: No Si Fecha obtención: _____

Antifúngico administrado: _____ Dosis (mg/día): _____

Muestras sanguíneas:

Basal (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

+ 1 horas (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

+ 6 horas (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

+ 12 horas (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

+ 24 horas (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

Muestras abdominales (a través de drenaje):

Basal (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

+ 1 horas (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

+ 6 horas (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

+ 12 horas (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

+ 24 horas (n° muestra enviada a Majadahonda: _____ Niveles (µg/ml): _____

EVOLUCIÓN (de día 0 hasta día +60)

Antifúngicos recibidos: Nombre: _____ Inicio: _____ Fin: _____

Nombre: _____ Inicio: _____ Fin: _____

Nombre: _____ Inicio: _____ Fin: _____

Infección fúngica: No infección Infección probada Infección posible o probable

Descripción de la infección fúngica: _____

Infección bacteriana: No infección Infección probada Infección posible o probable

Descripción de la infección bacteriana: _____

Antibióticos recibidos: Nombre: _____ Inicio: _____ Fin: _____

(de día 0 a +60) Nombre: _____ Inicio: _____ Fin: _____

Nombre: _____ Inicio: _____ Fin: _____

Nombre: _____ Inicio: _____ Fin: _____

Mortalidad a día +60: No Si Causa y Fecha éxitus: _____

11.4 Anexo 4 Consentimiento informado peritonitis candidiasica

ANEXO. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ESTUDIO:

Validación de PCR en tiempo real en sangre y líquido peritoneal en el diagnóstico de peritonitis candidiásica. Farmacocinética peritoneal y análisis de resistencias a equinocandinas.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda valorar y decidir si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

¿QUÉ SE PROPONE EN EL ESTUDIO?

Usted o su representado padece un proceso clínico en el que se sospecha una infección invasiva por hongos. En concreto una peritonitis candidiásica, una forma de candidiasis invasiva. Este estudio pretende comparar 1 técnica de diagnóstico de dicha enfermedad, no utilizadas en la práctica habitual. También pretende analizar la concentración de los antifúngicos más frecuentemente utilizados en este cuadro clínico y si eso puede derivar en un riesgo de selección de resistencias por alcanzar dosis subóptimas a nivel peritoneal.

¿QUIÉN ORGANIZA EL ESTUDIO?

El investigador principal del estudio es el Dr. Fortún del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Son co-investigadores del mismo la Dra Martín y Dr. Pintado (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Dra Gómez (Servicio de Microbiología), Dra Soriano (Servicio de Cuidados Intensivos), Dra Cobeta y Dra Martínez (Servicio de Anestesia), Dra Moreno y Dra Corral (Servicio de Cirugía General).

El estudio se lleva a cabo en el hospital Ramón y Cajal y colaboran en su desarrollo el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda) y los laboratorios FontLab de Barcelona. La duración del estudio será de 3 años, desde enero de 2016 a diciembre de 2018.

¿QUÉ TENGO QUE HACER SI PARTICIPO EN EL ESTUDIO?

Para el diagnóstico de su proceso actual, incluido el diagnóstico de peritonitis candidiásica, es necesario obtener muestras de sangre. Sobre dichas muestras se aplicarán técnicas de diagnóstico ya habituales en la actualidad y otras específicas para este estudio. Además, si por necesidad de su estado clínico necesita ser intervenido, alguna de estas técnicas también se podrán aplicar sobre las muestras clínicas obtenidas en la cirugía.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Debido a su enfermedad de base, usted ha desarrollado una infección a nivel abdominal que puede estar ocasionado, entre otras causas, por un hongo que se denomina Candida. Este hongo es ubicuo y habitualmente no produce complicaciones clínicas significativas. Sin embargo, en pacientes debilitados puede condicionar un proceso grave. Las técnicas que disponemos en la actualidad para el diagnóstico de la peritonitis candidiásica no consiguen su identificación de todos los casos. Esto puede ser especialmente relevante, porque el pronóstico puede estar influido por un retraso del tratamiento o un uso innecesario de tratamientos antifúngicos.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Investigar nuevas técnicas de diagnóstico de la peritonitis candidiásica, además de las habitualmente aplicadas.

Si decide participar en este estudio no se realizará ningún procedimiento añadido a los que normalmente se realizan en el manejo de esta enfermedad. Sobre las muestras que habitualmente se obtienen para el manejo de este cuadro clínico se aplicarán otras técnicas diagnósticas no convencionales. La obtención de muestras de sangre u otros fluidos derivados del estudio coincidirán con la obtención de muestras ordinarias, por lo que no se le someterá a ningún estudio complementario ni conllevará una prolongación de su hospitalización. Respecto al manejo de las muestras biológicas, éstas se llevarán a cabo siguiendo la legislación vigente (LIB 14/2007).

ABANDONO DEL ESTUDIO

Su participación en este estudio es voluntaria y usted tiene el derecho de abandonar en cualquier momento sin penalización de ningún tipo ni pérdida de los beneficios a los que por otro lado tiene derecho. Si usted rechaza participar o elige abandonar, en ningún momento afectará al resto de sus cuidados médicos. Este estudio o su participación en él podrán finalizar en cualquier momento si su médico o el promotor así lo deciden.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La participación en el estudio no le conllevará ningún riesgo añadido ni se requerirá ninguna prueba complementaria a las derivadas de su proceso clínico. No se someterá a ninguna venopunción derivada del estudio. Dado que los resultados de los análisis se obtendrán posteriormente, Es posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. Sin embargo, los datos obtenidos pueden resultar de utilidad para futuros pacientes que se encuentren en su situación. Todos los fármacos que se utilizarán en este estudio están aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, debidamente comercializados, y forman parte de la práctica clínica habitual.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica, respetando en todo momento su confidencialidad. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna. Los datos de este estudio se utilizarán únicamente para los fines específicos del mismo.

FINANCIACIÓN

Este proyecto de investigación será financiado en su totalidad con fondos públicos: proyecto P115/01536 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Conforme a la ley 14/2007 y RD 716/2011 las muestras clínicas obtenidas en el estudio se archivarán en el laboratorio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal (planta cuarta, centro, control A) hasta la realización de las técnicas correspondientes. Está previsto que la mayoría de estas técnicas hayan finalizado en el mismo año (2018) que finaliza el estudio. Por si es necesario repetir alguna de las pruebas se mantendrán archivadas hasta 2020 en que serán definitivamente eliminadas.

Cualquier nueva información referente que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible. Puede abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones, si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pudiendo exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

PREGUNTAS

Si tiene alguna duda o pregunta con relación al estudio o a la enfermedad, no dude en comunicárselo al médico o a su equipo.

Puede ponerse en contacto con el Dr/Dra. _____ en el teléfono _____.

Ellos estarán dispuestos a contestarle todas sus dudas y preguntas antes, durante, y después del estudio.

Recordatorio: Se debe entregar al sujeto una copia rellena de este formulario, así como un original del consentimiento informado.

ANEXO. Validación de PCR en tiempo real en sangre y líquido peritoneal en el diagnóstico de peritonitis candidiásica. Farmacocinética peritoneal y análisis de resistencias a equinocandinas.

Yo (nombre y apellidos) _____

DECLARO QUE:

He leído la hoja de información del ensayo que se me ha entregado

He podido hacer preguntas del estudio

He recibido respuestas a mis preguntas satisfactoriamente

He recibido suficiente información sobre el estudio

HE HABLADO CON: _____ (nombre del investigador principal o colaborador)

COMPRENDO que mi participación es voluntaria y que me puedo retirar del estudio:

1. Cuando quiera

2. Sin tener que dar explicaciones

3. Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos ni en la relación médico-paciente

POR TANTO, presto libremente mi conformidad para:

- Participar en el estudio.

- Dar la información confidencial adicional necesaria para el control y la garantía de calidad del estudio, por parte del personal asignado por el patrocinador, así como las autoridades competentes o, si fuera aplicable, el Comité Ético.

- Archivar la información codificada, siempre en el marco de la confidencialidad de los datos.

FECHA / / _____

NOMBRE DEL PARTICIPANTE _____

FIRMA:

NOMBRE DEL INVESTIGADOR _____

FIRMA:

ANEXO. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Validación de PCR en tiempo real en sangre y líquido peritoneal en el diagnóstico de peritonitis candidiásica. Farmacocinética peritoneal y análisis de resistencias a equinocandinas.

Yo (nombre y apellidos del representante) _____ en calidad de _____ (especificar relación con paciente) de _____

_____ (nombre del paciente participante)

DECLARO QUE:

He leído la hoja de información del ensayo que se me ha entregado

He podido hacer preguntas del estudio

He recibido respuestas a mis preguntas satisfactoriamente

He recibido suficiente información del estudio

HE HABLADO CON:(nombre del investigador principal o colaborador)

COMPRENDO que la participación es voluntaria y que el paciente se puede retirar del estudio:

1. Cuando quiera

2. Sin tener que dar explicaciones

3. Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos

EN MI PRESENCIA SE HA DADO A _____

_____ (nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar, por lo que PRESTO MI CONFORMIDAD para que participe en el estudio

FECHA / /

NOMBRE DEL REPRESENTANTE _____

FIRMA

FECHA / /

NOMBRE DEL INVESTIGADOR _____

FIRMA

Conforme a la ley 14/2007 y RD 716/2011 las muestras se conservarán en (especificar el lugar) y el motivo, que no se utilizarán con fines distintos a los contemplados en el presente proyecto y que una vez concluida la investigación, se destruirán.

12 PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

A continuación, se detalla la producción científica derivada de esta tesis

Artículos publicados

1. Fortún J, Buitrago MJ, **Gioia F**, Gómez-G^a de la Pedrosa E, Alvarez ME, Martín-Dávila P, Pintado V, Cobeta P, Martínez-Castro N, Soriano C, Moreno I, Corral S, Muñoz P, Moreno-Jimenez G, Cuenca-Estrella M, Moreno-Guillen S. **Roles of the multiplex real-time PCR assay and β -D-glucan in a high-risk population for intra-abdominal candidiasis (IAC).** Med Mycol. 2020 Aug 1;58(6):789-796. doi: 10.1093/mmy/myz123. PMID: 31811285.
2. Cardozo C, Cuervo G, Salavert M, Merino P, **Gioia F**, Fernández-Ruiz M, López-Cortés LE, Escolá-Vergé L, Montejo M, Muñoz P, Aguilar-Guisado M, Puerta-Alcalde P, Tacias M, Ruiz-Gaitán A, González F, Puig-Asensio M, Vena A, Marco F, Pemán J, Fortún J, Aguado JM, Almirante B, Soriano A, Carratalá J, Garcia-Vidal C; GEMICOMED (SEIMC) and the Spanish CANDI-Bundle Group. **An evidence-based bundle improves the quality of care and outcomes of patients with candidaemia.** J Antimicrob Chemother. 2020 Mar 1;75(3):730-737. doi: 10.1093/jac/dkz491. PMID: 31819991.
3. **Gioia F**, Gomez-Lopez A, Alvarez ME, Gomez-García de la Pedrosa E, Martín-Davila P, Cuenca-Estrella M, Moreno S, Fortun J. **Pharmacokinetics of echinocandins in suspected candida peritonitis: A potential risk for resistance.** Int J Infect Dis. 2020 Dec;101:24-28. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.019. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32937195.

Comunicaciones a congresos

- **Seven years of candidaemia (2011-2017) in a Madrid tertiary hospital**
González-González, C. Navarro, A. Sánchez, J. Fortún, **F. Gioia**, E. Loza, R. Cantón, E. Gómez, J.D.D. Caballero

29-esimo Congreso ECCMID. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. del 13-16 de abril 2019, Amsterdam. **Poster**
- **Decreased accuracy of *Candida* detection in blood of patients with intraabdominal candidiasis after receiving blood transfusión**
Jesus Fortun Abete, María José Buitrago, Elia García G. De La Pedrosa, Maria Elena Alvarez, Pilar MartínDávila, **Francesca Gioia**, Vicente Pintado, Gemma Moreno, Manuel Cuenca-Estrella, Santiago Moreno Guillen

29-esimo Congreso ECCMID. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. del 13-16 de abril 2019, Amsterdam. **Poster**

- **Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast from fungaemia: results from a population-based surveillance in Spain (2016-2018)**

Celia Cardozo, Oscar Zaragoza, Paloma Merino, Eva Calabuig, **Francesca Gioia**, Laura Escolà-Vergé, Mario Fernandez Ruiz, Luis Eduardo Lopez-Cortes, Regino Rodríguez, Francesc Marco Reverte, Manuela Aguilar-Guisado, Guillermo Cuervo, Patricia Muñoz, Benito Almirante, Pedro Puerta, Jesus Fortun Abete, Jesus Guinea Ortega, Alba Ruiz, Alex Soriano, Carolina Garcia Vidal.

29-esimo Congreso ECCMID. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. del 13-16 de abril 2019, Amsterdam. **Poster**

- **Risk factors for the development of septic shock in patients with candidaemia: an observational cohort study**

Patricia Muñoz, Marco Meroi, Carolina Garcia Vidal, Antonio Vena, Paloma Merino, Miguel Salavert Lleti,

Francesca Gioia, Mario Fernandez Ruiz, Luis Eduardo Lopez-Cortes, Maricela Valerio Minero, Laura Escolà- Vergé, Jose Miguel Montejo Baranda, Guillermo Cuervo, Manuela Aguilar-Guisado, Maria Tacias, Alba Ruiz -Gaitán, Fernando González, Celia Cardozo, Mireia Puig-Asensio, Pedro Puerta, Jesus Fortun Abete, Javier Peman Garcia, Benito Almirante Gragera, Jose Maria Aguado Garcia, Jordi Carratala, Alex Soriano, Emilio Bouza Santiago, Matteo Bassetti.

29-esimo Congreso ECCMID. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. del 13-16 de abril 2019, Amsterdam.

Comunicación oral

- **Multiplex real-time PCR assay in a high-risk population for intra-abdominal candidiasis**

Jesus Fortun Abete, María José Buitrago, Elia García G. de la Pedrosa, Maria Elena Alvarez, Pilar MartínDávila, **Francesca Gioia**, Vicente Pintado Garcia, Nilda Martinez-Castro, Pilar Cobeta, Manuel CuencaEstrella, Santiago Moreno Guillen.

28-esimo Congreso ECCMID. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. del 21-24 de abril 2018, Madrid. **Poster**

- **Echinocandin peritoneal concentration in patients with Candida peritonitis**

Jesus Fortun Abete, Alicia Gomez Lopez, Pilar Martín-Dávila, Maria Elena Alvarez, **Francesca Gioia**, Rosa Escudero Sánchez, Irene Moreno, Sara Corral, Maria Cruz Soriano, Manuel Cuenca-Estrella, Santiago Moreno Guillen

28-esimo Congreso ECCMID. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. del 21-24 de abril 2018, Madrid. **Poster**

- **Epidemiological changes in candidaemia in Spain: data from two prospective multicenter studies**

Celia Cardozo, Paloma Merino, Eva Calabuig, **Francesca Gioia**, Laura Escolà-Vergé, Mario Fernandez Ruiz, Luis Eduardo Lopez-Cortes, Regino Rodríguez, Francesc Marco Reverte, Enrique Montero-Mateos, Guillermo Cuervo, Patricia Muñoz, Mireia Puig-Asensio, Pedro Puerta, Jesus Fortun Abete, Fernando González, Alba Ruiz, Alex Soriano, Carolina Garcia Vidal

28-esimo Congreso ECCMID. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. del 21-24 de abril 2018, Madrid. **Poster**



Original Article

Roles of the multiplex real-time PCR assay and β -D-glucan in a high-risk population for intra-abdominal candidiasis (IAC)

J. Fortún^{1,*}, M.J. Buitrago², F. Gioia¹, E. Gómez-G^a de la Pedrosa³, M.E. Alvarez¹, P. Martín-Dávila¹, V. Pintado¹, P. Cobeta⁴, N. Martínez-Castro⁴, C. Soriano⁵, I. Moreno⁶, S. Corral⁶, P. Muñoz⁷, G. Moreno-Jimenez⁸, M. Cuenca-Estrella² and S. Moreno-Guillen¹

¹Infectious Diseases Department; Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ²Reference Laboratory in Mycology; Centro Nacional Microbiología, Majadahonda, ³Microbiology Department; Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ⁴Anaesthetic Department and Surgical Intensive Care Unit; Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ⁵Intensive Medicine Department and Medical Intensive Care Unit; Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ⁶Surgey Department; Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ⁷Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department; Hospital Gregorio Marañón, Madrid and ⁸Hematology Department; Blood Bank Unit. Hospital Ramón y Cajal, Madrid

*To whom correspondence should be addressed. Jesús Fortún, PhD, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain. Tel: +34-91-3368710; Fax: +34-91-3368792; E-mail: fortunabete@gmail.com; jesus.fortun@salud.madrid.org

Received 2 October 2019; Revised 14 November 2019; Accepted 23 November 2019; Editorial Decision 17 November 2019

Abstract

Multiplex quantitative real-time PCR (MRT-PCR) using blood can improve the diagnosis of intra-abdominal candidiasis (IAC). We prospectively studied 39 patients with suspected IAC in the absence of previous antifungal therapy. Blood cultures, MRT-PCR, and β -D-glucan (BDG) in serum were performed in all patients. IAC was defined according to the 2013 European Consensus criteria. For MRT-PCR, the probes targeted the ITS1 or ITS2 regions of ribosomal DNA. Candidaemia was confirmed only in four patients (10%), and IAC criteria were present in 17 patients (43.6%). The sensitivity of MRT-PCR was 25% but increased to 63.6% ($P = .06$) in plasma obtained prior to volume overload and transfusion; specificity was above 85% in all cases. BDG performance was improved using a cutoff > 260 pg/ml, and improvement was not observed in samples obtained before transfusion. In this cohort of high risk of IAC and low rate of bloodstream infection, the performance of non-culture-based methods (MRT-PCR or BDG) was moderate but may be a complementary tool given the limitations of diagnostic methods available in clinical practice. Volume overload requirements, in combination with other factors, decrease the accuracy of MRT-PCR in patients with IAC.

Key words: multiplex PCR, *Candida* spp., peritonitis.

Introduction

Non-culture-based methods can be considered a useful tool for early diagnosis of invasive candidiasis in comparison with microbiological cultures; however, most of the data about non-culture methods are based on observations made in bloodstream infections.^{1,2} Very few data are available on the real value of mannans, β -D-glucan (BDG), and those based on polymerase chain reaction (PCR) in deep-seated infections, especially in intra-abdominal candidiasis (IAC).^{3,4}

The incidence of the fungal infection, especially in the critically ill, is relevant and the isolation of *Candida* spp. from the peritoneum of critically ill patients is correlated with higher mortality.^{3,5,6} Isolation of *Candida* species appears to be an independent risk factor of mortality in nosocomial peritonitis but not in community-acquired peritonitis.⁷

A recent meta-analysis among patients with invasive candidiasis and a high rate of bloodstream infections confirmed a positivity rates for MRT-PCT of 85%.⁸ Nguyen et al. showed

that multiplex quantitative real-time polymerase chain reaction (MRT-PCR) (TaqMan real-time PCR) and BDG were similar for diagnosing candidaemia, but MRT-PCR was more sensitive for deep-seated candidiasis and both were more sensitive than blood cultures among patients with deep-seated candidiasis.⁹ However, other experiences with PCR, especially in deep-seated infections, have not been as favorable.^{10,11} Alam et al. obtained a sensitivity of only 53% for seminested PCR, 29% for BDG, 16% for mannan antibodies, and 29% for anti-mannan antibodies in patients with suspected candidaemia (culture-proven or clinically suspected in colonized patients).¹⁰ Using PCR (individually or combined with mannan-Ag or mannan-Ab), Leon et al. reported a low discriminating capacity for the diagnosis of invasive candidiasis in intensive care unit (ICU) patients with severe abdominal conditions.¹¹

Our group has recently published high sensitivity, specificity, and predictive values of MRT-PCR in patients with invasive candidiasis, including 80% of bloodstream infections, and healthy controls.¹² The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of MRT-PCR for the diagnosis of IC were 96.3%, 97.3%, 92.8%, and 98.7%, respectively. PPV and specificity were significantly higher for MRT-PCR than for BDG and CATGA (*Candida albicans* germ tube antibody). MRT-PCR performed well, especially in deep-seated IC (sensitivity 90.9% vs 45.4% for blood culture);¹² however, two important limitations of this study were that the number of patients with deep-seated IC was low ($n = 11$), and the controls were healthy people.

To complete this analysis we conducted this prospective study in a cohort of surgical patients with a high risk of IAC, using as control the patients of the cohort with a negative fungal result in (directly obtained) peritoneal samples. This prospective study analyzes the accuracy of MRT-PCR and BDG in blood in these patients.

Methods

Ethical, informed consent and funding

The Ramon y Cajal Hospital institutional review board approved the study protocol, and informed consent was obtained from the patients or their representatives. The study received funding from the Fondo de Investigaciones Sanitarias of the Spanish Ministry of Health (FIS PI 15/1536). The work was supported by Plan Nacional de I + D + i 2013–2016 and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD16) - cofinanced by European Development Regional Fund “A way to achieve Europe,” Operative program Intelligent Growth 2014–2020.

Patient cohorts

The inclusion criteria were age ≥ 18 years, a diagnosis of postsurgical nosocomial peritonitis refractory to >4 days of antibiotics, and an available peritoneal sample obtained by surgery or by direct drainage. From January 2016 to December 2018, 48 patients with suspected peritonitis candidiasis or abdominal candidiasis (IAC) were assessed for inclusion in the study. All of them were receiving broad-spectrum antibiotics for more than 72 hours empirically or targeted in relation to an abdominal infectious focus. There were two patients who declined to participate in the study and did not sign an informed consent, and seven other patients were excluded because they had received antifungals at the time of inclusion or within the last 14 days. Finally, 39 patients were included.

Sample collection

Blood cultures, MRT-PCR in serum, and BDG in serum were obtained after surgery or after abdominal drainage and before starting empiric antifungal therapy. MRT-PCR was repeated in samples obtained on day +4.

Definition criteria

IAC was defined following the 2013 European Consensus criteria:¹³ Yeast detection by direct microscopy examination or growth in culture from purulent or necrotic intra-abdominal specimens obtained during surgery or by percutaneous aspiration; *Candida* growth from bile, intra-biliary ducts devices, and biopsy of intra-abdominal organs; *Candida* growth from blood cultures in the clinical setting of secondary and tertiary peritonitis in the absence of any other pathogen; *Candida* growth from drainage tubes only if placed less than 24 hours before the cultures. Patients with the absence of *Candida* isolation in the peritoneal sample were considered as control (no IAC). Clinical and laboratory variables were obtained for all patients following a pre-established protocol. The Pittet *Candida* colonization index (number of positive cultures/number of obtained cultures) was obtained.¹⁴ Peritonitis was defined as secondary (related to a pathologic process in a visceral organ, such as perforation or trauma, including iatrogenic trauma) or tertiary (if persistent or recurrent infection after adequate initial therapy).

Assays and methods applied

Blood cultures were processed at the Microbiology Department of Ramon y Cajal Hospital using the BACTEC FX blood culture system (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA). Fungi were identified using mass spectrometry [matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF), Bruker, Germany].

Table 1. Conditions of both PCRs.

PCR 1	
Preincubation	95°C 10 minutes
Amplification	95°C 15 s; 51°C 30 s; 72°C for 45 cycles
PCR 2	
Preincubation	95°C 10 minutes
Amplification	95°C 15 s; 50°C 30 s; 72°C for 45 cycles

The MRT-PCR assay was performed to detect the six most frequent species of the genus *Candida* in invasive candidiasis using specific molecular beacon probes labeled with different fluorescent dyes: FAM, HEX, ROX, CYAN 500, and CY5. The assay consisted of two separated multiplex PCR reactions performed in the LightCycler 480 II System (Roche Diagnostics, Madrid, Spain): (i) PCR 1 (*C. albicans* (ROX), *C. parapsilosis* (HEX), *C. tropicalis* (FAM), and internal control (CY5), performed using the LightCycler Probes Master Kit (Roche Diagnostic, Madrid, Spain); and (ii) PCR 2 (*C. glabrata* (FAM), *C. krusei* (HEX), *C. guilliermondii* (CYAN 500), and internal control (CY5), performed using the 2× Sensimix Probe No Rox Kit (Bioline, Ecogen, Madrid, Spain). Primers and probes were designed targeting the ITS1 or ITS2 regions of the ribosomal DNA by using the software Beacon Designer 5.0 (Premier Biosoft, Palo Alto, CA, USA). To avoid cross-homology with other organism the primers and probes were subjected to a BLAST search within the GenBank sequence database (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) and in the database of the Reference Laboratory in Mycology of the Spanish National Center for Microbiology (more than 10,000 sequences). Internal control included was described previously.¹⁵ Each PCR reaction (20 µl) contained 3 mM MgCl₂, 0.5 µM of each *Candida* spp. primer, 0.25 µM of each internal control primer, 0.2 µM of each *Candida* spp. probe, 0.1 µM of the Internal control probe. 2 µl of DNA from sera or plasma was included in each reaction. Each experiment was performed in duplicate and included quantification standards and negative controls. A color compensation experiment was performed at the end of each run to prevent cross talk between dyes. The conditions of the PCR are detailed in Table 1. Both techniques were standardized “*in vitro*” and validated in previous studies.¹²

DNA from sera or plasma samples was extracted using the QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Izasa, Madrid, Spain). Elution volume was 50 µl.

After observing the preliminary results and, as complementary to the initial design, MRT-PCR and BDG were repeated on plasma samples stored in the blood bank of all patients who had required a blood transfusion in relation to the current process. BDG in serum was performed using the Fungitell assay, in the Microbiology Department of Hospital Gregorio Marañón (Madrid), and results ≥ 80 pmol/ml were considered positive. In addition to serum, MRT-PCR was also performed on peritoneal samples.

Statistical analysis

The McNemar χ^2 test was used to compare sensitivity, specificity, NPV, and PPV between the assays. The Wilcoxon test and χ^2 test were used to determine if differences existed between groups for continuous and categorical variables, respectively. Although a BDG result ≥ 80 pmol/ml was considered positive “*a priori*” as a reference, operating characteristic curves (ROC) analysis was used to establish the optimal BDG for diagnosis of IAC. The analyses were performed using IBMw SPSSw Statistics version 19 (IBMw, Armonk, NY, USA).

Results

All patients showed clinical and analytical signs suggestive of secondary or tertiary peritonitis. A peritoneal sample was available in all patients for culture, and in 17 of them *Candida* spp. was confirmed in culture or yeasts were evidenced in the gram extension of the peritoneal sample or in the tissue biopsy. Table 2 shows no differences between morbidity and baseline conditions in both groups and the suspicion of IAC was very high, as evidenced by the fact that 89.7% of included patients initiated empirical antifungal treatment after obtaining peritoneal samples. A 76.5% and 68.2% of cases and control, respectively, were admitted in the ICU at the time of inclusion in the study, and 41.2% and 40.9% of them required mechanical ventilation. Although the degree of colonization was greater (Pittet Index ≥ 0.6) in patients with IAC, it was not significant. There were also no significant differences in *Candida* score, the decision to initiate empirical antifungal treatment, or 30-day mortality when comparing the two groups.

Table 3 shows the abdominal pathology source of infection and the microbiological aspects present in the cases that met IAC criteria. In seven cases, a biliopancreatic pathology was present (biliary leak, cholangitis, biliopancreatic stenosis, and pancreatitis), with or without collections. In seven other patients, an anastomotic leak after a previous intestinal surgery was present. In four cases, candidaemia was documented in the absence of any other origin, except abdominal. *C. albicans* was the most frequent species in abdominal cultures and in patients with candidaemia. In all cases, empirical antifungal treatment was initiated, mainly echinocandins, while awaiting microbiological results or clinical evolution.

The evaluation of MRT-PCR and BDG is shown in Table 4. The first analysis was performed on serum samples obtained prior to starting antifungal treatment; in most cases, these samples were obtained after surgery and after requiring fluid replacement, including hemoderivates and blood transfusion. In one patient, blood samples were not available for MRT-PCR, and in two patients, blood samples were not available for BDG. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for MRT-PCR were 25%, 90.9%, 66.7%, and 62.5%, respectively (Table 4). When

Table 2. Baseline conditions and outcomes in patients with and without intra-abdominal candidiasis (IAC).

Patients (n = 39)	IAC (n = 17)	No IAC (n = 22) (control subjects)	P
Age (median)	53.8	50.0	.52
Sex (male, n = 21)	10 (58%)	11 (50%)	.74
Central catheter (n = 34)	17 (100%)	17 (77.3%)	.06
ICU (n = 28)	13 (76.5%)	15 (68.2%)	.72
Septic Shock (n = 22)	8 (47.0%)	14 (63.6%)	.34
Multiorgan failure (n = 13)	6 (35.2%)	7 (31.8%)	1.0
APACHE II > 14 (n = 16)	8 (47.0%)	8 (36.4%)	.53
Mechanical ventilation (n = 16)	7 (41.2%)	9 (40.9%)	1.0
Parenteral nutrition (n = 16)	6 (35.2%)	10 (45.4%)	.74
Intestinal perforation or leak (n = 15)	9 (52.9%)	6 (27.3%)	.18
Pancreatitis (n = 8)	2 (11.7%)	6 (27.3%)	.42
Solid tumor (n = 21)	9 (52.9%)	12 (54.5%)	1.0
Chemotherapy (n = 4)	0	4 (18.2%)	.12
Diabetes (n = 4)	2 (11.7%)	2 (9.0%)	1.0
Previous corticosteroids (n = 4)	2 (11.7%)	2 (9.0%)	1.0
Dialysis (n = 3)	2 (11.7%)	1 (4.5%)	.57
Pittet index > 0.6 (n = 11)	8 (47.0%)	3 (13.6%)	.18
Candida score > 3 (23)	10 (58.8%)	13 (59.0%)	1.0
Empirical antifungal started (n = 35)	17 (100%)	18 (81.8%)	.12
30-day mortality	6 (35.3%)	3 (13.6%)	.14

APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; ICU, intensive care unit.

applying ROC curves, the best performance of BDG was observed with a cutoff point of 260 pg/ml (Fig. 1).

Among 31 patients who underwent surgery, 30 required blood transfusion before surgery, and in 25 of these patients, MRT-PCR was repeated in a pretransfusional plasma. Table 4 shows the improvement of MRT-PCR results when applied to a pretransfusion sample and prior to the provision of fluids required by a surgical patient. Sensitivity increased to 63.6% ($P = .06$), and specificity, PPV, and NPV values remained similar (Table 4). This better behavior of MRT-PCR in pretransfusion samples was also observed in patients with candidaemia. Post-transfusion, MRT-PCR was only positive in one of four patients with candidaemia; however, pretransfusion MRT-PCR was positive in three of four (75%). The four patients with candidaemia showed BDG titers >260 pg/ml in the postsurgical sample; however, one of them sowed a titer <260 pg/ml (99 pg/ml) in the pretransfusion sample. In the first group (in which post-transfusion MRT-PCR was determined), 80% of the patients were re-tested after 4 days to evaluate their behavior, but the results were negative in most of them.

Apart from the sensitivity problems, MRT-PCR showed a high specificity (>85%) independent of when the determination was made, well above the specificity of BDG > 80 pg/ml.

The absence of homogenization in peritoneal samples made it difficult to apply correctly the methodology of MRT-PCR on peritoneal samples in many cases. The results were poor, showing a false negative result of MRT-PCR in nine of the 17 cases with IAC; however, the specificity was high; no false positive result

Table 3. Characteristics of infection in patients with IAC (n = 17).

Anatomical location (source of AC)	
– Biliopancreatic disorders	7
– Gastroesophageal leak	2
– Hepatic arteritis and abdominal collection	1
– Anastomotic leak after intestinal surgery	7
– Subphrenic abscess	3
– Peritonitis in patients with peritoneal metastases	2
Candidaemia	
– <i>C. albicans</i>	3
– <i>C. glabrata</i>	1
Bacteremia*	3
Bacterial peritoneal culture [#]	
– Gram-negative bacilli	15
– Gram-positive cocci	4
– No bacterial isolation	2
Broad-spectrum antibiotic therapy [¶]	17
Fungal peritoneal culture	
– <i>C. albicans</i>	10
– <i>C. glabrata</i>	4
– <i>C. tropicalis</i>	1
– <i>C. krusei</i>	1
– No fungal isolation [§]	1
Type of empirical antifungal therapy started at day 0	
– Echinocandins	13
– Fluconazole	4

*Gram-negative bacilli in all 3 cases (multidrug-resistant in 2 of them).

[#]Anaerobic cultures were not performed in most of the samples.

[¶]All patients were receiving broad-spectrum antibiotic therapy and maintained or modified them after inclusion.

[§]Yeasts were observed in gram stain and histology.

Table 4. Performance of MRT-PCR and BDG for the diagnosis of IAC.

	Serum obtained before starting antifungal therapy		Plasma obtained before surgery previous to blood transfusion	
	MRT-PCR (n: 38)	BDG > 80 pg/ml (n: 37)	MRT-PCR Pre-T (n: 25)	BDG > 80 pg/ml (n: 25)
Sensitivity, 95% CI	4/16 (25%; 8.3-52.6)	15/16 (93.8%; 67.7-99.7)	7/11 (63.6%; 31.6-87.6)	3/11 (27.3%; 7.3-60.7)
Specificity, 95% CI	20/22 (90.9%; 69.4-98.4)	6/21 (28.6%; 12.2-52.3)	12/14 (85.7%; 56.1-97.5)	13/14 (92.9%; 64.2-99.6)
PPV, 95% CI	4/6 (66.7%; 24.1-94.0)	15/30 (50.0%; 31.7-68.3)	7/9 (77.8%; 40.2-96.0)	3/4 (75%; 21.9-98.7)
NPV, 95% CI	20/32 (62.5%; 43.7-78.3)	6/7 (85.7%; 42.0-99.2)	12/16 (75.0%; 47.4-91.7)	13/21 (61.9%; 38.7-81.0)

BDG, *B*-D-glucan; CI, confidence interval; MRT-PCR, multiplex quantitative real-time polymerase chain reaction; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

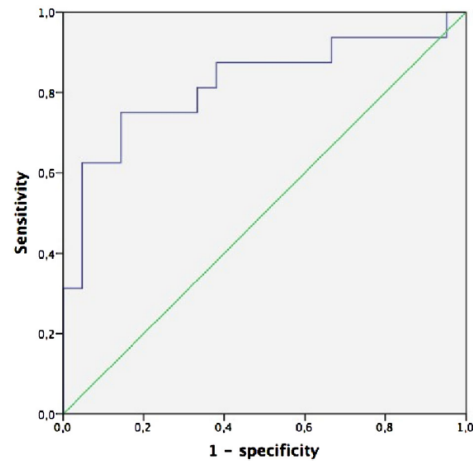


Figure 1. ROC curve. BDG values in serum obtained before starting antifungal therapy and IAC. AUC: 0.82. This Figure is reproduced in color in the online version of Medical Mycology.

of peritoneal MRT-PCR was obtained in the patients without microbiologically confirmed abdominal infection.

The species amplified by MRT-PCR applied to pretransfusion serum samples were *C. albicans* ($n = 5$), *C. krusei* ($n = 1$), and *C. glabrata* ($n = 1$); in one of the patients in which *C. albicans* was detected, *C. tropicalis* was also amplified in the same sample. There was agreement between the species isolated in peritoneal cultures and the amplified species by PCR in all samples except in one case of post-transfusion PCR, in which *C. tropicalis* was amplified, and *C. albicans* was isolated in culture, and a case of pretransfusion PCR that amplified *C. krusei* when *C. albicans* was isolated in culture.

Discussion

The diagnosis of invasive candidiasis, especially IAC in the absence of bloodstream infections, continues to be a challenge. The absence of an accuracy gold standard makes it difficult to estimate the real sensitivity and specificity of the different non-culture-based diagnostic techniques.

Unfortunately, the studies performed in surgical patients have several limitations and to date, no studies have been designed to validate these methods in patients with IAC.

There is controversy concerning the role of *Candida* in peritonitis since up to 80% of patients with peritonitis are colonized with *Candida* spp., but only 5–30% develop IAC requiring antifungal treatment.^{2,13,16} The loss of integrity of the first line of defense in a natural reservoir of *Candida* spp., such as the gut, in addition to many other risk factors identified for invasive candidiasis in critically ill patients, make this a high-risk population.¹⁷⁻¹⁹

The results of the current study contrast with the good performance achieved with the same MRT-PCR in serum/plasma in a previous study performed by our same group.¹² A major difference between the two studies is that, in the previous study, the controls were healthy people and cases were mainly bloodstream infections (80%), mostly catheter-related, and with the presence of only 11/27 deep-seated infection, with bloodstream infection in only five of them. In this setting, sensitivity and specificity of MRT-PCR were 96% and 97%, respectively, compared to 25% and 91% in the present study, where all study participants (cases and controls) were patients at high risk for IAC.

Several hypotheses might explain these conflicting findings. Possibly the most relevant is that the release of *Candida* DNA in blood in patients with IAC must be low and intermittent, unlike candidaemia, especially if catheter-related, when blood samples are obtained before catheter removal.^{9,20} Another factor might be the greater presence of blood inhibitors in patients with high inflammatory activity and cytokine producers, a circumstance well documented in patients with secondary or tertiary peritonitis.⁹ The absence of a consolidated gold standard diagnosis of IAC is concerning; in the present study, the 2013 European Consensus was accepted as criteria for IAC.¹³ However, these criteria could overestimate the rate of IAC given that differentiation between contamination, colonization, and infection in *Candida* peritonitis remains a main diagnostic goal.^{13,21}

Another explanation could be related to a lesser sensitivity of the MRT PCR technique used in this study. Several qPCR assays have been previously developed to detect *Candida* DNA in various clinical settings.²² Among the target sequences of choice, nuclear ribosomal DNA (rDNA) has been the most commonly used since it exists in the genome as tandemly repeated copies.²³

Regarding the most appropriate clinical sample for DNA amplification, in this study plasma (applied to pretransfusion samples) had a better performance than serum. Nguyen et al. reported that the sensitivity of PCR on plasma and serum was superior to that of whole blood;⁹ the authors suggest that their observation probably reflects an absence of PCR inhibitors, less cumbersome DNA extraction methods, and easier detection of fungal DNA within plasma or sera than whole blood. However, a meta-analysis showed that serum and blood performed equally well.⁸

Finally, another explanation could be a potential hemodilution effect of the blood sample at the time it was obtained, which could negatively affect the performance of MRT-PCR; this is reinforced by the improvement of MRT-PCR sensitivity when it was performed on blood samples obtained before the patients received volume overload, including transfusion or administration of large amounts of colloids or crystalloids (63.6%) in comparison to the results obtained after admission to the ICU (25%)($P = .06$). As previously mentioned, DNAemia in patients with IAC is low and intermittent, and fluid overload and hemodilution can decrease the sensitivity of the test.^{9,20} Some strategies,

such as the control by albumin ratio or other correction factors proposed in other settings to predict outcome in patients with sepsis, could be applied to correct these lower results of biomarkers in patients receiving fluid overload, such as ICU patients.^{24,25}

In an attempt to solve these limitations, other studies have examined the combinations of biomarkers.^{11,26} These strategies—based on different combination tests—have problems of applicability in clinical practice and, in the current study, an improvement was not observed in the combination of MRT-PCR (pre- or post-transfusion) and/or BDG (>80 or > 260 pg/ml, respectively). In fact, a moderate results were obtained with the combination of BDG > 260 pg/ml and MRT-PCR in plasma obtained prior to transfusion, which showed a specificity and positive predictive value of 100%, respectively, but with sensitivity of 29.9% and NPV of 64.7%. In the other sense, the best sensitivity (93.3%) and NPV (87.5%) were obtained with the combination of BDG > 80 pg/ml or MRT-PCT in serum obtained before the start of antifungal treatment but with specificity and PPV of 31.8% and 48.3%, respectively.

In a study in ICU patients, BDG levels > 259 pg/ml combined with CAGTA (*Candida albicans* germ tube antibody) accurately discriminated *Candida* spp. colonization from IC.²⁷ This better performance of BDG > 260 pg/ml is likely associated with an inflammatory response. In fact, in clinical practice, because the NPV of BDG is consistently higher than PPV, the test appears more useful to exclude rather than to confirm fungal infection.^{27–30} Despite current limitations, recent recommendations place emphasis on utilizing predictive rules in combination with different biomarkers and severity of the disease to initiate empirical treatment in high-risk patients but more frequently are recommended in reducing the duration of treatment or withdrawal of it.^{4,29} In addition, the levels of BDG have been found to decrease in patients responding to antifungals but to remain high or even increase in cases of treatment failure.³¹

In recent years, the results with other non-culture-based methods, such as the T2Candida Panel (T2 Biosystems), are promising.^{32–36} Until now, very little data have been available on the real value of T2Candida in IAC, but the high specificity and low level of fungal DNAemia required (<1 cfu/ml) make T2Candida a promising candidate for the diagnosis of IAC.

This study is subject to important limitations. The number of patients included was low, especially in the pretransfusion group. Obtaining specific samples for diagnostic purposes in patients exposed to important variations, such as surgical patients requiring ICU admission, is often difficult and could influence the performance of the different tests. No gold standard is available for the diagnosis of IAC in the absence of candidaemia, and although the 2013 European Consensus was followed in this study, these criteria could overestimate the rate of IAC. Finally, there continues to be no clear consensus on what the most appropriate clinical sample for DNA amplification is; in this study, serum was initially chosen because serum appears to be better suited to the

24. Luo X, Yang X, Li J et al. The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e11078.
25. Yang C, Yang Y, Li B et al. The diagnostic value of high-sensitivity C-reactive protein/albumin ratio in evaluating early-onset infection in premature. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2016; 28: 173–177.
26. Held J, Kohlberger I, Rappold E et al. Comparison of (1-3)- β -D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec *Candida* antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 1158–1164.
27. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al. Value of β -D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 1315–1325.
28. Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1–12.
29. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 1234–1247.
30. Martínez-Jimenez MC, Muñoz P, Valerio M, Vena A, Guinea J, Bouza E. Combination of *Candida* biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 3107–3115.
31. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM et al. Beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intra-abdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 1100–1109.
32. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. Use of T2MR in invasive candidiasis with and without candidemia. *Future Microbiol*. 2018; 13: 1165–1173.
33. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 892–899.
34. Fortún J, Gioia F, Muñoz P et al. T2 magnetic resonance for the diagnosis of deep-seated invasive candidiasis in a liver recipient without candidemia. *Rev Iberoam Micol*. 2018; 35: 159–161.
35. Muñoz P, Vena A, Machado M et al. T2MadRid study group. T2MR contributes to the very early diagnosis of complicated candidaemia: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 13–19.
36. Mylonakis E, Zacharioudakis IM, Clancy CJ, Nguyen MH, Pappas PG. Efficacy of T2 magnetic resonance assay in monitoring candidemia after initiation of antifungal therapy: the Serial Therapeutic and Antifungal Monitoring Protocol (STAMP) trial. *J Clin Microbiol*. 2018; 56: e01756–17.

detection of *Candida* DNA since it is easier to process than whole blood. When the decision to repeat MRT-PCR and BDG in a period previous to volume overload or pretransfusion requirement was made, plasma was chosen because the plasma samples were available in blood bank archives.

In conclusion, in this prospective cohort of IAC, with a low rate of bloodstream infection rate, the performance of non-culture-based methods (MRT-PCR or BDG) was moderate but may be a complementary tool given the limitations of diagnostic methods available in clinical practice. Volume overload requirements in combination with other factors decrease the accuracy of MRT-PCR in patients with IAC; this better performance of MRT-PCR in pretransfusion samples was also observed in patients with candidaemia, and it is remarkable that MRT-PCR specificity was high in pre- and post-transfusion samples. The sensitivity of MRT-PCR in peritoneal samples was low, and the best performance of BDG was observed with a cutoff point of 260 pg/ml. The results of this study confirm that diagnosis of IAC and the difficulty for reducing the use of empirical antifungal treatment in these patients continues to be a challenge.

Transparency declarations

In the last 5 years, J.F. has received grant support from Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, and Instituto de Salud Carlos III. He has been paid for talks on behalf of Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, and Astellas Pharma.

M.J.B. is a founding partner and holds shares of Micología Molecular S.L, she has received grant support from the Instituto de Salud Carlos III, and has been paid for talks on behalf of United Medical LTDA.

M.C.E. has received grant support from Astellas Pharma, bioMérieux, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, Schering Plough, Soria Melguizo SA, Ferrer International, F2G, Amplyx, Basilea, Cidara y Scyntex. He has been an advisor/consultant to the Panamerican Health Organization, Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, and Schering Plough. He has been paid for talks on behalf of Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, Astellas Pharma and Schering Plough. He is a founding partner and holds shares of Micología Molecular S.L.

All other authors report no potential conflicts.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and the writing of the paper.

References

- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: e1–50.

- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 19–37.
- Bassetti M, Righi E, Ansaldo F et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 1601–1610.
- Lagunes L, Rey-Pérez A, Martín-Gómez MT et al. Association between source control and mortality in 258 patients with intra-abdominal candidiasis: a retrospective multi-centric analysis comparing intensive care versus surgical wards in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36: 95–104.
- Pramod J, Vijayakumar C, Srinivasan K, Maraju NK, Raj Kumar N, Balasubramanian G. Clinical significance of candida in an intraoperative peritoneal specimen with perforation peritonitis: an institutional perspective. *Cureus*. 2018; 10: e2275.
- Berrouane YF, Herwaldt LA, Pfaller MA. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. *J Clin Microbiol*. 1999; 37: 531–537.
- Montravers P, Dupont H, Gauzit R et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. 2006; 34: 646–652.
- Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 665–670.
- Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1240–1248.
- Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-b-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis*. 2007; 7: 103.
- Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al., and The Cava Trem Study Group. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Critical Care*. 2016; 20: 149.
- Fortún J, Meije Y, Buitrago MJ et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 3134–3141.
- Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A et al. A research agenda on the management of intraabdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 2092–2106.
- Pittet D, Monod M, Suter PM et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994; 220: 751–758.
- Bernal-Martinez L, Buitrago MJ, Castelli MV et al. Development of a single tube multiplex realtime PCR to detect the most clinically relevant *Mucormycetes* species. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: E1–E7.
- Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: the guidelines—forgotten non-candidemic invasive candidiasis. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 2226–2230.
- León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 808–819.
- Schuijt T, van der Poll T, de Vos WM et al. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol*. 2013; 21: 221–229.
- Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis*. 2007; 4: 271–276.
- Wellinghausen N, Siegel D, Winter J et al. Rapid diagnosis of candidaemia by real-time PCR detection of *Candida* DNA in blood samples. *J Med Microbiol*. 2009; 58: 1106–1111.
- Clancy C, Nguyen M. Finding the missing 50% of invasive candidiasis: how non-culture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1284–1292.
- Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and non-molecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 490–526.
- Dunyach C, Bertout S, Phelipeau C, Drakulovski P, Reynes J, Mallie M. Detection and identification of *Candida* spp. in human serum by Light Cycler real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 60: 263–271.

An evidence-based bundle improves the quality of care and outcomes of patients with candidaemia

Celia Cardozo^{1†}, Guillermo Cuervo^{2†}, Miguel Salavert³, Paloma Merino⁴, Francesca Gioia⁵, Mario Fernández-Ruiz⁶, Luis E. López-Cortés⁷, Laura Escolá-Vergé⁸, Miguel Montejo⁹, Patricia Muñoz¹⁰, Manuela Aguilar-Guisado¹¹, Pedro Puerta-Alcalde^{1†}, Mariona Tasiás³, Alba Ruiz-Gaitán³, Fernando González^{1†}, Mireia Puig-Asensio⁸, Antonio Vena¹⁰, Francesc Marco¹, Javier Pemán^{1†}, Jesús Fortún⁵, José María Aguado⁶, Benito Almirante⁸, Alejandro Soriano¹, Jordi Carratalá² and Carolina Garcia-Vidal^{1*} on behalf of GEMICOMED (SEIMC) and the Spanish CANDI-Bundle Group‡

¹Hospital Clinic, IDIBAPS (Institut d'Investigacions biomèdiques Agust Pi i Sunyer), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL (Institut D'Investigació Biomèdica de Bellvitge), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Hospital Universitari I Politécnic 'La Fe', Valencia, Spain; ⁴Hospital Universitario Clínico 'San Carlos', Madrid, Spain; ⁵Hospital Universitario 'Ramón y Cajal', Madrid, Spain; ⁶Hospital Universitario '12 de Octubre', Instituto de Investigación Hospital '12 de Octubre' (i+12), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁷Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena/Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/Universidad de Sevilla/Centro Superior de Investigaciones Científicas, Sevilla, Spain; ⁸Hospital Universitari Vall d'Hebron, VHIR (Vall d'Hebron Institut de Recerca), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁹Hospital Universitario 'Cruces', Bilbao, Spain; ¹⁰Hospital General Universitario Gregorio Marañón e Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ¹¹Hospital Universitario 'Virgen del Rocío', Sevilla, Spain

*Corresponding author. E-mail: carolg75@hotmail.com, cgarciav@clinic.cat

†These authors made an equal contribution to the paper.

‡Members are listed in the Acknowledgements section.

Received 9 May 2019; returned 17 June 2019; revised 5 October 2019; accepted 25 October 2019

Background: Candidaemia is a leading cause of bloodstream infections in hospitalized patients all over the world. It remains associated with high mortality.

Objectives: To assess the impact of implementing an evidence-based package of measures (bundle) on the quality of care and outcomes of candidaemia.

Methods: A systematic review of the literature was performed to identify measures related to better outcomes in candidaemia. Eight quality-of-care indicators (QCI) were identified and a set of written recommendations (early treatment, echinocandins in septic shock, source control, follow-up blood culture, ophthalmoscopy, echocardiography, de-escalation, length of treatment) was prospectively implemented. The study was performed in 11 tertiary hospitals in Spain. A quasi-experimental design before and during bundle implementation (September 2016 to February 2018) was used. For the pre-intervention period, data from the prospective national surveillance were used (May 2010 to April 2011).

Results: A total of 385 and 263 episodes were included in the pre-intervention and intervention groups, respectively. Adherence to all QCIs improved in the intervention group. The intervention group had a decrease in early (OR 0.46; 95% CI 0.23–0.89; $P=0.022$) and overall (OR 0.61; 95% CI 0.4–0.94; $P=0.023$) mortality after controlling for potential confounders.

Conclusions: Implementing a structured, evidence-based intervention bundle significantly improved patient care and early and overall mortality in patients with candidaemia. Institutions should embrace this objective strategy and use the bundle as a means to measure high-quality medical care of patients.

Introduction

Candidaemia is a leading cause of bloodstream infections in hospitalized patients worldwide. It is associated with significant morbidity, prolonged hospital stays and increased healthcare costs.^{1,2} In spite of advances made in diagnosis and therapy, overall mortality related to this disease is still estimated to be around 30%–65%, and has not varied significantly in recent years.^{2–4}

Some key points for clinical management of candidaemia have been identified. These critical issues include timely and appropriate selection of empirical and targeted therapies, source control measures and actions related to identifying cases of complicated candidaemia.^{5–12} Although these measures are included in the most recent IDSA and ESCMID management guidelines, the frequency with which these recommendations are implemented in routine practice varies. As a result, practices both within and across hospitals are inconsistent.^{13–15}

We performed a quasi-experimental study, comparing the outcomes of patients with candidaemia from a previous population-based prospective cohort with those of a more recent cohort involving the same hospitals after the implementation of a structured, evidence-based intervention bundle. We aimed to study whether performing such an intervention would be useful in improving the quality of care and outcomes of patients affected.⁴

Materials and methods

Identification of quality-of-care indicators (QCIs) for candidaemia management

A systematic review of the literature was performed to identify the best evidence on aspects that had a significant influence on prognosis in adult patients related to the clinical management of candidaemia (a search of this nature was last done on 1 September 2016). Studies were evaluated from 1989 to 2016, and included the following populations: critical, neutropenic and non-neutropenic. Studies were retrieved from the PubMed database using the following search terms: candida AND candidaemia AND invasive candidiasis OR bloodstream infection OR sepsis AND outcome OR complications OR mortality OR death OR recurrence. Observational and randomized studies were selected if the two following criteria were fulfilled: predictors or risk factors for outcome determinants (including rates of clinical cure, microbiological cure, mortality, complications or recurrence) were studied; and accepted methods for control of confounding factors were used in the case of observational studies (including multivariate or stratified analysis or matching). The studies were reviewed by three investigators (G.C., C.G.-V. and C.C.). Variables independently and consistently (e.g. they were found in at least two studies) related to outcome, and amenable to clinical intervention, were selected as QCIs. A formula to measure the level of adherence to the indicator was defined for each one. Definitions of QCIs are detailed in Table 1.

Study design, setting, data collection and description of pre-intervention and intervention periods

The study was performed in 11 tertiary hospitals (all of them with active transplant programmes and ICUs) in Spain. A quasi-experimental design before and during the implementation of the intervention was used. For the pre-intervention group, data were used from a prospective multicentre population-based surveillance programme on candidaemia conducted in five metropolitan areas of Spain from May 2010 to April 2011. Clinical data were prospectively recorded using a standardized case report form as described elsewhere.⁴ For the intervention group, between September

2016 and February 2018 infectious disease specialists at each of the same hospitals implemented written recommendations for the eight aspects selected as QCIs in a structured form (bundle). The details of the bundle are given in the [Supplementary data](#) (available at JAC Online).

Most researchers were the same in both periods. The same inclusion and exclusion criteria, data collection and patients' follow-up were used for both periods. All episodes of candidaemia involving admitted patients >17 years of age were considered eligible. Mixed candidaemia, defined as the isolation of two different *Candida* species in a blood culture, was included. Patients were identified through daily review of microbiology reports. Only one episode per patient (the first) was included, except in cases when a later episode was separated from the prior one by an interval of >30 days and without evidence of recurrence from a deep-seated source of infection. Patients who died in the first 48 h (who were not subject to intervention) and those receiving palliative care for terminal conditions were excluded. Those patients who did not consent to being included in the study were also excluded.

The following information was collected from medical records: demographic characteristics; underlying conditions; clinical characteristics at onset, including severity scores, source of infection, causative species, systemic antifungal therapy and susceptibility to antifungals; and outcome. Patient data were collected by a non-blinded investigator in each of the participating hospitals. Hereafter, the groups are referred to as the pre-intervention and intervention groups. All patients were monitored until discharge or death and were assessed for survival and recurrence on days 30 and 90 during a visit to the outpatient clinic or by phone call.

Primary and secondary endpoints and definitions

The main outcome variable of the quasi-experimental study was adherence to the eight QCIs selected, measured as the proportion of cases in which the recommended action was performed. Early (10 day) and overall (30 day) all-cause mortalities were considered as secondary outcome variables.

The Charlson index was used to represent comorbidity in adults. Septic shock, defined as sustained hypotension and requirement for vasoactive support, was recorded on the day of candidaemia. Acute severity of illness was assessed using the Pitt bacteraemia score. Timing related to central venous catheter (CVC) removal and antifungal administration was the interval between diagnostic blood culture and measure implementation. A simple score for estimating the risk of candidaemia caused by fluconazole non-susceptible strains was provided to each centre (Flu-NS prediction score). The items evaluated in this score are: transplant recipient status; hospitalization in a unit with a high prevalence (15%) of fluconazole non-susceptible strains; and previous azole therapy for at least 3 days.¹⁶ Catheter-related candidaemia was defined as when there was at least one positive peripheral blood culture and one of the following findings: (i) a positive semi-quantitative or quantitative catheter-tip culture that grew the *Candida* found in the peripheral blood; or (ii) a positive paired central and peripheral blood culture that grew the same *Candida*, the former blood culture having been positive ≥ 2 h earlier. Episodes with no defined secondary source or without proven catheter-related origin were classified as primary candidaemia. We considered adequate early antifungal treatment as appropriate if at least one active drug according to *in vitro* susceptibility results had been given within the first 72 h after the blood culture was obtained. Not administering an empirical treatment was considered an inappropriate treatment. Patients receiving >3 days of systemic antifungal drug before the first positive blood culture were considered to have breakthrough candidaemias. Persistent candidaemia was defined as any positive blood culture taken after ≥ 2 days from the first ones, yielding the same species of *Candida* in patients receiving active antifungal treatment. In candidaemia due to fluconazole-susceptible strains and initial antifungal therapy other than fluconazole, we recommended changing to fluconazole (de-escalation) after 3 days, if the patient was stable.

Table 1. Bundle recommendations and definitions of QCIs for candidaemia as selected from literature

QCI	Definition	Formula	Reference no. Supplementary data
<i>Initial treatment</i>			
(a) Early adequate antifungal therapy	Within first 72 h after positive blood culture.	Adequate intravenous antifungal therapy (within 72 h) \times 100/patients alive at 48 h.	1–48
(b) Initial treatment with echinocandins if septic shock	Initial treatment with echinocandins in patients with septic shock or severely ill patients in ICU.	Initial therapy (first 48 h) with echinocandins \times 100/septic shock or severely ill patients in ICU patients alive at 48 h.	6, 42, 49–54
(c) Early source control	Drainage of abscess within 72 h of positive blood culture or CVC removal.	Patients with early source control (<72 h) \times 100/patients with a source suitable for drainage or CVC removal.	6, 10–12, 15, 21, 32–34, 36, 37, 39, 51, 55–70
<i>Identification of complicated candidaemia</i>			
(a) Follow-up blood culture	Perform blood cultures every 48 h after starting antifungal therapy and until clearance of candidaemia.	Patients with follow-up blood culture (after 48 h of treatment) \times 100/patients alive at 48 h.	16, 36, 38, 58, 71–74
(b) Ophthalmoscopic evaluation	Ophthalmoscopic evaluation in every patient.	Patients in whom an ophthalmoscopic evaluation was performed \times 100/patients.	75–77
(c) Echocardiography	Performance of echocardiography in patients with complicated candidaemia or cardiological risk factor for endocarditis.	Patients in whom echocardiography was performed \times 100/patients with complicated candidaemia or cardiological risk factors for endocarditis (alive at least at 96 h).	78, 79
<i>Treatment adequacy</i>			
(a) De-escalate therapy	De-escalation antifungal therapy.	De-escalation antifungal therapy \times 100/patients with an isolated species susceptible to de-escalation antifungal therapy within 3 days.	80–83
(b) Adequate length of antifungal treatment	At least 14 days of treatment since last positive blood culture in uncomplicated candidaemia (or more as required by complicated candidaemia).	Patients with correct length of treatment \times 100/patients alive at 14 days (28 days in complicated candidaemia).	84–94

Statistical analysis

Quantitative variables are reported as median and IQR and qualitative variables as number (%). Categorical data were analysed using the χ^2 test or Fisher's exact test; continuous variables were compared by the Mann–Whitney *U*-test. Median improvement in percentage and relative risk of adherence to QCIs were calculated with 95% CI in the pre-intervention and intervention groups. Prognostic factors associated with early and overall mortality were assessed using logistic regression. Those models were constructed using all variables significantly associated with mortality in univariate analyses. Model adequacy was assessed by the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test and the area under the receiver operating characteristic curve was used to measure the predictive ability of the models. Potential confounders were investigated. Significance was set at a *P* value of <0.05. Statistical analyses were performed with Microsoft SPSS-PC+, version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Ethics

This quasi-experimental study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of

Hospital Clinic (HCB/2016/0544). To protect personal privacy, identifying information in the electronic database was encrypted for each patient. Informed consent was obtained before inclusion in each case.

Results

Selection of QCIs

Systematic review of the literature showed over 2000 articles. Out of this collection, 94 were selected (see references in [Supplementary data](#)). Eight components related to clinical management were chosen as QCIs. The definitions of QCIs and the formulae used to measure them are shown in Table 1.

Patients

We assessed 696 consecutive adults with candidaemia for eligibility: 419 in the pre-intervention group and 277 in the intervention group. Of these, 34 (8%) and 14 (5%) episodes were excluded,

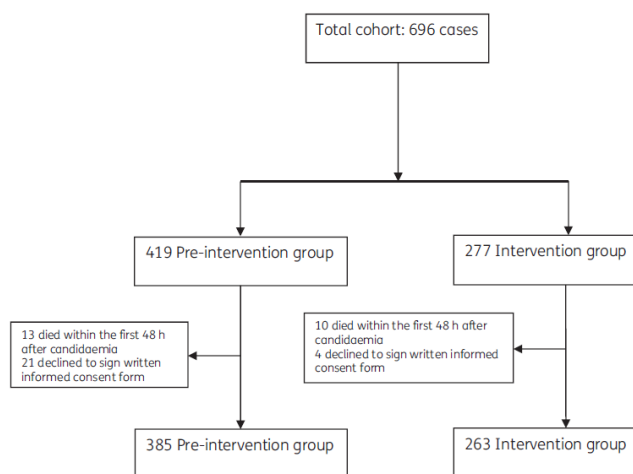


Figure 1. Flow chart of patients included in the study.

respectively, with a final total of 385 and 263 episodes actually included. Figure 1 details the study flow chart.

Table 2 summarizes patients' epidemiological and clinical characteristics in both periods. In the intervention group, patients had chronic kidney failure, chronic liver disease and chronic lung disease less frequently, and shock at onset more frequently compared with patients in the pre-intervention group. Candidaemia arose more commonly from abdominal and catheter-related sources in the intervention group in comparison with the pre-intervention group.

Table 3 details *Candida* species isolated in the pre-intervention and intervention groups. *Candida glabrata* was more frequent in the intervention group. There was an outbreak of *Candida auris* in one hospital during the intervention period. The fluconazole resistance rate was 13% in the pre-intervention group versus 18.4% in the intervention group ($P=0.083$).

Quality of care and outcomes

Table 4 compares the following aspects: crude adherence to the eight QCIs selected; median percentage of improvement; and relative risk of adherence to QCI in the pre-intervention and intervention groups. Adherence to the eight selected QCIs improved across the board during the intervention period.

Crude univariate analysis showed that early [50 patients in the pre-intervention group (13%) versus 19 patients in the intervention group (7.2%); $P=0.02$] and overall mortality [109 patients in the pre-intervention group (28.3%) versus 49 patients in the intervention group (18.8%); $P=0.006$] were significantly lower in the intervention group. Multivariate analyses to identify independent factors related to early and overall mortality are detailed in Tables 5 and 6, respectively. The clinical intervention was independently associated with decreased early (OR 0.46; 95% CI 0.23–0.89; $P=0.022$) and overall (OR 0.61; 95% CI 0.4–0.94; $P=0.023$)

mortality after controlling for potential confounders. The goodness-of-fit of the models was assessed by the Hosmer–Lemeshow test ($P=0.228$ and $P=0.734$, respectively). The discriminatory power of the model, as evaluated by the area under the receiver operating characteristic curve, was 0.769 (95% CI 0.71–0.82) and 0.747 (95% CI 0.703–0.791), showing a good ability to predict early and overall mortality, respectively.

Discussion

Our main finding was that implementing a structured, evidence-based intervention bundle significantly improved patient care in patients with candidaemia, especially as gauged by the adherence to QCIs. It was significantly associated with a reduction in early and overall mortality.

The bundle of interventions proposed combines a series of recommendations included in management guidelines with varying strength levels. One crucial aspect concerns the initial choice of antifungal treatment. In order to improve the rates of adequate early antifungal therapy, we made some suggestions. First, physicians were encouraged to follow a simple bed score tool, the Flu-NS score, which has proven useful in predicting azole-resistant isolates.^{16,17} Moreover, a change in drug class in patients with breakthrough candidaemia (given the frequency of isolates that are resistant to prior treatments) was included in the bundle. A particular situation occurs in which the fungicidal activity of echinocandin drugs offers a plausible advantage over azole treatment in critically ill patients.^{8,18,19} Another cornerstone in the optimal management of candidiasis is measures to control the source of the infection. The bundle includes recommendations on early removal of the CVC, particularly for patients with a catheter source, as well as early drainage of abscesses or obstructive alterations in the urinary tract, which are sources of candidaemia.^{9,11}

Table 2. Epidemiological and clinical characteristics of patients in pre-intervention and intervention groups

Characteristic	All cases (n = 648)	Pre-intervention group (n = 385)	Intervention group (n = 263)	P value
Demographics				
median age, years (IQR)	67 (55–76.9)	67.3 (54.3–76.8)	67 (56–77)	0.655
male sex	375 (58%)	218 (56.6%)	157 (59.9%)	0.418
Comorbidities				
diabetes mellitus	173 (26.9%)	94 (24.4%)	79 (30.5%)	0.103
chronic kidney failure	134 (20.9%)	92 (23.9%)	42 (16.3%)	0.023
chronic liver disease	92 (14.3%)	67 (17.4%)	25 (9.7%)	0.008
chronic lung disease	118 (18.3%)	83 (21.6%)	35 (13.5%)	0.010
haematological malignancy	40 (6.2%)	27 (7%)	13 (4.9%)	0.321
solid organ malignancy	243 (37.6%)	143 (37.2%)	100 (38.2%)	0.869
HSCT	36 (7%)	27 (10.5%)	9 (3.5%)	0.002
solid organ transplantation	55 (8.5%)	32 (8.3%)	23 (8.9%)	0.89
HIV infection	12 (1.9%)	10 (2.6%)	2 (0.8%)	0.137
Charlson index ≥ 2	465 (71.9%)	284 (74%)	181 (68.8%)	0.156
Risk factors for candidaemia				
central venous catheter	477 (73.6%)	299 (77.7%)	178 (67.7%)	0.005
neutropenia	29 (4.5%)	21 (5.5%)	8 (3.2%)	0.243
prior surgery (last month)	367 (57%)	222 (57.7%)	145 (56%)	0.686
total parenteral nutrition	290 (48.4%)	162 (47.8%)	128 (49.2%)	0.742
prior corticoid therapy	166 (25.7%)	114 (29.6%)	52 (19.9%)	0.006
Source of candidaemia				
primary	275 (43.4%)	208 (54%)	67 (27%)	<0.001
catheter related	253 (39.8%)	137 (35.6%)	116 (46.2%)	0.008
urinary	47 (7.5%)	27 (7%)	20 (8.2%)	0.646
abdominal	43 (7%)	10 (2.7%)	33 (13.5%)	<0.001
Severity of infection				
Pitt score >2	178 (29.6%)	106 (31.4%)	72 (27.4%)	0.322
shock at onset	200 (30.9%)	104 (27%)	96 (36.5%)	0.012
persistent candidaemia	125 (20.4%)	73 (19.6%)	52 (20.6%)	0.760

Table 3. *Candida* species isolated and azole susceptibility in pre-intervention and intervention groups

Species isolated	All cases (n = 648)	Pre-intervention group (n = 385)	Intervention group (n = 263)	P value
<i>C. albicans</i>	271 (41.8%)	173 (44.9%)	98 (37.3%)	0.062
<i>C. glabrata</i>	101 (15.6%)	48 (12.5%)	53 (20.2%)	0.011
<i>C. parapsilosis</i>	135 (20.8%)	87 (22%)	48 (18.3%)	0.201
<i>C. tropicalis</i>	61 (9.4%)	37 (9.6%)	24 (9.1%)	0.892
<i>C. auris</i>	28 (4.3%)	0 (0%)	28 (10.6%)	<0.001
<i>C. krusei</i>	17 (2.6%)	11 (2.9%)	6 (2.3%)	0.804
<i>C. lusitanae</i>	6 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (1.5%)	0.230
<i>C. guilliermondii</i>	7 (1.1%)	6 (1.6%)	1 (0.4%)	0.251
Others	24 (3.7%)	16 (4.2%)	8 (3%)	0.530
Mixed candidaemia	12 (1.9%)	5 (1.3%)	7 (2.7%)	0.242
Fluconazole-resistant strains	93 (15.1%)	49 (13%)	44 (18.4%)	0.083

After an early optimal therapeutic approach, our bundle focuses on identifying complicated candidaemia. Follow-up blood cultures, ophthalmoscopies or echocardiograms were recommended, in order to quantify the real burden of invasive candidiasis and consequently invoke an optimal length of therapy.^{12,20,21}

Implementation of our bundle increased the number of these tests that were performed. Lastly, our bundle also provides the means to implement measures to ensure adequacy of treatment, such as optimal de-escalation, proposing antifungal stewardship according to susceptibility data, and adequate length of antifungal

Table 4. Adherence to QCI

QCI	Pre-intervention group (n=385)	Intervention group (n=263)	Median improvement in percentage of adherence to QCI (IQR)	Relative risk for adherence to QCI (95% CI)	P value
Early appropriate antifungal therapy	248 (64.4%)	203 (81.5%)	6.9 (4.3–33)	2.4 (1.7–3.6)	<0.001
Initial treatment with echinocandins if septic shock or severely ill patients in ICU ^a	47 (45.6%)	64 (71.1%)	26.1 (0–52.5)	2.5 (1.39–4.51)	<0.001
Early source control ^b	165 (54.8%)	168 (85.7%)	29.5 (20.2–40.8)	4.9 (3.1–7.8)	<0.001
Follow-up blood culture	293 (76.1%)	220 (87.6%)	17 (7.4–26.5)	2.2 (1.4–3.5)	<0.001
Ophthalmoscopic evaluation	192 (52.5%)	221 (85.7%)	38.5 (28.3–62.2)	5.4 (3.6–8.1)	<0.001
Echocardiography	319 (84.8%)	232 (91%)	9.4 (20.2–40.8)	1.8 (1.1–3)	0.023
De-escalation	254 (69.2%)	210 (84.3%)	13.1 (1.6–22.2)	2.4 (1.6–3.6)	<0.001
Adequate length of antifungal treatment	248 (65.3%)	237 (96.3%)	32.1 (23.1–41.9)	14.02 (6.9–28.2)	<0.001

^a193 patients.

^b477 patients. If we only take into account those with catheter related-candidaemia (253 patients), the early catheter removal rate was 44.2% versus 86.6%, P<0.001.

Table 5. Factors associated with early mortality: uni- and multivariate regression analyses

Variable	Univariate analysis			Multivariate regression analysis		
	RR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Charlson index ≥ 2	2.84	1.38–5.87	0.003	2.63	1.23–5.61	0.012
Neutropenia	3.49	1.48–8.21	0.008	3.47	1.38–8.72	0.008
Septic shock	2.58	1.56–4.28	<0.001	2.96	1.69–5.21	<0.001
Dialysis requirement due to candidaemia	3.36	1.43–7.87	0.009	2.61	1.02–6.68	0.046
Primary source	1.82	1.10–3.02	0.021	2.47	1.33–4.57	0.004
Catheter-related candidaemia	0.38	0.21–0.69	0.001	–	–	–
Abdominal source	2.66	1.25–5.65	0.019	5.71	2.25–14.49	<0.001
Intervention	0.52	0.30–0.91	0.020	0.46	0.23–0.89	0.022

Table 6. Factors associated with overall mortality: uni- and multivariate regression analyses

Variable	Univariate analysis			Multivariate regression analysis		
	RR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Charlson index ≥ 2	2.15	1.37–3.37	0.001	2.16	1.32–3.53	0.002
Neutropenia	2.64	1.24–5.61	0.009	2.41	1.07–5.46	0.035
Septic shock	2.53	1.74–3.67	<0.001	2.61	1.72–4.0	<0.001
Dialysis requirement due to candidaemia	5.10	2.40–10.86	<0.001	5.26	2.19–12.64	<0.001
Primary source	1.99	1.34–2.87	<0.001	–	–	–
Catheter-related candidaemia	0.41	0.27–0.61	<0.001	0.37	0.24–0.58	<0.001
Abdominal source	2.25	1.19–4.22	0.010	–	–	–
Urinary source	0.42	0.18–1.016	0.053	0.20	0.07–0.56	0.002
Intervention	0.59	0.40–0.86	0.006	0.61	0.4–0.94	0.023

treatment strictly following literature and guideline recommendations.^{22–24} It is plausible that close follow-up by an infectious disease specialist was crucial in the better outcomes of these patients, as has been demonstrated in other difficult-to-treat infections.²⁵ Given the high comorbidity burden usually found in

patients with *Candida* bloodstream infections, the analysis of potentially modifiable factors associated with mortality in these patients is extremely difficult. However, it is certainly reasonable to assume that a rigorous application of a bundle of evidence-based measures aimed at optimizing management would be associated

with improvements in clinical outcomes. Other authors have previously analysed the usefulness of care bundles in candidaemia.^{22,26,27} The vast majority of these, however, were single-centre studies with small sample sizes. All but one found a positive impact of the bundle intervention in terms of greater compliance with recommendations in the post-intervention period. Nonetheless, a significantly favourable impact on clinical outcomes was not demonstrated. Finally, the most relevant work that has analysed the application of care bundles in candidaemia was that overseen by Takesue et al.,²⁸ in a nationwide multicentre study in Japan involving information from 11 geographical regions throughout the country. Data from 608 patients were analysed in order to assess whether compliance with their bundle improved mortality. Despite a relatively low compliance (compliance rate for achieving all elements was 6.9%, and increased to 21.4% when it was analysed excluding oral switch from the bundle), a significant difference in clinical success between patients with and without compliance was found (92.9% versus 75.8%; $P < 0.01$). When step-down oral therapy was excluded from the elements of compliance, compliance with the bundles was revealed to be an independent predictor of clinical success (OR 4.42; 95% CI 2.05–9.52) and mortality (OR 0.27; 95% CI 0.13–0.57).²⁸

In our view, the present study provides valuable information for improving patients' quality of care. In an era in which high quality of care is crucial to health planners and managers, having an objective bundle, which can be easily introduced as a critical pathway, minimizes the chance of medical error and allows it to be an effective clinimetric tool. This study validates our bundle as a quality-of-care measure to improve patients' outcomes.

Our study has important strengths: multicentre nature; prospective design; the use of evidence-based QCIs; a large number of candidaemia episodes analysed; the easy replicability of our intervention; and simplicity of incorporating the bundle in clinical practice. However, the main limitation is that our study is not a randomized controlled trial. The differences in baseline characteristics between the groups is another limitation of this study. Taking into account that these indicators of clinical management have proven effective on an individual basis, it most likely would not have been ethical to set out a trial with such an objective. Another limitation is the outbreak of *C. auris* in one hospital, which occurred during the intervention period. Even though this could have affected the results, we believe that the *C. auris* infection would have been associated with a deeper complexity found within the cohort of patients from the intervention group. Quasi-experimental studies have inherent limitations such as unmeasured factors influencing results. In an attempt to limit the effects of such potential confounding factors, we employed multivariate analysis.

In conclusion, this multicentre study found that the implementation of a structured evidence-based intervention bundle significantly improved patient care and was ultimately associated with a reduction in early and overall mortality. Institutions are recommended to embrace such strategies that aim to increase guideline adherence and as a result, improve outcomes of patients affected by the deadly infection known as candidaemia.

Acknowledgements

We thank Anthony Armenta for his contribution in correcting the English language/syntax of this article.

Members of the Spanish CANDI-Bundle Group

J.A. Martínez, L. Morata, O. Rodríguez-Nuñez, M.A. Guerrero, J. Ayats, I. Grau, E. Calabuig, I. Castro, S. Cuéllar, P. Martín-Dávila, E. Gómez-García de la Pedrosa, A. Pérez-Ayala, I. Losada, M.D. Navarro, A.I. Suarez, M.T. Martín-Gomez, R. Rodríguez-Alvarez, L. López-Soira, E. Bouza, J. Guínea and C. Martín.

Funding

This study was funded by a research grant from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III (FIS PI15/00744). This study is also co-financed by the European Development Regional Fund 'A way to achieve Europe' ERDF, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008). The funding institutions had no role in the design or performance of the research. C.G.-V. is a recipient of an INTENSIFICACIÓ Grant from the 'Strategic plan for research and innovation in health-PERIS 2016–2020' and forms part of the FungiCLINIC Research group (AGAUR-Project 2017SGR1432 of the Catalan Health Agency).

Transparency declarations

M.S. has received honoraria for participating in meetings, forums and consultancies, as well as for having attended conferences for MSD, Pfizer, Janssen, Angelini, ERN, Gilead and Astellas Ph. He has also received grants and scholarships for research and teaching, which were administered through La Fe Sanitary Research Institute (IIS-LA FE) and companies such as ViV, Janssen, MSD. M.F.-R. has received honoraria for talks on behalf of Gilead Science, Astellas and Pfizer. L.E.L.-C. has served as speaker for MSD and Angelini, has received research support from Novartis and served as a trainer for MSD. P.M. is a consultant and/or speaker for Astellas, Gilead, MSD, Novartis and Pfizer and T2 Biosystems. J.F. has been advisor/consultant and has received honoraria for talks on behalf of Gilead Sciences, MSD, Pfizer and Astellas Pharma. J.M.A. has received honoraria for speaking at symposia organized on behalf of Pfizer, Astellas, MSD, Angelini and has sat on advisory boards for antifungal agents on behalf of Pfizer, Astellas, MSD, Angelini and Gilead Science. B.A. has received grant support from Gilead Sciences, Pfizer and the Instituto de Salud Carlos III, and he has received honoraria for talks on behalf of Gilead Sciences, MSD, Pfizer, Astellas, Angelini and Novartis. J.C. has received honoraria for lectures from Gilead and MSD; C.G.-V. has received honoraria for talks on behalf of Gilead Science, MSD, Novartis, Pfizer, Janssen, as well as a grant from Gilead Science. All other authors: none to declare.

Supplementary data

Details of the bundle and literature review references are available as [Supplementary data](#) at JAC Online.

References

- 1 Bassetti M, Merelli M, Righi E et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* 2013; **51**: 4167–72.
- 2 Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; **26**: 540–7.
- 3 Horn DL, Neofytos D, Anaisie EJ et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 1695–703.

- 4 Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J *et al.* Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: O245–54.
- 5 Garey KW, Rege M, Pai MP *et al.* Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 25–31.
- 6 Patel GP, Simon D, Scheetz M *et al.* The effect of time to antifungal therapy on mortality in candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 2009; **16**: 508–11.
- 7 Bassetti M, Righi E, Ansaldi F *et al.* A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; **40**: 839–45.
- 8 Andes DR, Safdar N, Baddley JW *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. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 1110–22.
- 9 Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R *et al.* Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014; **42**: 1423–32.
- 10 Kollef M, Micek S, Hampton N *et al.* Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 1739–46.
- 11 Cuervo G, Garcia-Vidal C, Puig-Asensio M *et al.* Echinocandins compared to fluconazole for candidemia of a urinary tract source: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2017; **64**: 1374–9.
- 12 Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD *et al.* Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 2011; **53**: 262–8.
- 13 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; **62**: e1–50.
- 14 Cornely OA, Bassetti M, Calandra T *et al.* ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18** Suppl 7: 19–37.
- 15 Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R *et al.* ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; **18** Suppl 7: 53–67.
- 16 Cuervo G, Puig-Asensio M, Garcia-Vidal C *et al.* A simple prediction score for estimating the risk of candidemia caused by fluconazole non-susceptible strains. *Clin Microbiol Infect* 2015; **21**: 684.e1–9.
- 17 Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E *et al.* Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**: 206–13.
- 18 Cuervo G, Garcia-Vidal C, Nucci M *et al.* Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies. *Clin Microbiol Infect* 2016; **22**: 181–8.
- 19 Kett DH, Shorr AF, Reboli AC *et al.* Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care* 2011; **15**: R253.
- 20 Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez-Solero M *et al.* Candidemias: multicentre analysis in 16 hospitals in Andalusia (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; **29**: 328–33.
- 21 Baddley JW, Benjamin DK, Patel M *et al.* *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; **27**: 519–29.
- 22 Reed EE, West JE, Keating EA *et al.* Improving the management of candidemia through antimicrobial stewardship interventions. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; **78**: 157–61.
- 23 Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG *et al.* Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014; **14**: 97.
- 24 Blennox O, Tallstedt L, Hedquist B *et al.* Duration of treatment for candidemia and risk for late-onset ocular candidiasis. *Infection* 2013; **41**: 129–34.
- 25 Burnhan JO, Olsen MA, Stwalley D *et al.* Infectious diseases consultation reduces 30-day and 1-year all-cause mortality for multidrug-resistant organism infections. *Open Forum Infect Dis* 2018; **5**: ofy026.
- 26 Antworth A, Collins CD, Kunapuli A *et al.* Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy* 2013; **33**: 137–43.
- 27 Gouliouris T, Micallef C, Yang H *et al.* Impact of a candidaemia care bundle on patient care at a large teaching hospital in England. *J Infect* 2016; **72**: 501–3.
- 28 Takesue Y, Ueda T, Mikamo H *et al.* Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2014; **70**: 587–93.



Pharmacokinetics of echinocandins in suspected candida peritonitis: A potential risk for resistance

Francesca Gioia^a, Alicia Gomez-Lopez^b, María Elena Alvarez^a,
Elia Gomez-García de la Pedrosa^c, Pilar Martín-Davila^a, Manuel Cuenca-Estrella^b,
Santiago Moreno^a, Jesús Fortun^{a,*}

^a Infectious Diseases Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^b Mycology Department, Centro Nacional de Microbiología, Madrid, Spain

^c Microbiology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 July 2020

Received in revised form 2 September 2020

Accepted 9 September 2020

Keywords:

Echinocandins
Pharmacokinetics
Candida
Peritonitis
Resistance

ABSTRACT

Introduction: A possible increase in *Candida* resistance, especially in *Candida glabrata*, has been speculated according to poor diffusion of echinocandins to peritoneal fluid.

Materials/methods: Peritoneal and serum concentrations of caspofungin, micafungin and anidulafungin were analysed in surgical patients with suspected candida peritonitis. After 4 days of starting therapy, serum and peritoneal samples (through peritoneal drainage) were obtained at baseline, 1, 6, 12 and 24 h of drug administration. Micafungin and anidulafungin concentrations were determined using high-performance liquid chromatography (HPLC/F), whereas caspofungin concentrations were established by bioassay.

Results: Twenty-three critically ill patients with suspected abdominal fungal infection who were receiving an echinocandin were prospectively recruited. No specific criteria were applied to prescribe one specific echinocandin. No special clinical differences were observed among the three groups of patients. All were receiving antibiotic therapy, 80% required inotropic drugs, and fungal peritonitis was confirmed in 74% of them. The AUC_{0-24h} (mg × h/L) obtained in serum and peritoneal fluid were: 126.84 and 34.38, 98.52 and 18.83, and 66.9 and 8.78 for anidulafungin, micafungin and caspofungin, respectively. The median concentration in peritoneal fluid ranged from 0.66 to 1.82 μg/mL for anidulafungin, 0.68–0.88 μg/mL for micafungin and 0.21–0.46 μg/mL for caspofungin.

Conclusion: The results showed moderate penetration of echinocandins into the peritoneal fluid of these patients. These levels are below the threshold of resistance mutant selection published by other authors. This could justify a potential risk of resistance in patients with prolonged treatment with echinocandins and suboptimal control of abdominal infection.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The low sensitivity of echinocandins to *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) and development of resistance, especially in *Candida glabrata* (*C. glabrata*) in patients receiving prolonged treatment with echinocandins have recently been the focus of diffusion studies on these antifungals at an intra-abdominal level (Grau et al., 2015; Pérez Civantos et al., 2019; Welte et al., 2018; Dupont et al., 2017; Sganga et al., 2019). Different

pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) studies have recently been published for echinocandins (Luque et al., 2019; Andes et al., 2011; Hall et al., 2013; Aguilar et al., 2014a; Aguilar et al., 2014b; Andes et al., 2010), but very few have focused on candidiasis peritonitis or intra-abdominal fungal infection. None of these studies have jointly analysed the behaviour of the three echinocandins in the management of abdominal fungal infection.

Intra-abdominal candidiasis (IAC) is still poorly understood compared with candidaemia. To date, data and studies on the efficacy of echinocandins in IAC are scarce, and although IAC has a high mortality rate, all current international guidelines mainly address candidaemia (Cornely et al., 2012).

* Corresponding author.

E-mail address: jesus.fortun@salud.madrid.org (J. Fortun).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.019>

1201-9712/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recent studies indicate that echinocandin resistance rates among *C. glabrata* have increased worldwide (Rivero-Menendez et al., 2019; Guinea et al., 2014; Chapman et al., 2017; Hou et al., 2017). Resistance has been reported to easily develop *in vitro* (Bordallo-Cardona et al., 2017; Bordallo-Cardona et al., 2018a; Bordallo-Cardona et al., 2018b; Shields et al., 2019) and in patients after echinocandin exposure (Rivero-Menendez et al., 2019; Shields et al., 2012; Bizerra et al., 2014; Sasso et al., 2017), which occurs because of the presence of point mutations in hot-spot regions of the *FKS1* and *FKS2* genes (Rivero-Menendez et al., 2019; Shields et al., 2012; Bizerra et al., 2014). These mutations have been associated with higher minimal inhibitory concentrations (MICs) and therapeutic failure (Shields et al., 2012; Sasso et al., 2017).

This study aimed to analyse PK/PD parameters of the three echinocandins (anidulafungin, micafungin and caspofungin) in serum and peritoneal fluid (PF) in post-surgical critically ill patients with proven or suspected IAC. Other aspects related to this series, such as IAC diagnosis (including the role of multiplex quantitative real-time PCR and β -D-glucan in serum), aetiological agents, therapeutic response and prognosis have recently been published and complement this study (Fortún et al., 2020).

The study was prospectively performed from 2016 to 2019 at a single centre, and only patients who provided written consent were included.

Methods

This was a prospective PK study of critically ill adult patients who were admitted to the Anaesthesiology and Surgical Critical Care Department at Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain.

Inclusion criteria were age ≥ 18 years, a diagnosis of post-surgical nosocomial peritonitis that was refractory to >4 days of antibiotics, and undergoing PF drainage.

IAC was defined following the 2013 European Consensus criteria (Bassetti et al., 2013): 'yeast detection by direct microscopy examination or growth in culture from purulent or necrotic intra-abdominal specimens obtained during surgery or by percutaneous aspiration; *Candida* growth from bile, intra-biliary ducts devices, and biopsy of intra-abdominal organs; *Candida* growth from blood cultures in the clinical setting of secondary and tertiary peritonitis in the absence of any other pathogen; *Candida* growth from drainage tubes only if placed less than 24 h. before the cultures'.

The following variables were obtained for all patients: age, gender, central catheter, parenteral nutrition, ICU, septic shock, APACHE II, intestinal perforation or leak, pancreatitis, solid tumour, chemotherapy, diabetes, previous chemotherapy, dialysis, Pittet index, Candida score, source of intra-abdominal candidiasis, blood cultures, candida isolates, empirical antifungal started, and 30-day mortality. Blood cultures were processed in the Microbiology Department at Ramon y Cajal Hospital using the BACTEC FX blood culture system (Becton

Dickinson Diagnostic Instrument Systems, MD, USA). Fungi were identified using mass spectrometry (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight [MALDI-TOF]; Bruker, Germany).

>Four days after starting anidulafungin (100 mg/d, first day 200 mg), caspofungin (50 mg/d, first day 70 mg), or micafungin (100 mg/d) therapy when the patients were stable, serum and peritoneal samples (through peritoneal drainage) were obtained at the following time points: baseline and at 1, 6, 12, and 24 h after antifungal administration. The samples were frozen at -80 °C until analysis. Anidulafungin and micafungin concentrations were determined using a validated high-pressure liquid chromatography (HPLC/UV-F) method. Caspofungin concentrations were established using a bioassay.

Bioassay

The bioassay involved measuring the biological activity of caspofungin in serum samples in a diffusion assay. Preparation of the medium, assay reagents and the test organism (*Candida kefyr* ATCC 28838; caspofungin MIC, 0.06 μ g/mL) have previously been described (Cendejas-Bueno et al., 2013).

High-pressure liquid chromatography assay

A new HPLC/UV-F assay was developed using a stepwise gradient elution profile. The proposed method enables the specific quantification of echinocandin in 150 μ L of sample (CS and clinical samples) after a first step of protein precipitation and direct injection of resulting supernatant. An HPLC assay (Waters 2695 separation module) was developed using a stepwise gradient elution profile on a reverse-phase C18, 2.7- μ m CortecT3 analytical column (100 \times 4.6 mm) that was maintained at 25 °C in conjunction with a Cortec T3 guard column (VanGuard 3.9 \times 5 mm). The mobile phase consisted of acetonitrile and ammonium acetate (pH 5.5) at a flow rate of 0.6 mL/min. The stepwise gradient elution profile was programmed as follows: Solvent A (acetonitrile) was initially 35% for 1 min and then increased to 70% for 7 min, and finally decreased to 35% again for the next 3 min. Detection was performed by the specific characterisation of each compound by its UV profile. Additionally, in-series fluorescence detection was also performed (Waters 2475 multi λ Fluorescence Detector) because these candins have fluorescence properties. Dual detection allows a more specific and sensitive method of quantification.

The wavelengths of excitation and emission were set at 273 nm and 464 nm, respectively. The Empower Software (version 3.0, Waters Corporation, MA, USA) controlled the HPLC system control, and acquisition and processing of the data. For each candin characterisation, a comparison of retention times and a UV-F profile with authentic standards was performed.

Table 1
Characteristics of patients included in the study.

	Anidulafungin (n = 11)	Caspofungin (n = 8)	Micafungin (n = 4)
Male, kg, %	7/11, 63.6%	7/8, 87.5%	3/4, 75%
APACHE > 14, %	9/11, 81.8%	5/8, 62.5%	4/4, 100%
Inotropic requirements, %	9/11, 81.8%	7/8, 87.5%	4/4, 100%
Multi-organic failure, %	6/11, 54.5%	3/8, 37.5%	3/4, 75%
Confirmed bacterial peritonitis, %	11/11, 100%	8/8, 100%	4/4, 100%
Confirmed fungal peritonitis, %	8/11, 72.7%	6/8, 75%	3/4, 75%
Candidaemia, %	1/11, 9.1%	0	0
Haemodialysis, %	1/11, 9.1%	1/8, 12.5%	1/4, 25%
Weight, mean (range)	77.8 (53–98)	78.8 (67–100)	68.2 (45–80)
Serum bilirubin, mean (mg/dL, range)	1.17 (0.30–4.61)	1.28 (0.31–3.72)	1.12 (0.40–2.31)
Serum creatinine, mean (mg/dL, range)	1.07 (0.40–1.91)	0.82 (0.51–1.92)	1.20 (0.59–1.94)
Serum albumin, mean (g/dL, range)	2.24 (1.31–3.74)	2.23 (1.62–3.71)	2.23 (1.30–3.70)
Serum protein, mean (g/dL, range)	4.69 (3.62–6.31)	5.05 (3.57–6.34)	4.50 (4.20–5.21)

Table 2
Echinocandin pharmacokinetic parameters (mean \pm standard deviation values).

Antifungal (n)		S	PF	Ratio PF/S (%)
AND (11)	C _{max} (mg/L)	7.96 \pm 5.40	2.57 \pm 2.19	32.3
	C _{min} (mg/L)	3.99 \pm 2.73	0.64 \pm 0.35	16.1
	AUC _{0–24h} (mg \times h/L)	126.84 \pm 78.66	34.38 \pm 20.17	27.1
MCF (4)	C _{max} (mg/L)	8.45 \pm 3.24	0.88 \pm 0.69	10.4
	C _{min} (mg/L)	2.04 \pm 1.34	0.66 \pm 0.47	32.5
	AUC _{0–24} (mg \times h/L)	98.52 \pm 34.55	18.83 \pm 14.05	19.1
CAS (8)	C _{max} (mg/L)	5.30 \pm 2.66	0.49 \pm 0.39	9.2
	C _{min} (mg/L)	1.43 \pm 0.73	0.24 \pm 0.27	16.9
	AUC _{0–24} (mg \times h/L)	66.90 \pm 32.71	8.78 \pm 7.83	13.1

AND, anidulafungin; MCF, micafungin; CAS, caspofungin; S, serum; PF, peritoneal fluid.

PK evaluation

Data were processed using Empower Software (version 3.0, Waters Chromatography, S.A. Spain). Echinocandin PK analysis was determined using a non-compartmental model. All calculations were performed using Microsoft Excel[®] (Microsoft, Redmond, WA, USA) spread sheets, using the PK solver add-in program, which has demonstrated equivalence calculating PK/PD parameters compared with other specific PK programs. Plots were created with GraphPad Prism 7, (La Jolla, CA, USA). The primary PK parameters that were evaluated were the area under the concentration-time curves from 0 to 24 h (AUC_{0–24}), maximum concentration (C_{max} in mg/L) and minimum concentration (C_{min} in mg/L).

The Ramon y Cajal Hospital Institutional Review Board approved the study protocol, and informed consent was obtained from the patients or their representatives.

Results

Twenty-three critically ill patients with suspected abdominal fungal infections were recruited.

At the current centre, no specific criteria are applied to prescribe a specific echinocandin. Anidulafungin, caspofungin or micafungin were prescribed in 11, eight, and four patients, respectively, in this study. Table 1 shows the principal characteristics of the patients. All patients had recently undergone surgery and had a recently implanted abdominal drain. No differences were observed among these three groups: all the patients were in critical condition, were admitted into the surgical intensive care unit, and >80% required inotropic drugs. Before antifungal therapy was started, all patients were receiving antibiotic therapy for previously confirmed bacterial peritonitis, and fungal peritonitis was confirmed in three-quarters of them. One patient in each of the drug groups required haemodialysis, and no differences in weight or serum levels of creatinine, bilirubin, protein, or albumin were observed among the three drug groups. All patients were treated with echinocandins at conventional doses.

After 4 days of therapy (steady state), serum and PF (through peritoneal drainage) were collected at baseline, and at 1, 6, 12 and 24 h after echinocandin administration. The PK/PD analysis was performed using a non-compartmental approach and the principal results are shown in Table 2 and Figure 1.

The AUC_{0–24h} (mg \times h/L) that was obtained in serum and PF was highest for anidulafungin, followed by micafungin and caspofungin. The ratio of PF-to-serum (%) was also higher for anidulafungin and the lowest for caspofungin. In summary, the results showed a moderate penetration of echinocandins into the PF in patients with intra-abdominal infections, with a median AUC_{0–24h} for the PF-to-plasma ratio of 0.13–0.27 at the assumed steady-state. The median concentration in PF ranged from 0.66 to 1.82 μ g/mL for anidulafungin, 0.68–0.88 μ g/mL for micafungin and 0.21–0.46 μ g/mL for caspofungin.

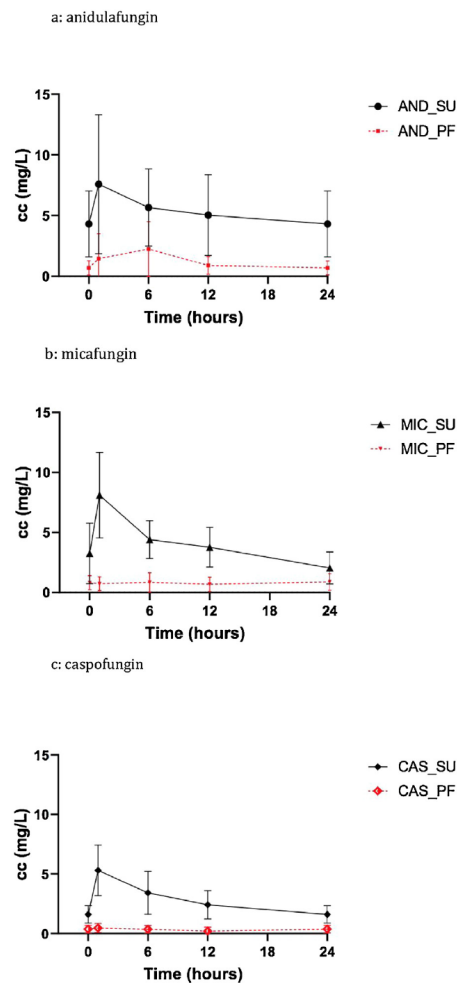


Figure 1. Observed echinocandin concentrations in serum and peritoneal fluid. Median concentrations and standard deviation at baseline, 1, 6, 12 and 24 h on day +4 of therapy (anidulafungin: 200 mg on day 1, followed by 100 mg/d thereafter; caspofungin: 70 mg on day 1, followed by 50 mg/d thereafter; micafungin: 100 mg/d (no change in doses)).

Discussion

The peritoneal concentrations obtained for the three candins in the present study ranged from 0.21 to 0.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for caspofungin to 0.66–1.82 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for anidulafungin, and most concentrations were $<1 \mu\text{g}/\text{mL}$. This is consistent with results published by other authors as a safeguard of efficacy for managing patients with IAC because these levels far exceed the MIC90 that EUCAST suggests for the usual strains of *Candida albicans* (0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$), and *Candida krusei* (*C. krusei*), *C. glabrata* and *Candida tropicalis* (0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$). However, they would be insufficient for the management of *C. parapsilosis* (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2020).

Recently, Grau et al. conducted a similar study in which they analysed micafungin PK/PD in surgical patients. On day 3 they found an $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ in plasma and PF of 56.5 (52–77.7) $\text{mg} \times \text{h}/\text{L}$ and 23.9 (18.8–31.7) $\text{mg} \times \text{h}/\text{L}$, respectively, corresponding to a median PF-to-plasma ratio of 0.3 (Grau et al., 2015). The only covariates that were statistically significant and improved the fit of the model were total body weight normalised to 70 kg and serum albumin concentration normalised to 2.2 g/day, according to the high protein binding of echinocandins (Grau et al., 2015). The effect of weight on PK results for echinocandins has also previously been demonstrated for caspofungin (Hall et al., 2013) and anidulafungin (Luque et al., 2019), and some studies showed that a 25% increase in the anidulafungin dose is recommended in morbidly obese patients (Wasmann et al., 2018). However, in the present study, no morbidly obese patients were included, and all the patients in the three groups presented a homogeneous profile of weight and albuminaemia, which were close to the average values mentioned in previous studies. Thus, it is believed that the data obtained in the current study adequately represent the PK of the three candins in this type of patient.

The levels obtained in PF in the current patients were similar to those obtained by other authors, and they confirmed a moderate penetration of echinocandins into the PF in patients with IAC. Perez-Civantos et al. confirmed anidulafungin levels between 0.7–0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, with an average AUC_{0-24} of 57.9 $\text{mg} \times \text{h}/\text{L}$. (Pérez Civantos et al., 2019) which was similar to the levels obtained by Welte et al. (0.12–0.99 $\mu\text{g} \times \text{h}/\text{mL}$) (Welte et al., 2018).

Andes et al. (2011) demonstrated that the AUC/MIC ratio, APACHE II score and history of corticosteroid use were significant independent predictors of a favourable response for all *Candida* species. This study analysed 493 patients who were included in two large clinical trials with micafungin. The MIC90 of *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, and *C. krusei* was 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, and 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for *C. parapsilosis* (Andes et al., 2011). In plasma, fractional target AUC/MIC ratios of 3000 and 285 were associated with positive therapeutic outcome in a population PK/PD model of patients with invasive candidiasis or candidaemia caused by other species different to *C. parapsilosis*, respectively (Andes et al., 2011).

The current results confirmed an AUC/3000 ratio in serum of 0.042, 0.032 and 0.022 for anidulafungin, micafungin and caspofungin, respectively, which would be achieved using the current EUCAST susceptibility cut-off for *C. albicans* (0.03 mg/L), but it would be sub-optimal for *C. glabrata*, *C. krusei* and *C. tropicalis* (0.06 mg/L). The AUC/285 ratio in the current study was 0.44, 0.34 and 0.23, respectively, which is below the threshold for *C. parapsilosis* (4 mg/L). Although these PK/PD parameters have not been optimised outside serum, low levels were obtained in the peritoneum in the current study, and other similar studies have also suggested this therapeutic difficulty, especially for *C. parapsilosis* and *C. glabrata*.

Despite this unfavourable PK/PD data, echinocandins have shown high success rates in the treatment of candidaemia and other forms of invasive candidiasis, including IAC, which are

caused by different *Candida* species such as *C. parapsilosis*. Recently, Sganga et al. performed a post hoc analysis to determine the efficacy and safety of anidulafungin treatment in patients with IAC from five prospective studies, and anidulafungin showed a global response rate that was similar to the anidulafungin registrational trial of candidaemia, with no differences in outcomes in patients with *C. albicans* compared with *C. glabrata*.

Recent studies have indicated that echinocandin resistance rates among *C. glabrata* clinical isolates have increased worldwide (Rivero-Menendez et al., 2019; Guinea et al., 2014; Chapman et al., 2017; Hou et al., 2017). Rivero et al. exposed *in vitro* susceptible isolates from two patients to an increasing concentration range of micafungin, and they obtained echinocandin-resistant and FKS mutant colonies after exposure to the lowest micafungin concentration that was considered to confer resistance by EUCAST (0.06 mg/L) in less than 48 h of incubation. The mutant prevention concentration (MPC), which is defined as the lowest concentration that can completely inhibit fungal growth for each isolate after 5 days of incubation, was documented in this study (Rivero-Menendez et al., 2019), and no significant differences were found between the MPC geometric mean after anidulafungin or micafungin exposure after 5 days of incubation (2.44 mg/L versus 1.72 mg/L) (Rivero-Menendez et al., 2019). This finding is significant because the mean peritoneal concentrations of the three echinocandins obtained in the current study were always below these MPCs. Results obtained in the *in vitro* studies on how echinocandin-susceptible *C. glabrata* strains are able to develop resistance after exposure to low echinocandin concentrations support the fact that *C. glabrata* is able to colonise and survive in certain reservoirs of the human body, such as the abdomen (Shields et al., 2014), peritoneum (Grau et al., 2015), gastrointestinal tract (Healey et al., 2007) or mucosal surfaces (Jensen et al., 2015), because of long-term penetration of echinocandins at lower concentrations compared with those that prevent resistance acquisition.

This study had several limitations. The sample size was small, and the PK variability was high in this population, but the more significant factors that were associated with this variability such as weight and serum albumin were similar among the patients. PK/PD targets for echinocandins obtained in other studies have been developed using plasma data in patients with candidaemia, and thus, the results could not be directly applied to PF data. The PK/PD target attainment was not correlated with clinical response because of the small number of patients, with three-quarters of the patients having a microbiologically confirmed fungal infection. Finally, it did not confirm resistance to echinocandins, but the study was not designed for this purpose, and long-term *Candida* spp. isolates at the peritoneal level or in colonisation were not analysed.

In conclusion, this study confirmed, as in other similar studies, that there is poor diffusion of echinocandins into PF. Anidulafungin has a higher concentration and a higher PF-to-plasma ratio compared with micafungin and caspofungin, although this was not a differential aspect in clinical response in the few studies that focused on the use of echinocandins in IAC. The levels of echinocandins that are achieved in the peritoneum are below the concentration of resistant mutant selection that were published by other authors; this was clear for *C. parapsilosis* and for high-risk *C. glabrata*. These data can explain the development of resistance in *C. glabrata* and warn about mutant selection in patients on prolonged treatment with echinocandins and suboptimal control of abdominal infection.

Ethical approval and consent to participate

The Ramon y Cajal Hospital Institutional Review Board approved the study protocol, and informed consent was obtained from the patients or their representatives.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of supporting data and patients

PubMed, the Cochrane library and Medline databases. Patients: critically ill adult patients admitted to the Anaesthesiology and Surgical Critical Care Department at Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain.

Conflict of interest

None declared.

Funding

The study received funding from the “Fondo de Investigaciones Sanitarias” of the Spanish Ministry of Health (FIS PI 15/1536). The work was supported by Plan Nacional de I+D+i 2013–2016 and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD16), and co-financed by European Development Regional Fund “A way to achieve Europe”, Operative program Intelligent Growth 2014–2020.

Authors' contributions

FG, AGL, MEA, EGG, PMD and JF wrote the manuscript. MCE and SM made significant alterations. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We wish to thank Vicente Pintado (Infectious Diseases Department), Pilar Cobeta and Nilda Martínez-Castro (Anaesthetic Department and Surgical Intensive Care Unit), Cruz Soriano (Intensive Medicine Department and Medical Intensive Care Unit), Sara Corral and Irene Montero (Surgery Department) for their technical and medical support, and the team of nurses of Surgical Intensive Care Unit and Intensive Medicine Department and Medical Intensive Care Unit for their collaboration during the fieldwork.

References

- Aguilar G, Azanza JR, Sádaba B, Badenes R, Ferrando C, Delgado C, et al. Anidulafungin dosing in critically ill patients with continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2014a;69:1620–3.
- Aguilar G, Azanza JR, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Parra MA, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin during albumin dialysis. *Crit Care* 2014b;1:422.
- Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Bohrmuller J, Marchillo K, Lepak A. In vivo comparison of the pharmacodynamic target among echinocandin drugs and *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2497–506.
- Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, Van Wart SA, Iyer V, Reynolds DK, et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(5):2113–21.
- Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intraabdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013;39:2092–106.
- Bizerra FC, Jimenez-Ortigosa C, Souza AC, Breda GL, Queiroz-Telles F, Perlin DS, et al. Breakthrough candidemia due to multidrug resistant *Candida glabrata* during prophylaxis with a low dose of micafungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2438–40.
- Bordallo-Cardona MA, Escribano P, de la Pedrosa EG, Marcos-Zambrano LJ, Canton R, Bouza E, et al. In vitro exposure to increasing micafungin concentrations easily promotes echinocandin resistance in *Candida glabrata* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61: e1542–16.

- Bordallo-Cardona MA, Escribano P, Marcos-Zambrano LJ, Diaz-Garcia J, de la Pedrosa EG, Canton R, et al. Low and constant micafungin concentrations may be sufficient to lead to resistance mutations in FKS2 gene of *Candida glabrata*. *Med Mycol* 2018a;56:903–6.
- Bordallo-Cardona MA, Marcos-Zambrano LJ, Sanchez-Carrillo C, de la Pedrosa EGG, Canton R, Bouza E, et al. Mutant prevention concentration and mutant selection window of micafungin and anidulafungin in clinical *Candida glabrata* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2018b;62: e1982–17.
- Cendejas-Bueno E, Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A. Determination of voriconazole serum concentration by bioassay, a valid method for therapeutic drug monitoring for clinical laboratories. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(7):3437–40. doi:<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00323-13> Epub 2013 May 6.
- Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd S, Arthur I, et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1103–8.
- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:19–37.
- Dupont H, Massias L, Jung B, Ammenouche N, Montravers P. Pharmacokinetic study of anidulafungin in ICU patients with intraabdominal candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1429–32.
- Fortín J, Buitrago MJ, Gioia F, Gómez-G de la Pedrosa E, Alvarez ME, Martín-Dávila P, et al. Roles of the multiplex real-time PCR assay and β -D-glucan in a high-risk population for intra-abdominal candidiasis (IAC). *Med Mycol* 2020;58(6):789–96.
- Grau S, Luque S, Campillo N, Samsó E, Rodríguez U, García-Bernedo CA, et al. Plasma and peritoneal fluid population pharmacokinetics of micafungin in post-surgical patients with severe peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(10):2854–61.
- Guinea J, Zaragoza O, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Peman J, Sanchez-Reus F, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1529–37.
- Hall RG, Swancutt MA, Meek C, Leff R, Gumbo T. Weight drives caspofungin pharmacokinetic variability in overweight and obese people: fractal power signatures beyond two-thirds or three-fourths. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2259–64.
- Healey KR, Nagasaki Y, Zimmerman M, Kordalewska M, Park S, Zhao Y, et al. The gastrointestinal tract is a major source of echinocandin drug resistance in a murine model of *Candida glabrata* colonization and systemic dissemination. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;61:e1412–7.
- Hou X, Xiao M, Chen SC, Kong F, Wang H, Chu YZ, et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida glabrata* in China (August 2009 to July 2014): a multi-center study. *Front Microbiol* 2017;23: 8:880.
- Jensen RH, Johansen HK, Soes LM, Lemming LE, Rosenvinge FS, Nielsen L, et al. Posttreatment antifungal resistance among colonizing candida isolates in candidemia patients: results from a systematic multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:1500–8.
- Luque S, Hope W, Campillo N, Muñoz-Bermúdez R, Sorli L, Barceló-Vidal J, et al. Population pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(7).
- Pérez Civantos DV, Robles Marcos M, Azanza Perea JR, Pazos Pacheco C, García-Montoto Pérez F, Jerez Gómez-Coronado V. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with *Candida* peritonitis. *Int J Infect Dis* 2019;86:142–6.
- Rivero-Menéndez O, Navarro-Rodríguez P, Bernal-Martínez L, Martín-Cano G, Lopez-Perez L, Sanchez-Romero I, et al. Clinical and laboratory development of echinocandin resistance in *Candida glabrata*: molecular characterization. *Front Microbiol* 2019;10:1585.
- Sasso M, Roger C, Lachaud L. Rapid emergence of FKS mutations in *Candida glabrata* isolates in a peritoneal candidiasis. *Med Mycol* 2017; Case Rep.16:28–30.
- Sganga G, Wang M, Capparella R, Tawadrous M, Yan JL, Aram JA, et al. Evaluation of anidulafungin in the treatment of intra-abdominal candidiasis: a pooled analysis of patient-level data from 5 prospective studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:1849–56.
- Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Kwa AL, Cheng S, Du C, et al. The presence of an FKS mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4862–9.
- Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Clancy CJ. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:7601–5.
- Shields RK, Kline EG, Healey KR, Kordalewska M, Perlin DS, Nguyen MH, et al. Spontaneous mutational frequency and FKS mutation rates vary by echinocandin agent against *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63: e1692–18.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs for Antifungal Agents. Version 10.0. 2020. <http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/>.
- Wasmann RE, ter Heine R, van Dongen EP, Burger DM, Lempers VJ, Knibbe CA, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin in obese and normal weight adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62: e00063–18. 2018.
- Welte R, Eller P, Lorenz I, Joannidis M, Bellmann R. Anidulafungin pharmacokinetics in ascites fluid and pleural effusion of critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62.

