



Departamento de Microbiología  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**TESIS DOCTORAL**

**Utilidad del 1-3-beta-d-glucano (BDG) y los anticuerpos antimicelio (CAGTA), en el diagnóstico de la candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos.**

**Ismail Zakariya-Yousef Breval**

**Sevilla**

**2017**



**Utilidad del 1-3-beta-d-glucano (BDG) y los anticuerpos antimicelio (CAGTA), en el diagnóstico de la candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos.**

**Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Farmacia por:**

**Ismail Zakariya-Yousef Breval**

**Tutorizada por:**

**Dr. José Carlos Palomares Folía**

Catedrático del Departamento de Microbiología de la Universidad de Sevilla.

**Dirigida por:**

**Dra. Carmen Castro Méndez**

FEA de Microbiología del Hospital de Valme.

**Dra. Estrella Martín Mazuelos**

Profesora Asociada del Departamento de Microbiología de la Universidad de Sevilla.



Departamento de Microbiología  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



El Dr. José Carlos Palomares Folía, Profesor Catedrático del Departamento de Microbiología de la Universidad de Sevilla, la Dra. Carmen Castro Méndez, FEA de Microbiología del Hospital de Valme y la Dra. Estrella Martín Mazuelos, Profesora Asociada al Departamento de Microbiología de la Universidad de Sevilla.

**CERTIFICAN:**

Que el proyecto de tesis titulada: **Utilidad del 1-3-beta-d-glucano (BDG) y los anticuerpos antimicelio (CAGTA), en el diagnóstico de la candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos**, ha sido realizado por Ismail Zakariya-Yousef Breval y dirigido por los que la suscriben, para ser inscrita en el Departamento de Microbiología de la Universidad de Sevilla.

Lo que hace constar a efectos oportunos, en Sevilla, a 10 de Julio de 2017.

Fdo:

José Carlos Palomares Folía

Carmen Castro Méndez

Estrella Martín Mazuelos



*“...los pueblos no mueren  
sin permanecer vivos en la  
memoria colectiva de las personas  
que les han dado vida...”*

*(Farha Nasra)*





## **AGRADECIMIENTOS.**



En primer lugar, agradecer enormemente a la Dra. Carmen Castro y a la Dra. Estrella Martín-Mazuelos, directoras de esta tesis, toda la dedicación que han depositado en este proyecto para que haya podido salir a delante. Gracias Dra. Martín por la confianza que me has dado desde el primer día que entré en el laboratorio de microbiología de Valme. Toda esa energía, pasión e ilusión que pones en cada proyecto por pequeño que sea, hacen que seas un ejemplo para cualquier microbiólogo. Y gracias Dra. Castro por tu empatía y apoyo en todos esos momentos en los que las circunstancias nos impiden ver con claridad.

Al Dr. José Carlos Palomares Folia (siempre pondré tu segundo apellido), tutor de esta tesis, por aportar a mi formación toda su experiencia y apoyarme para seguir creciendo. Siempre recordaré nuestros debates tan enriquecedores.

Al Dr. Cristóbal León por permitirme participar y trabajar en este proyecto, así como a todos los integrantes del equipo CAVA, con mención especial para el Profesor D. Pedro Saavedra, Dra. Ana Loza y Desiré.

A los facultativos del laboratorio de micro de Valme: Ana Aller, Samuel Bernal, Carmen Flórez, José Luis García y Julio Vargas. Sin duda, haber realizado mi formación con vosotros fue una suerte. Desde el principio me considerasteis como un compañero más y el cariño que me habéis dado nunca lo olvidaré (tampoco olvidaré las reuniones de facultativos).

A todo el personal técnico, administrativo, de investigación y de enfermería del laboratorio de Valme. Aprendí mucho de vosotros y siempre recordaré todos esos buenos momentos que compartimos. Gracias a vosotros el ir a trabajar era un placer. No os preocupéis por ese bañador tan discreto que me regalasteis, lo guardaré como oro en paño. Luis, de mayor quiero ser como tú.

A José Luis Cabezas quisiera nombrarle de forma particular. Los momentos compartidos en el consultorio psicológico de micobacterias fueron muy importantes para mí. Tu forma de ver la vida hace que todo sea más sencillo. Gracias por todo camarada.

No puedo dejar de mencionar a mi colega, compañero, amigo y hermano Manuel Parra, Doctor Manuel Parra. Fue genial trabajar contigo. Siempre estabas dispuesto a ofrecer tu ayuda, ya fuera pipeteando o animándote en los momentos más duros. Eres muy grande (no solo literalmente) y te mereces lo mejor.

A todos los residentes (resistentes) que conocí durante mi residencia y que han hecho de esos cuatro años entre guardias, congresos, sesiones y rotaciones, una experiencia única que siempre me genera una sonrisa cuando la recuerdo. Especialmente a Cristina Riazzo, una “animala” auténtica con la que las risas “trasteriles” son inolvidables.

De forma especial quisiera recordar al personal del laboratorio de microbiología del Hospital Universitario de Canarias, sobre todo a la Dra. María Lecuona y al Dr. Diego García, gran profesional y mejor persona. Profesionalmente crecí mucho con ellos y fue una oportunidad increíble. Del mismo modo, mencionar al personal del Hospital de Sierrallana de Torrelavega, con especial cariño a Belén e Inés.

Al margen de toda mi vida profesional, ha habido muchas personitas que han compartido conmigo esta etapa y que, sin ellas tampoco nada hubiera sido posible.

Dentro de ese mundo no puedo olvidarme de toda mi gente jarota. Entre notas de colores fuimos descubriendo este mundo y, aunque la vida nos haya llevado a estar separados, siempre os sentiré cerca. Gonzalo, eres demasiado grande para este mundo. Leonor, siempre te recordaré con una sonrisa.

Tampoco puedo olvidarme de otras tantas personitas maravillosas que siempre me han apoyado: Alfonso, Miguel, Abraham... Willy, gracias por todo “muyayo”. Irina, Pino... Julia, gracias por estar ahí. Andrea, gracias por todo ese cariño inmenso que das. Samuel, eres el patatero con más arte que conozco.

Gracias Clara por esa esencia musical tan bonita que tienes y por apoyarme en todas mis idas y venidas. Espero que se cumplan todos tus sueños.

Gracias a toda la gente que conocí en Tenerife y que hicieron de mi estancia en la isla una etapa maravillosa. Especialmente a mi gente marchosa: Helena (eres un amor), Alfonso, Sergio, Javi, Maialen, Laura, Sara, Yeray, Paula, Tamara... Todavía sigo alucinando con lo mucho que me disteis en tan poco tiempo... Sois genialmente inolvidables.

Gracias a los “cantabrus” autóctonos y adoptados: Mario, Pablo, Ignacio, Leticia... por permitirme ver Cantabria desde las alturas.

Agradecer de una forma muy especial a Ainhoa. Sin ti, muy probablemente esta tesis todavía estaría inacabada. Apareciste en el último tramo y desde entonces tu apoyo ha hecho que todo fuera más sencillo. Rebasas amor y tu empatía es alucinante. Sin duda, el mundo

sería mucho más bonito si hubiera más personas como tú. Eres una personita maravillosa y es un placer tenerte cerca. Gracias por ser como eres.

Finalmente, reservo estas líneas para agradecer de una forma muy especial a mi familia. A mi prima Cristina, por ser capaz de tener siempre una sonrisa pase lo que pase. A mi parte palestina, por enseñarme que las ganas de vivir rompen cualquier muro, por muy alto que sea. *"We teach life, sir!"*

A mi hermana Fátima, por cuidarme desde bien chiquitito y por enseñarme a atarme los zapatos para poder andar solo. Siempre me has apoyado y sin ti no hubiera llegado hasta aquí. Eres una persona increíble y haces de la vida una poesía. No dejes que nadie ni nada te robe esa sonrisa que siempre le regalas al mundo.

A mi hermano Llahia, por tu apoyo incondicional y tu comprensión. Es un orgullo ser tu hermano. Todo lo que tienes lo das sin esperar nada a cambio y sin duda, compartir un rato contigo es de lo mejor que se puede hacer. No sé cómo agradecerte todo lo que me has dado. No cambies nunca. Eres una alegría y te mereces lo mejor.

A mi hermano Yousef, por tu franqueza y por ponerme los pies en el suelo cuando hace falta. Hay muy pocas personas como tú y es un privilegio ser tu hermano. Tienes un corazón enorme y tu lealtad a los tuyos te hacen ser un valor seguro en mi vida. Has hecho mucho por mí y siempre te estaré agradecido.

A mis padres, las mejores personas que he conocido. Me lo habéis dado todo y siempre admiraré vuestra fortaleza para mantener, aunque la vida se ponga caprichosa, la alegría y la ganas de vivir. Sois un ejemplo de tolerancia, demostrándole al mundo que el amor no tiene barreras. Lo habéis dado todo a quien os rodea y la humildad os define como persona. Sois admirables y un ejemplo para este mundo tan imperfecto. Siempre llevaré con orgullo los valores que me habéis transmitido para ser feliz. Es un honor ser vuestro hijo. Os quiero.



# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>1</b>
<b>FIGURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>TABLAS .....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
1.1. IMPORTANCIA ACTUAL DE LA CANDIDIASIS INVASIVA.....	13
1.2. CANDIDIASIS INVASIVA .....	14
1.2.1. Género <i>Candida</i> .....	14
1.2.2. Patogénesis .....	14
1.2.3. Formas clínicas de la candidiasis invasiva (CI).....	20
1.2.4. Epidemiología .....	22
1.2.5. Factores de Riesgo.....	23
1.2.6. Colonización candidiásica en pacientes críticos.....	24
1.2.7. Mortalidad.....	25
1.2.8. Modelos predictivos .....	26
1.2.9. Diagnóstico de la candidiasis invasiva .....	28
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
2.1. HIPÓTESIS.....	36
2.2. OBJETIVOS.....	37
2.2.1. Objetivo Primario.....	37
2.2.2. Objetivos Secundarios .....	37
<b>3. MATERIAL.....</b>	<b>39</b>
3.1. PACIENTES.....	41
3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	42
3.2. MUESTRAS CLÍNICAS.....	43
3.3. REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIMICELIO DE <i>C. ALBICANS</i> (CAGTA).....	44

3.4.	REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE B-(1-3)-D-GLUCANO (BDG) .....	45
<b>4.</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>47</b>
4.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	48
4.2.	VARIABLES DE ESTUDIO .....	48
4.3.	SECUENCIA .....	50
4.4.	CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS .....	51
4.5.	CÁLCULO DEL CANDIDA SCORE .....	52
4.6.	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTIMICELIO DE <i>C. ALBICANS</i> .....	52
4.7.	DETECCIÓN DE B-(1-3)-D-GLUCANO .....	54
4.8.	DEFINICIONES .....	57
4.9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	58
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
5.1.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	61
5.2.	ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN BASE AL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.....	63
5.2.1.	Distribución por género. ....	65
5.2.2.	Escala de gravedad al ingreso en UCI. ....	65
5.2.3.	Scores máximos durante la estancia en UCI.....	66
5.2.4.	Tiempo de estancia.....	67
5.2.5.	Distribución por tipo de paciente .....	68
5.2.6.	Factores de riesgo.....	69
5.2.7.	Comorbilidades.....	69
5.2.8.	Tratamiento antifúngico .....	70
5.2.9.	Mortalidad.....	71
5.2.10.	Aislamientos microbiológicos.....	72
5.3.	ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN BASE AL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO (TAF) .....	80
5.3.1.	Tiempo de estancia según TAF en los distintos grupos de pacientes. ....	82
5.3.1.	Mortalidad según TAF en los distintos grupos de estudio.....	82
5.4.	PACIENTES CON CANDIDIASIS INVASIVA.....	83
5.4.1.	Análisis individual de la colonización. ....	85



5.4.2. Mortalidad según especie de <i>Candida</i> en los casos de Candidiasis Invasiva.....	90
5.5. ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES CAGTA Y BDG.....	91
5.5.1. Análisis de los biomarcadores de forma individual y combinada.....	91
5.5.2. Estudio de los biomarcadores según la especie de productora de la CI. ....	94
5.5.3. Estudio del tiempo de positividad de los BM en los pacientes infectados. ....	97
5.5.4. Análisis individual de la cinética de los biomarcadores en los pacientes infectados en base al tratamiento.....	99
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>105</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>121</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>125</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>141</b>
<b>ANEXO 2. ....</b>	<b>149</b>



# ABREVIATURAS

AAE: Antibioterapia de Amplio Espectro  
ALS: Agglutinin-like sequence  
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II  
AT: Aspirado Traqueal  
AUROC: Area Under Receiver Operating Characteristic  
BDG: (1-3)- $\beta$ -D-glucano  
BM: Biomarcador  
C: Candidemia  
CA: *Candida albicans*  
CAR: Catéter Arterial  
CAC: Candidemia asociada a Catéter  
CAGTA: Anticuerpos Antimicelio de *C. albicans*  
CAT: Catéter  
CBM: Combinación de Biomarcadores  
CCAG: Colonización de Alto Grado  
CCBG: Colonización de Bajo Grado  
CD: *Candida dubliniensis*  
CF: *Candida famata*  
CG: *Candida glabrata*  
CGU: *Candida guilliermondii*  
CI: Candidiasis Invasiva  
CIA: Candidiasis Intraabdominal  
CK: *Candida krusei*  
CL: *Candida lusitanae*  
CP: *Candida parapsilosis*  
CS: *Candida Score*  
CSPP: *Candida* spp.  
CT: *Candida tropicalis*  
CTO: Cepillado Bronquial  
CU: Catéter Urinario  
CVC: Catéter Venoso Central

DE: Desviación Estándar  
DM: *Diabetes Mellitus*  
E: Especificidad  
EHQ: Exudado Herida Quirúrgica  
EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group  
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva  
ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo  
FVC: Capacidad Vital Forzada  
HC: Hemocultivo  
HPC: Hepatopatía Crónica  
HSP: Heat Shock Proteins  
HWP: Hyphal Wall Protein  
IC: Índice de Colonización  
ICC: Índice de Colonización Corregido  
IFF/HYR: IPF family F/hyphally upregulated protein  
IFI: Infección Fúngica Invasiva  
IRC: Insuficiencia Renal Crónica  
LBA: Lavado Broncoalveolar  
LP: Líquido Peritoneal  
MR: Muestra Respiratoria  
NC: No Colonizado  
NCNI: Paciente No Colonizado Ni Infectado  
NE: Nutrición Enteral  
NP: Nutrición Parenteral  
NPT: Nutrición Parenteral Total  
OR: Odds ratio  
POH: Patología Oncohematológica  
RGW: Reagent Grade Water  
RIC: Rango Intercuartílico  
RR: Riesgo Relativo  
RVN: Razón de Verosimilitud Negativa  
RVP: Razón de Verosimilitud Positiva

S: Sensibilidad

SAP: Secreted Aspartyl Proteinases

SM: *Screening* Microbiológico

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

TAF: Tratamiento Antifúngico

TS: Tumor Sólido

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VM: Ventilación Mecánica

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo



# **FIGURAS**

Figura 1: Formas morfológicas de <i>Candida spp.</i> en tinción de blanco de calcoflúor: (A) Levadura, (B) pseudohifa e (C) hifa. ....	16
Figura 2: Factor de virulencia: adhesión. ....	16
Figura 3. Imagen de una matriz de biofilm de <i>C. albicans</i> formada por levaduras, pseudohifas e hifas. ....	17
Figura 4. Tigmtotropismo mediado por canales de calcio. ....	18
Figura 5: Mecanismos de invasión de <i>Candida spp.</i> .....	19
Figura 6: Invasión candidiásica. ....	20
Figura 7: Escenario clínico de la CI en UCI. ....	25
Figura 8: Estructura pared celular <i>Candida spp.</i> .....	31
Figura 9: Secuencia .....	51
Figura 10: Imagen del kit Invasive Candidiasis IFA IgG (Vircell SL, Granada, Spain).....	53
Figura 11: Muestra positiva para CAGTA en microscopio de fluorescencia.....	53
Figura 12: Disposición de la microplaca para BDG. ....	56
Figura 13: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio final. ....	62
Figura 14: Distribución de los pacientes según diagnóstico microbiológico .....	63
Figura 15: Distribución por género en los 5 grupos. ....	65
Figura 16: <i>Scores</i> de gravedad al ingreso en UCI. ....	66
Figura 17: <i>Scores</i> máximos de gravedad durante la estancia en UCI. ....	67
Figura 18: Tiempo de estancia en UCI y hospital. ....	68

Figura 19: Tipos de pacientes en cada grupo diagnóstico.....	68
Figura 20: Distribución de los factores de riesgo en los distintos grupos. ....	69
Figura 21: Distribución de las comorbilidades en los distintos grupos. ....	70
Figura 22: Pacientes de los 5 grupos con tratamiento antifúngico. ....	70
Figura 23: Mortalidad en UCI y total registrada en los cinco grupos.....	71
Figura 24: Distribución de muestras positivas por localización.....	74
Figura 25: Porcentaje de positividad de las distintas muestras.....	74
Figura 26: Total de especies de <i>Candida</i> aisladas.....	75
Figura 27: Especies de <i>Candida</i> aisladas en hemocultivos. ....	75
Figura 28: Especies de <i>Candida</i> aisladas en muestras de líquido peritoneal.....	76
Figura 29: Especies de <i>Candida</i> aisladas en muestras respiratorias. ....	76
Figura 30: Especies de <i>Candida</i> aisladas en muestras de orinas. ....	77
Figura 31: Especies de <i>Candida</i> aisladas en muestras rectales.....	77
Figura 32: Especies de <i>Candida</i> aisladas en exudados de heridas quirúrgicas.....	78
Figura 33: Especies de <i>Candida</i> aisladas en catéteres vasculares.....	78
Figura 34: Especies de <i>Candida</i> aisladas en muestras en otras localizaciones.....	79
Figura 35: Especies de <i>Candida</i> aisladas en los casos de CI. ....	84
Figura 36: Especies de <i>Candida</i> aisladas en los casos de CIA. ....	84
Figura 37: Especies de <i>Candida</i> aisladas en los casos de candidemias. ....	85
Figura 38: CIC con cultivos positivos para las distintas localizaciones.....	88
Figura 39: Pacientes CIC con cultivos positivos para las distintas especies de <i>Candida</i> .....	88



Figura 40: Pacientes CIC con cultivos positivos con la especie productora en las distintas localizaciones. .... 89



# TABLAS

Tabla 1: Factores de riesgo asociados al desarrollo de CI ( .....	24
Tabla 2: Factores de confusión que pueden dar falsos positivos en la técnica de detección de BDG. ....	32
Tabla 3: Coeficientes de multiplicación para el cálculo del <i>Candida Score</i> . ....	52
Tabla 4: Pacientes totales incluidos. ....	61
Tabla 5: Distribución de los pacientes según diagnóstico microbiológico y por estudio. ....	63
Tabla 6: Características clínicas de los pacientes clasificados en base al diagnóstico microbiológico. ....	64
Tabla 7: Aislamientos microbiológicos. ....	73
Tabla 8: Características clínicas de los pacientes en base al tratamiento antifúngico. ....	81
Tabla 9: Tiempo de estancia según TAF en los distintos grupos de estudio. ....	82
Tabla 10: Mortalidad según TAF en los distintos grupos diagnóstico. ....	82
Tabla 11: Pacientes con Candidiasis Invasiva. ....	83
Tabla 12: Descripción individual de los pacientes con CIA. ....	86
Tabla 13: Descripción individual de los pacientes con Candidemia. ....	87
Tabla 14: Mortalidad en UCI según especie de productora de CI. ....	90
Tabla 15: Mortalidad en UCI según especie productora <i>C. albicans</i> o <i>C. no-albicans</i> . ....	90
Tabla 16: Número de pacientes con biomarcadores positivos en cada grupo de estudio. ....	91
Tabla 17: Características clínicas de los pacientes en base al resultado del CAGTA. ....	92
Tabla 18: Características clínicas de los pacientes en base a los resultados de BDG. ....	93

Tabla 19: Seguridad diagnóstica de los biomarcadores de forma individual.....	94
Tabla 20: Casos positivos para CAGTA clasificados según especie <i>C. albicans</i> o <i>C. no-albicans</i> productora de CI.....	94
Tabla 21: Casos positivos para BDG clasificados según especie <i>C. albicans</i> o <i>C. no-albicans</i> productora de CI.....	95
Tabla 22: Casos positivos para combinación de biomarcadores clasificados según especie <i>C. albicans</i> o <i>C. no-albicans</i> productora de CI.....	95
Tabla 23: Sensibilidad (%) obtenida para CAGTA, BDG y CBM según la especie productora de la CI. ....	96
Tabla 24: Sensibilidad (%) obtenida para CAGTA, BDG y CBM según especie <i>C. albicans</i> y <i>C. no-albicans</i> . ....	96
Tabla 25: Total de casos en los que el biomarcador se adelantó al cultivo diagnóstico. ....	97
Tabla 26: Primer BM positivo en los casos en los que se adelantó al cultivo diagnóstico... ..	97
Tabla 27: Días de adelanto en la positividad del BM al cultivo.....	98
Tabla 28: Días del adelanto del BM al cultivo según especie de <i>C. albicans</i> o <i>C. no-albicans</i> . ..	98
Tabla 29: Cinética de los niveles de CAGTA en los pacientes con CIA. ....	100
Tabla 30: Cinética de los niveles de CAGTA en los casos de candidemia.....	101
Tabla 31: Cinética de los niveles de BDG en los pacientes con CIA.....	102
Tabla 32: Cinética de los niveles de BDG en los casos de candidemia. ....	103

# 1. INTRODUCCIÓN



### 1.1. Importancia actual de la candidiasis invasiva

La infección fúngica invasiva (IFI) es una complicación grave que puede aparecer en el paciente ingresado y su incidencia en los últimos años está aumentando (1). Dentro de este tipo de infecciones las candidiasis invasivas (CI) son las más frecuentes, teniendo una incidencia entre 0,5 y 1,4 casos por cada 10.000 pacientes (2) y representando entre el 8 y 10% de todas las infecciones nosocomiales del hospital (3,4). Esta incidencia aumenta en unidades de cuidados intensivos (UCI), donde pueden llegar a registrarse 6,7 casos por cada 1.000 pacientes (5), representando el 15% de todas las infecciones de la unidad (3). En el estudio EPIC II, publicado en 2007 y en el que se analizaba la prevalencia de las infecciones registradas en 1.265 UCIs de 75 países, se observó que en el 19% de los casos el agente causal era un hongo, siendo en el 17% especies del género *Candida*, seguidas del género *Aspergillus* (6).

La CI es una IFI con una amplia variedad de formas clínicas: candidemia, candidiasis diseminada y afectación visceral profunda (7). Entre los múltiples factores de riesgo se encuentran: neutropenia, cirugía, ser portador de catéter, tratamiento antibiótico, estancia en unidades de cuidados intensivos y estar colonizado por *Candida* spp (3,4,8–10).

La CI está asociada a una alta mortalidad pudiendo llegar a tener una tasa del 39,2%, superando a cualquier otro agente etiológico aislado (11). Este valor aumenta en UCI llegando a ser del 61,8% en algunos estudios (5). Otros factores que determinan la importancia de las CI es el aumento del tiempo de estancia en UCI (12), con su correspondiente aumento de los costes (13). En el estudio de 2004 de Olaechea et al. (12) se evidenció que los pacientes colonizados por *Candida* spp. en comparación con los no colonizados o infectados, estuvieron ingresados una media de 6.2 días más en UCI y 8.2 días más en el hospital, suponiendo un incremento en el coste de 6.000 y 10.000 euros en los pacientes colonizados e infectados respectivamente. Bloos et al. (13) en su estudio de 2013 calcularon que el coste económico en pacientes con candidemia fue de un 19.4% superior al de los pacientes con sepsis debidas a otro agente etiológico.

## 1.2. Candidiasis Invasiva

### 1.2.1. Género *Candida*

*Candida* es una levadura de pequeño tamaño (4-6  $\mu\text{m}$ ), ovalada y que puede dividirse por gemación o fisión. Macroscópicamente sus colonias en un cultivo convencional pueden ser de diferentes formas, texturas y colores dependiendo de la especie, aunque normalmente suelen ser blanquecinas, cremosas y lisas (14). Microscópicamente, todas las especies producen blastoconidios redondeados o alargados y la mayoría produce pseudohifas largas, redondeadas o curvas. Aunque también se ha observado en algunas especies la producción de verdaderas hifas y clamidosporas (3).

El género *Candida* pertenece a la división *Ascomycota*, al orden *Sacharomycetales* (15) comprendiendo a más de 200 especies, aunque sólo 17 han sido notificadas como causantes de infección en humanos, siendo el 90% de las infecciones, producidas por sólo 5 especies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. Otras especies menos prevalentes son: *Candida kefyr*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida stellatoidea*, *Candida famata* y *Candida dubliniensis* (14).

### 1.2.2. Patogénesis

*Candida* spp. se encuentra como flora comensal en la cavidad orofaríngea, en el tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio, así como en la piel o en la vagina. Esta colonización no implica necesariamente la producción de infección, pero en determinadas circunstancias y sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, pueden invadir las mucosas produciendo patología (16).

#### 1.2.2.1. Factores de Virulencia

Aunque las especies de *Candida* son consideradas patógenos oportunistas, existen determinados factores de virulencia que dotan capacidad patógena a este género. Las características biológicas que permiten a *Candida* producir patología han sido definidas fenotípicamente. Además, gracias a la secuenciación completa del genoma de *Candida albicans*, se ha conseguido determinar en modelos de experimentación animal los genes de virulencia, demostrándose que están regulados por condiciones del medio tales como el pH, temperatura, presión osmótica y concentraciones de hierro y calcio (14,17).

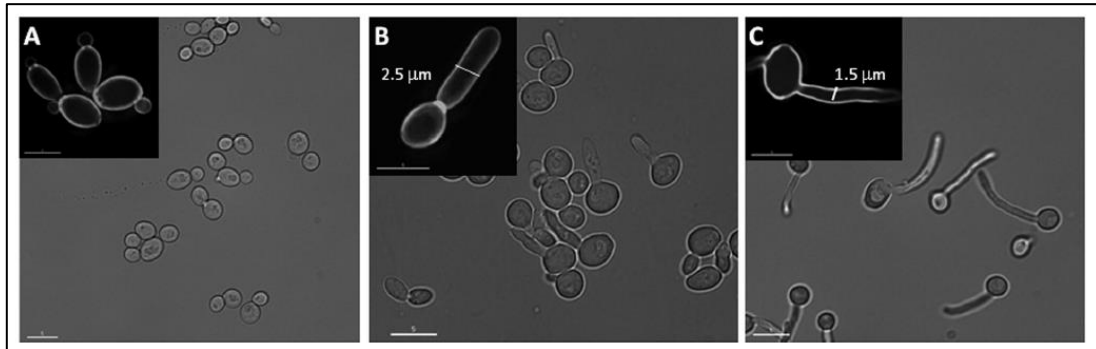


**a) Adaptación al medio.** La adaptación a los cambios de las condiciones anteriormente descritas permite a las especies de *Candida* sobrevivir dentro del hospedador (14,17). Prueba de esta adaptación es su capacidad de vivir en distintas localizaciones del hospedador con un amplio rango de pH: desde el medio ácido del estómago hasta el alcalino de la vagina. Para que esta adaptación sea posible existen determinados componentes, tales como las proteínas Phr1 y Phr2 de la pared celular. Las Phr1 se expresan en medio alcalino y las Phr2 en medio ácido, participando en procesos patológicos sistémicos y vaginales, respectivamente (17,18). Por otra parte, la levadura tiene una gran adaptabilidad metabólica permitiéndole una dinámica asimilación de nutrientes en los distintos ambientes dentro del hospedador. Esta flexibilidad metabólica es importante para su potencial patógeno, ya que la capacidad de asimilar tanto glucosa principalmente como lípidos, aminoácidos y proteínas, le permite sobrevivir en cualquier lugar anatómico del organismo (17). Además, esta utilización de rutas metabólicas distintas a la del carbono forma parte de sus mecanismos de resistencia al estrés ocasionado por el medio (19). Otros de estos mecanismos son la producción de diversas enzimas y proteínas, tales como las de choque térmico (HSP, del inglés *Heat Shock Proteins*), que les hacen tener resistencia tanto a los cambios de temperatura y de presión osmótica, como al estrés oxidativo y nitrosativo (20).

**b) Polimorfismo.** Una vez dentro del organismo, se ha observado que las especies de *Candida* se encuentran en sus tres formas morfológicas, pudiendo pasar de manera reversible de la forma levaduriforme a la de pseudohifa o hifa (17,21) (Figura 1). Otras formas posibles de las especies de *Candida* son células opacas, formadas durante la morfogénesis in vitro, y la de clamidospora, aunque esta última no se ha observado en el proceso de infección (22). El proceso de morfogénesis está muy relacionado con las condiciones del medio. Por ejemplo, a pH ácido y altas concentraciones de células predomina la forma levaduriforme y en pH más altos y en densidades más bajas predomina la forma de hifa (17). Por otra parte, se acepta que la diseminación de la *Candida* ocurre predominantemente en su forma levaduriforme (23), siendo la forma de hifa la responsable de la invasión. Aunque Bendel *et al.* (24), demostraron tras inoculación de distintas cepas mutadas en ratones, que esta capacidad invasiva también puede darse en la fase levaduriforme, si bien los ratones infectados con cepas con capacidad de morfogénesis a hifa tuvieron mayor mortalidad. En cualquier caso, se sabe que esta capacidad de morfogénesis es un factor de virulencia que juega un papel crucial en el proceso de infección. Saville *et al.* (25) en sus estudios con modelos de experimentación animal, observaron que los ratones infectados por *Candida* spp. que eran

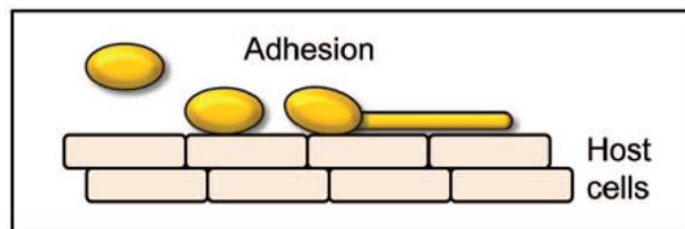
tratados con doxiciclina, precursor de la producción de hifas al inhibir el gen de regulación negativa *NRG1*, morían con mayor precocidad que los no tratados. Además se ha planteado que la inhibición de la morfogénesis de levadura a hifa, podría ser una nueva diana farmacológica para nuevos antifúngicos (26).

**Figura 1: Formas morfológicas de *Candida* spp. en tinción de blanco de calcoflúor: (A) Levadura, (B) pseudohifa e (C) hifa. Adaptado de referencia (27).**



**c) Adhesión.** Las especies de *Candida* han desarrollado una gran capacidad de adherencia a distintas superficies biológicas y sintéticas (Figura 2). Esta capacidad es el primer paso de la infección invasiva ya que le permite colonizar diferentes epitelios de distintas localizaciones anatómicas para, posteriormente, atravesarlos e invadir órganos internos. Esta función está llevada a cabo por una serie de proteínas denominadas adhesinas, las cuales están codificadas principalmente por tres grandes familias de genes: ALS (agglutinin-like sequence), IFF/HYR (IPF family F/hyphally upregulated protein) y HWP (hyphal wall protein) (17,28).

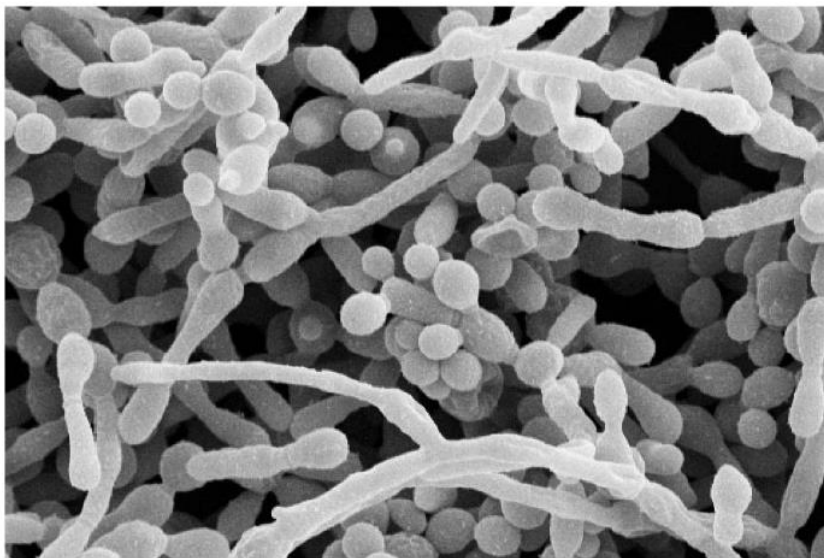
**Figura 2: Factor de virulencia: adhesión. Adaptado de referencia (17).**



**d) Formación de biopelículas (*biofilms*).** La capacidad de adherencia que tienen las especies de *Candida* hace que puedan formar biopelículas en cualquier superficie, suponiendo un factor de patogenicidad de gran trascendencia clínica cuando esto ocurre en dispositivos médicos. La formación del *biofilm* es un proceso que ocurre en tres fases: una fase inicial en

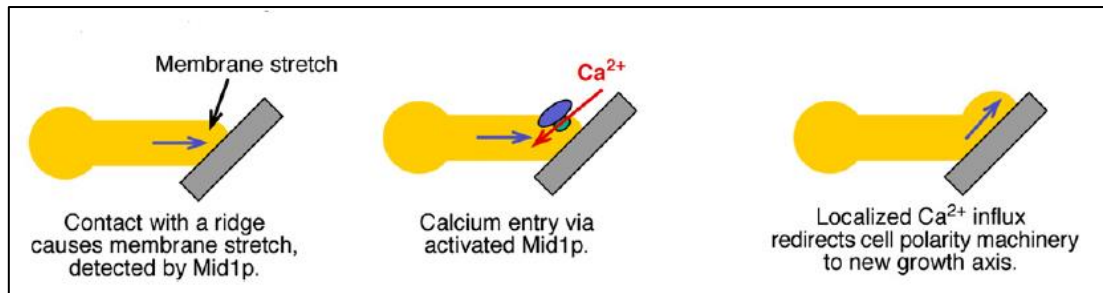
la que se produce la adhesión de la levadura al dispositivo, una fase intermedia en la que se forma una matriz estructurada por formas dimórficas de levaduras e hifas, y finalmente, una fase de maduración en la que se produce un aumento de esta matriz mediante distintos componentes. Finalmente se forma una biopelícula constituida por hifas, pseudohifas e hifas dentro de una matriz de carbohidratos y proteínas (29) (Figura 3). A todo esto hay que añadir que esta capacidad le confiere a las levaduras que se encuentran dentro de la matriz, una gran resistencia frente a los antifúngicos y a las defensas del sistema inmune del hospedador (30).

**Figura 3. Imagen de una matriz de *biofilm* de *C. albicans* formada por levaduras, pseudohifas e hifas. Adaptado de referencia (30).**



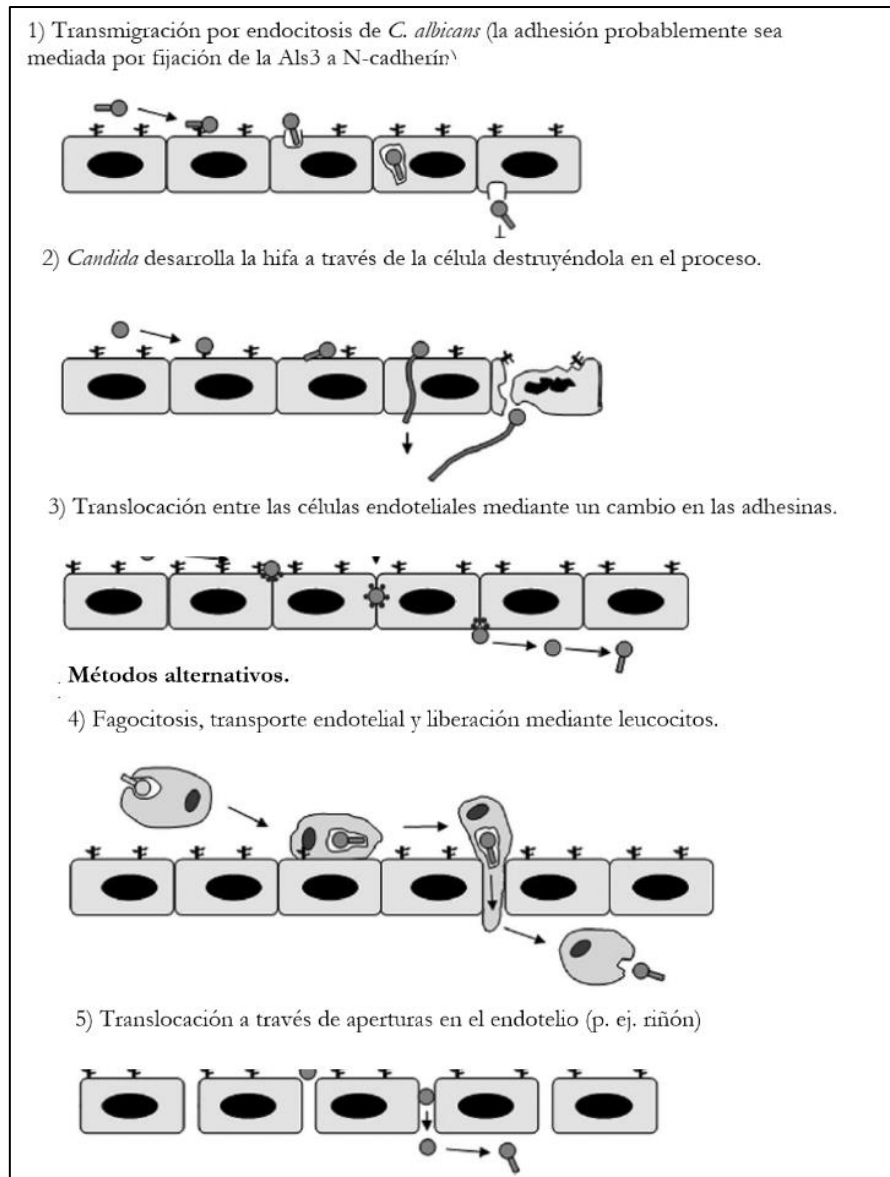
**e) Sensores de contacto y tigmotropismo.** Las especies de *Candida* spp. tienen determinados sensores de contacto que le permiten captar señales del medio para interpretar qué tipo de superficie es en la que se encuentran. Así en superficies mucosas o semisólidas las levaduras activan la morfogénesis a hifa, mientras que en superficies sólidas se inicia la formación de *biofilms* (31). Por otra parte, en superficies con una tipología particular, el crecimiento de la hifa es direccionado gracias a la capacidad de tigmotropismo (Figura 4) que presentan las especies de *Candida*. Brand *et al.* (32) demostraron que este tigmotropismo está regulado por unos canales de calcio (Cch1, Mid1 y Fig1) existentes en la membrana que determinan su concentración en el medio.

Figura 4. Tigmotropismo mediado por canales de calcio. Adaptado de referencia (32).



**f) Invasión.** Después de la adhesión, el siguiente paso en el proceso de infección es la invasión de los tejidos a través de las barreras endoteliales, para este fin son diversos los mecanismos existentes (Figura 5). El primero de estos mecanismos es un proceso de endocitosis a través de las células que forman la capa endotelial. En este proceso participan distintas proteínas de la superficie celular denominadas invasinas, que interaccionan con ligandos del hospedador: E-cadherina en las células epiteliales y N-cadherina en las endoteliales (17). En el proceso de endocitosis, las dos principales invasinas que participan son la Als3 y Ssa1 (33,34). Si bien, tanto la levadura como la hifa pueden inducir endocitosis, hay estudios que demuestran que las hifas activan este proceso de forma más eficiente. Park *et al.* (35) comprobaron que las cepas mutadas de *C. albicans* que no formaban hifas tenían menos capacidad de producir endocitosis que las cepas salvajes. El segundo mecanismo de invasión sería un proceso de penetración activa, en el que la formación de hifas jugaría el papel principal al destruir las células de la barrera epitelial. Este daño celular se consigue tanto por el propio crecimiento de las hifas como por la producción de enzimas líticas, como las proteinasas aspárticas secretadas (SAPs, *secreted aspartyl proteinases*) (36), estas proteasas es una de las tres familias expresadas por *C. albicans*. Las otras dos son las fosfolipasas y las lipasas, aunque no se cree que participen en este proceso de penetración activa (17). Otro de los mecanismos de invasión propuestos sería el paso de las células de *Candida* spp. a través de dos células adyacentes de la barrera epitelial (37). En todos estos mecanismos descritos hasta ahora, se requiere un primer paso de adhesión de las células al epitelio. En cambio, se han propuesto dos métodos alternativos en los que no existen este proceso de adhesión. El primero sería el paso a través de leucocitos en los que estuvieran fagocitados la levadura y, el segundo, simplemente a través de los huecos existentes entre células contiguas de la barrera epitelial, tal y como podría pasar en el riñón (37).

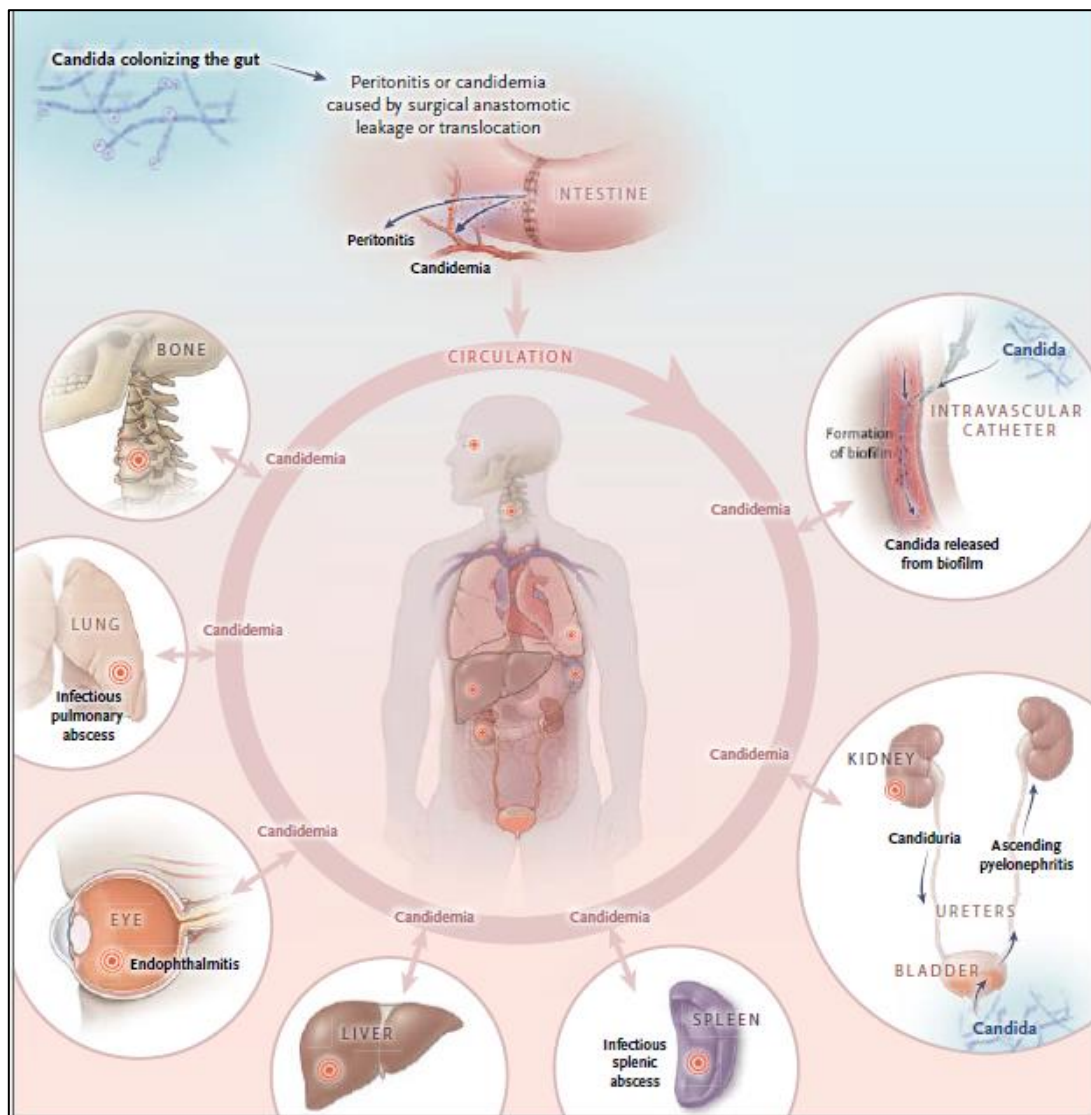
Figura 5: Mecanismos de invasión de *Candida* spp. Adaptado de referencia (37).



### 1.2.3. Formas clínicas de la candidiasis invasiva (CI)

Cuando se reúnen los factores necesarios, sobre todo a nivel del huésped, y debido a que pueden encontrarse en cualquier lugar anatómico, las especies de *Candida* pueden llegar a producir infección en cualquier localización, desde en zonas más superficiales como ocurre en la vulvovaginitis, estomatitis o candidiasis mucocutánea hasta zonas más profundas, denominándose en este caso, candidiasis invasiva (Figura 6).

Figura 6: Invasión candidiásica. Adaptado de referencia (38).



\* La invasión de *Candida* spp. ocurre desde la cavidad intraabdominal o la sangre, lugares a los que puede acceder tanto por translocación desde el intestino como a través de catéteres vasculares contaminados.



Las principales formas clínicas de la candidiasis invasiva son la candidemia (C) y la candidiasis intraabdominal (CIA) (14), aunque también se han descrito casos de meningitis (39), coriorretinitis (40), endocarditis (41,42), microabscesos miocárdicos (43), osteoartiritis (44) y candidiasis hepatoesplénica (45,46).

**1. Candidemia (C).** Se define como el aislamiento en sangre de cualquier especie de *Candida*. Su sintomatología es muy diversa; desde fiebre sin afectación de ningún órgano, hasta una sepsis fulminante. Además, no existe ningún signo patognomónico de la candidemia, por lo que su sospecha clínica no difiere de una bacteriemia. Por otra parte esta forma clínica puede ser la manifestación de otra infección candidiásica profunda, aunque sólo el 50% de los pacientes con candidiasis invasiva profunda tienen el hemocultivo positivo (14). En el sentido contrario, la candidemia puede ser el paso previo a la diseminación a otros órganos más internos, siendo este riesgo mayor cuando el paciente presenta neutropenia. Diversos estudios multicéntricos (14) han mostrado que la mitad de los pacientes con candidemia aclaran la infección sin necesidad de tratamiento a las 72 horas. Pero cuando este aclaramiento no se produce, todo hace indicar que el paciente presenta algún factor predisponente tal como, una candidiasis invasiva profunda, catéter infectado, absceso, neutropenia severa o incluso resistencia antifúngica, sobre todo cuando la especie responsable de las candidemias repetidas sea no-*albicans*. La mortalidad de la candidemia es en torno al 40-60% (5,11), siendo las especies de *C. krusei* y *C. glabrata* las de mayor mortalidad y *C. parapsilosis* la de menor (45).

**2. Candidiasis intraabdominal (CIA).** Este tipo de infecciones, principalmente representadas por peritonitis y abscesos intraabdominales por *Candida* spp., son la segunda CI más frecuente que aparece en pacientes críticos (2) y, al igual que ocurre en la candidemia, tienen una alta morbilidad y mortalidad. Su mortalidad es del 25-60% (47-50) y se debe en gran medida al retraso en su diagnóstico a causa de la ausencia de signos característicos. Además, el cultivo de muestras gastrointestinales no estériles suele ser positivo para especies de *Candida*, por lo que es difícil diferenciar de manera específica una colonización de una infección (51). *Candida* spp. se aísla en un 41% de los casos en zonas gastrointestinales altas, en el 35% en el intestino delgado, en el 12% en la zona colon-rectal y en el 5% en zonas apendiculares (49,52,53). La principal especie aislada es *C. albicans* seguida de *C. glabrata* (51). Montravers *et al.* (54) en un estudio realizado en pacientes críticos, observaron un mayor aislamiento de especies no *albicans* en este tipo de pacientes en comparación con los resultados de otros estudios europeos (42 vs. 17-34%). Los autores acusan este aumento al uso de azoles

como profilaxis, por lo que consideran usar equinocandinas para este fin como mejor opción. Bassetti *et al.* (50) en 2015 realizaron el primer estudio multicéntrico en el que solo se incluyeron casos de CIA; participaron 13 centros hospitalarios y se incluyeron 418 pacientes con CIA, siendo peritonitis y abscesos las más frecuentes. En el estudio se observó que el 70% de los casos eran pacientes quirúrgicos, siendo la intervención repetida y la perforación gastrointestinal los mayores factores de riesgo en estos pacientes. Por otra parte, se observó una mortalidad mayor en pacientes de UCI (49,5% vs. 22,8%), siendo valores altos de APACHE II y shock séptico los principales predictores de mortalidad.

#### 1.2.4. Epidemiología

La incidencia de candidiasis invasiva está aumentando en los últimos años, siendo la candidemia la principal manifestación invasiva. En Estados Unidos las candidemias se han convertido en la cuarta infección hematógena (11). En Europa también ha habido un aumento de esta incidencia, aunque algo menor que en Estados Unidos (4). En España, por su parte, la candidemia es la quinta causa de infección hematógena (55).

En Estados Unidos, *C. albicans* es el principal agente causante de candidemia, seguida de *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. El 3-5% restante se encuentra representado por un grupo de 15-18 especies diferentes entre las que destacan *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* y *C. rugosa* (4). Históricamente y de manera global las candidemias por *C. albicans* superaban a las producidas por especies de *Candida* no *albicans* pero, actualmente, esta tendencia está cambiando (56).

La epidemiología en España ha sido analizada recientemente mediante dos estudios multicéntricos: el estudio FUNGEMYCA (9) y el estudio CANDIPOP (56). El primero de ellos fue realizado en 2009 y se incluyeron 1.377 aislamientos de hemocultivos pertenecientes a 43 centros hospitalarios, mientras que el segundo fue realizado entre 2010 y 2011, incluyendo 773 candidemias de 29 hospitales. En ambos estudios el perfil epidemiológico obtenido de las especies de *Candida* fue similar, siendo *C. albicans* la especie más frecuentemente aislada, 44.7% y 45.4% respectivamente, seguida de *C. parapsilosis* con 29.1% y 24.9%, *C. glabrata* con 11.5% y 13.4%, *C. tropicalis* con 8.2% y 7.7% y *C. krusei* con 2% en ambos estudios.

Por otra parte, en un estudio realizado en 16 hospitales andaluces durante un año, entre octubre de 2005 y 2006, Rodríguez-Hernández *et al.* (57) observaron que de las 216



candidemias registradas, la primera especie aislada nuevamente fue *C. albicans* con un 52%. El siguiente escalón lo ocuparon *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* con porcentajes muy similares entre sí: 15.6%, 13.3% y 12.4% respectivamente.

### 1.2.5. Factores de Riesgo

Existen diversos factores riesgo tanto asociados al paciente como iatrogénicos para el desarrollo de candidiasis invasiva (Tabla 1).

Shorr *et al.* (58), en estudio publicado en 2009 y en el que se incluyeron a 88704 pacientes procedente de 176 hospitales, tras el análisis de 16 factores asociados a bacteriemia y candidemia, identificaron que 6 de ellos estaban asociados al desarrollo de candidemia: caquexia, hospitalización en los 30 días previos, edad <65 años, temperatura <36.5° o alteración del estado mental, ingreso de paciente institucionalizado y ventilación mecánica. La presencia de los 6 factores de riesgo correspondió a una tasa de candidemia del 27.3%. Por su parte, Guillamet *et al.* (59), en un estudio de 2015 en el que se analizaron factores de riesgos más específicos de la candidemia, identificaron a la administración de nutrición parenteral (NP), la exposición previa a antibióticos, la ventilación mecánica, la presencia de un catéter venoso central (CVC) y la procedencia del paciente de un centro hospitalario como predictores independientes de candidemia.

Dentro del paciente crítico, Blumberg *et al.* (60) en un estudio de cohortes prospectivo en el que incluyeron a 4276 pacientes de 6 UCIs distintas, observaron tras el análisis multivariante, que los factores de riesgo con mayor riesgo relativo fueron: cirugía abdominal (7.3 RR), fallo renal agudo (4.2 RR), nutrición parenteral (3.6 RR) y uso de catéter de triple lumen (5.4 RR). Dentro de los pacientes con cirugía abdominal, presentan mayor riesgo aquéllos con perforación gastroduodenal, dehiscencia de sutura previa y pancreatitis aguda necrotizante. La apendicitis perforada no presentan riesgo aumentado (47,48,59,61).

Tabla 1: Factores de riesgo asociados al desarrollo de CI (2,14,37,59).

Estancia prolongada en UCI	Pancreatitis aguda necrotizante
Inmunodeficiencia humoral y/o celular	Tumor en órgano sólido
Diabetes	Antibioterapia de amplio espectro
Neutropenia	Neonatos, sobre todo con bajo peso al nacer
Colonización candidiásica multifocal	Trasplante de órgano sólido
Cirugía abdominal	Terapia de reemplazo renal
Catéteres intravasculares	Nutrición parenteral

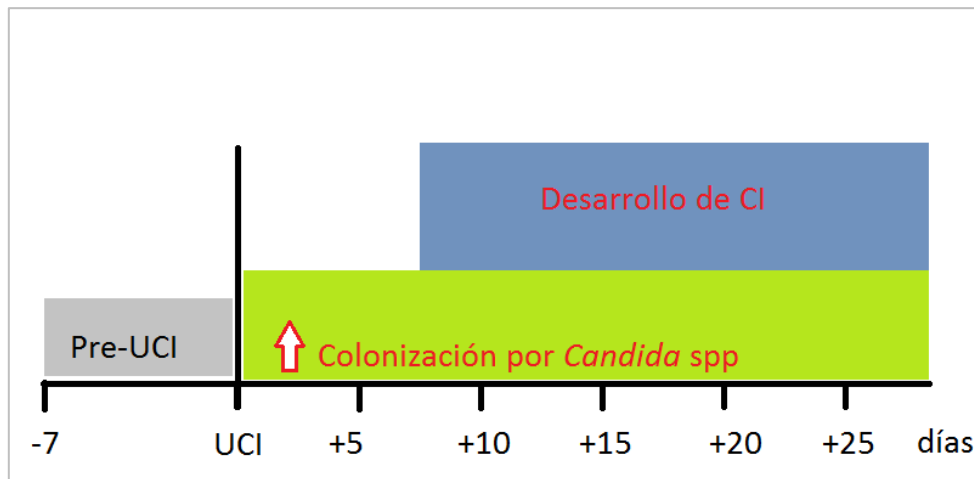
#### 1.2.6. Colonización candidiásica en pacientes críticos

Si bien existen numerosos estudios que corroboran los factores de riesgo anteriormente descritos, no queda muy clara la importancia individual de cada uno de ellos, ya que el paciente que desarrolla CI normalmente reúne varios de ellos aunque sí se acepta que una exposición prolongada a cada uno de ellos aumenta el riesgo potencial de desarrollar CI (62). Un escenario clínico en el que podemos observar esto es en los pacientes críticos colonizados (Figura 7). En principio sólo el 5-30% de los pacientes colonizados desarrollan CI, pero la mayoría de estos lo harán en UCI (63) y con mayor probabilidad a partir de la primera semana de estancia, ya que se observado que en este período el porcentaje de pacientes críticos con colonización candidiásica incrementa hasta un 56-77% (62).

El paciente crítico puede estar colonizado en distintos lugares anatómicos, aunque se ha observado que el riesgo relativo (RR) de desarrollar CI es mayor cuando ocurre a nivel rectal y urinario (62). Esto remarca la importancia de realizar cultivos de *screening* en estas localizaciones para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar CI. En base a esto, los pacientes deben estratificarse según el número de lugares anatómicos con cultivos positivos y su prolongación en el tiempo, considerando como colonización de alto grado (CCAG) cuando la colonización ocurre en al menos tres localizaciones anatómicas y/o en

dos o más cultivos consecutivos (10). Colonización de bajo grado (CCBG) se considera cuando el paciente tiene cultivos de *screening* positivos pero en menos de 3 localizaciones y no de forma consecutiva (10). Diversos estudios han evaluado el riesgo de desarrollar CI en base a esta clasificación de los pacientes colonizados, obteniendo que únicamente la CCAG se comporta como factor de riesgo independiente en el desarrollo de CI (10,64).

**Figura 7: Escenario clínico de la CI en UCI. Adaptado de referencia (62).**



### 1.2.7. Mortalidad

La candidiasis invasiva está asociada a una elevada mortalidad, especialmente en pacientes críticos (65). La tasa de mortalidad bruta es del 40-75%, siendo su mortalidad atribuible del 25-43% (66). Las causas de esta elevada mortalidad depende en gran medida de la propia infección (67), aunque también influyen diversos factores tales como, las patologías subyacentes del paciente y la rapidez en el diagnóstico que permitan una instauración precoz del tratamiento (68).

Dentro de las especies productoras de CI, a lo largo de los últimos años, se ha observado un incremento de aislamiento de especies no-*albicans*, las cuales se han asociado a un peor pronóstico de la infección (69–71). Dimopoulos *et al.* (72), en un estudio realizado durante 5 años en 1037 UCIs, objetivaron como factor independiente de mortalidad, las candidemias producidas por especies no-*albicans* (OR: 6.7). Por otra parte, diversos estudios han observado que las producidas por *C. parapsilosis*, se atribuyen a una menor mortalidad (9,56,72).

Además de la especie causal se han descrito otros factores predictores de mal pronóstico en la candidemia, tales como la puntuación en el APACHE II, edad avanzada, estancia prolongada en UCI, fallo renal, tratamiento inmunosupresor, trombocitopenia, neoplasias hematológicas y la necesidad de ventilación mecánica o de soporte inotrópico (56,71,73). Por otra parte, la retirada del catéter venoso central, así como la instauración de tratamiento antifúngico de manera precoz se asocian a un descenso en la mortalidad (71,73). En nuestro país, Garnacho-Montero *et al.* (74), en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 188 pacientes con candidemia portadores de CVC, observaron que tanto la retirada del CVC como el inicio de TAF adecuado dentro de las primeras 48 horas del hemocultivo positivo, reducían la tasa de mortalidad. Por el contrario, en las candidemias secundarias no relacionadas con catéter, estas medidas no influían en la mortalidad.

En un estudio realizado en 24 hospitales de Francia, en el que se incluyeron 2507 pacientes con candidemia entre 2002-2010, Lortholary *et al.* (75) observaron que la ausencia de un TAF precoz influyó en la mortalidad precoz y global de los pacientes con candidemia, objetivando que la elección del antifúngico no influyó en la mortalidad. Además, comprobaron que la exposición previa a caspofungina fue factor independiente de infección por *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. glabrata* e infecciones mixtas, asociándose incluso, a un impacto negativo en el pronóstico. En este estudio, también se objetivó que la exposición previa a fluconazol constituyó un factor independiente de infección por *C. krusei*, *C. tropicalis* o *C. glabrata*, así como que la mortalidad en los casos por *C. parapsilosis* fue menor.

#### 1.2.8. Modelos predictivos

La alta mortalidad de la candidiasis invasiva debido, en gran medida a la falta de un método diagnóstico precoz y fiable, ha obligado a buscar métodos alternativos que examinen el riesgo del paciente de desarrollar una CI y poder así instaurar un tratamiento antifúngico lo antes posible.

El primer modelo se basó en el grado de colonización y fue propuesto por Pittet *et al.* (10) en un estudio publicado en 1994. En este trabajo, los autores definieron tanto el Índice de Colonización (IC) como Índice de Colonización Corregido (ICC), los cuales expresan la intensidad de la colonización, observaron que todos los pacientes con un  $IC \geq 0.5$  y  $ICC \geq 0.4$ , desarrollaron una candidiasis invasiva, por lo que definieron estos valores como los puntos de cortes. Posteriormente, observaron que únicamente el ICC, se comporta como predictor independiente de CI.

En 2006, León *et al.* (76) definieron un *score* predictor de candidemia en pacientes críticos no neutropénicos. El *Candida Score* (CS) se basa en el valor predictivo de 4 factores de riesgo independientes identificados en el proyecto EPCAN, estudio multicéntrico, observacional y prospectivo realizado en 73 UCIs del territorio español. Este *score* se basa en un sistema de puntuación para cada factor de riesgo es: nutrición parenteral [1], cirugía previa [1], colonización multifocal por *Candida* [1] y sepsis grave [2]. Una puntuación CS > 2.5 identifica pacientes con riesgo incrementado de CI, con una sensibilidad del 81%, una especificidad del 74% y una AUROC (Area Under Receiver Operating Characteristic) de 0.774.

En 2007, Ostrosky-Zeichner *et al.* (77), propusieron modelo predictivo Invasive Candidiasis Score (ICS) para pacientes críticos, basado en un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en 12 UCIs de Brasil y Estados Unidos. Tras el análisis de una población de 2890 pacientes y una incidencia de CI del 3%, demostraron un mayor riesgo de infección en los pacientes que recibieron antibioterapia de amplio espectro o eran portadores de CVC y con al menos dos factores de riesgo menores: nutrición parenteral total, cualquier tipo de diálisis, cirugía mayor, pancreatitis, corticoides u otros tratamientos inmunodepresores. Dada la complejidad del modelo predictivo para su aplicabilidad, los autores introdujeron modificaciones para optimizar el modelo. Este modelo mejorado requería el uso de ventilación mecánica al menos 48 horas junto con la presencia de CVC, el uso de antibioterapia de amplio espectro los días 1-3 y un factor de riesgo adicional. Estas nuevas modificaciones mejoraron ligeramente los datos de S y E. (78).

En 2013, Hall *et al.* (79) analizaron la validez y capacidad de discriminación del Índice de Colonización, Invasive Candidiasis Score y el *Candida Score* en pacientes con pancreatitis aguda grave. Los 3 modelos mostraron un VPN>0.7 y VPP<0.5, aunque el que presentó la mejor capacidad de discriminación fue el IC con un de AUROC=0.79. Además, este índice se comportó como el más útil para identificar pacientes que no se beneficiarían del TAF (IC<0.5).

### 1.2.9. Diagnóstico de la candidiasis invasiva

El diagnóstico convencional de la candidiasis invasiva incluye la demostración de la invasión tisular y el cultivo en localizaciones corporales estériles, aunque estas técnicas suelen tener una especificidad y sensibilidad limitada.

Según los criterios de la EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) (80), la candidiasis invasiva probada se define como:

- La presencia histo/citoplasmática de levaduras y/o pseudohifas procedentes de punción-aspirado con aguja fina o biopsias de zona estéril (excluyendo mucosas).
- Cultivo positivo procedente de una muestra obtenida por procedimiento estéril de una localización habitualmente estéril donde existan datos clínicos o radiológicos compatibles (excepto orina, senos y mucosas).
- Hemocultivo positivo para *Candida* spp. en pacientes con signos y síntomas clínicos relacionados con el tiempo y compatibles con el hongo.

#### 1.2.9.1. Diagnóstico por cultivo

Entre los métodos clásicos de diagnóstico de CI, se encuentran la microscopía directa, histopatología y el cultivo de muestras profundas y líquidos estériles. Estas técnicas tienen una limitada sensibilidad y especificidad además de que, en muchas ocasiones, las condiciones del paciente imposibilitan la obtención de las muestras. A pesar de su baja sensibilidad, el hemocultivo se considera como el método de elección para el diagnóstico de CI, ya que permite el aislamiento de *Candida* spp. con posibilidad de obtener su identificación y sensibilidad.

En el diagnóstico de CI, la técnica de hemocultivo necesita volúmenes de sangre superiores al convencional y presenta una sensibilidad entre el 50 y 75% en las mejores condiciones (81). El tiempo de incubación también es mayor y, además, requiere que la infección se encuentre en un estado avanzado, por lo que no se puede considerar como técnica de diagnóstico precoz de la infección. Además, el hemocultivo será negativo en casos de candidemia intermitente, candidiasis hepatoesplénicas o profundas resultantes de una inoculación directa (82). Por otra parte, también existen diferencias de tiempo de positividad entre las distintas especies, tal y como ocurre con *C. glabrata*, cuyo tiempo de detección es

mayor (83). El uso de medios selectivos para hongos pueden aumentar la sensibilidad en la detección de crecimiento aunque no queda muy claro la mejora en cuanto al tiempo (84).

Todo esto ocasiona que ante la sospecha clínica de CI se instauren tratamientos antifúngicos empíricos que, en muchas ocasiones, son innecesarios o incluso producen la propia negativización del hemocultivo, impidiendo realizar la identificación de la especie y el perfil de sensibilidad. Por todo esto, un hemocultivo negativo para *Candida* spp. no puede excluir un diagnóstico de candidiasis invasiva, siendo necesarios otros métodos no basados en el cultivo.

### **1.2.9.2. Métodos no basados en el Cultivo.**

Entre las técnicas diagnósticas de CI alternativas al cultivo se encuentra la detección de biomarcadores como anticuerpos antimicelio de *C. albicans* (CAGTA) y (1-3)- $\beta$ -D-glucano (BDG).

#### **1.2.9.2.1. Detección de anticuerpos antimicelio de *C. albicans* (CAGTA).**

La detección de anticuerpo antimicelio, conocido como CAGTA por sus siglas en inglés (*Candida albicans* germ tube antibody), es una técnica desarrollada en el Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la Universidad del País Vasco, que se ha comercializado recientemente en forma de inmunofluorescencia indirecta, Invasive Candidiasis IFA IgG (Vircell SL, Granada, Spain).

Esta técnica detecta anticuerpos contra el antígeno HWP-1 expresados en la fase invasiva de la infección por *Candida albicans* (17,23), aunque la técnica también es positiva para otras especies de *Candida*. Cuando se utiliza un título de anticuerpos antimicelio  $> 1:160$ , presenta buenos resultados de sensibilidad (84,4%) y especificidad (94,7%) para el diagnóstico de CI (85). Además de su utilidad para el diagnóstico, también permite el seguimiento evolutivo de la infección ya que, en los pacientes críticos que responden al tratamiento antifúngico, se detectan títulos decrecientes de anticuerpos que finalmente llegan a desaparecer. En un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 53 pacientes críticos en el que se obtuvo una tasa de positividad mayor de la esperada, se observó una mortalidad significativamente menor en los pacientes con títulos mayores. Los autores atribuyen esta menor mortalidad a la terapia empírica empleada en pacientes con mayores títulos, así como una posible causa inmunológica en la mayor mortalidad de los pacientes con títulos de

CAGTA negativos (86). Otras conclusiones de este mismo grupo de investigadores es que en pacientes quirúrgicos graves el uso de esta técnica puede ser útil para el diagnóstico de CI (87). Por otra parte, Martín-Mazuelos *et al.* (88) en un estudio con 107 pacientes críticos que fueron agrupados según el grado de colonización e infección, observaron una frecuencia mayor de resultados positivos de CAGTA en pacientes con alto grado de colonización que en el resto de grupos siendo, por tanto, este biomarcador (BM) no útil para diferenciar entre colonización e infección.

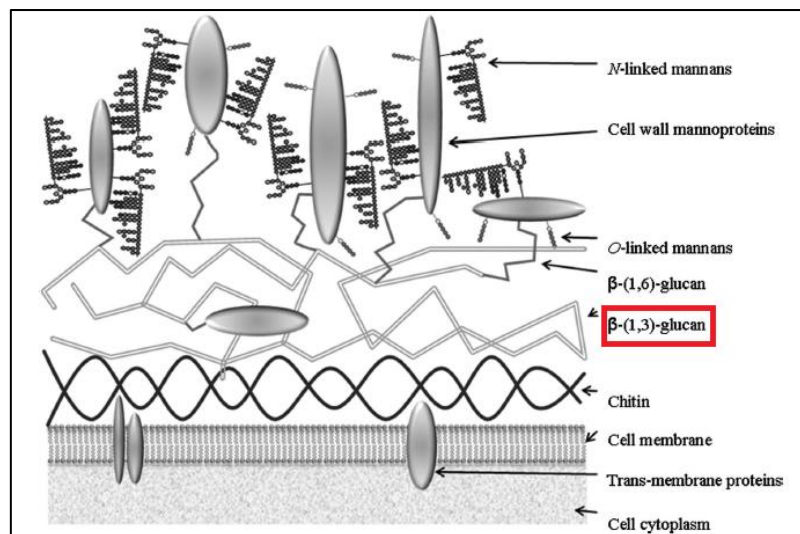
En cuanto a los factores de confusión de la técnica hay pocos estudios publicados al respecto. En un estudio de Martínez-Jiménez *et al.* (89) con 31 candidemias y 50 bacteriemias incluidas, se observó falsa positividad de la técnica en bacteriemias por *S. epidermidis*, así como falsa negatividad en candidemias asociadas a catéter, corroborando la utilidad de la técnica para diferenciar candidemias asociadas a catéter de las de órganos profundos (90). En cuanto a la relación por especies se observa una menor positividad en CI producidas por especies distintas a *C. albicans* (89).

#### **1.2.9.2.2. Detección de (1-3)-β-D-glucano (BDG).**

El BDG es un componente estructural de la pared celular de los hongos (Figura 8), salvo en los Zygomycetos y *Cryptococcus* spp. Este polisacárido se libera de la pared fúngica por lo que puede detectarse en los líquidos biológicos (principalmente suero) de pacientes con distintas micosis invasivas, incluyendo candidiasis. De hecho, tanto la EORTC/MSG como la ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) recomienda la detección de este BM como técnica diagnóstica en la candidiasis invasiva (81).



Figura 8: Estructura pared celular *Candida* spp. Adaptado de referencia (37)



Existe un total de cuatro marcas comerciales disponibles para la detección de BDG: Fungitell® (Associates of Cape Cod, Inc., East Falmouth, MA, USA) aprobado por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) y disponible para Estados Unidos y Europa; y Fungitec-G® (Seikagaku, Kogyo, Tokyo, Japan), Wako® (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan) y Maruha® (Maruha-Nichiro, Foods Inc., Tokyo, Japan), únicamente disponibles en Japón. Los kits se diferencian en la especie de cangrejo de donde se obtiene el sustrato usado para la reacción cromogénica: *Limulus polyphemus* (Estados Unidos) o *Tachypleus tridentatus* (Japón). Por este motivo, los puntos de corte son distintos según el test: 60–80 pg/mL para Fungitell®, 20 pg/mL para Fungitec-G® y 11 pg/ml para Wako® y Marhua®. Indistintamente de la técnica, el resultado obtenido únicamente determina la presencia o no de BDG en la muestra, por lo que se debe realizar una valoración clínica del resultado para establecer un diagnóstico. Además, debido a diversos factores, la técnica presenta falsos positivos y negativos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de interpretar sus resultados (91).

Entre los factores de confusión (Tabla 2) que pueden dar falsos positivos se encuentra la terapia con antibióticos vía intravenosa, sobre todo betalactámicos (92,93), inmunoglobulinas, albúmina y factores de coagulación. Igualmente, en un estudio recientemente publicado, se ha observado que el tratamiento con asparaginasa pegilada también puede ser un factor de confusión (94). Esta reactividad cruzada puede ser debida a una posible contaminación con elementos fúngicos o BDG procedente de las membranas

de celulosa utilizadas en su fabricación (95–99). Por esta misma razón, el uso de gasas quirúrgicas y la terapia de reemplazo renal en la que se utilicen filtros de celulosa, también pueden alterar los resultados (100–102). En una reciente revisión se ha observado que esta elevación de la concentración de BDG no ocurre cuando se utiliza membranas de polisulfona y polimetilmetacrilato (103). También se ha observado niveles altos de BDG en pacientes con bacteriemia concomitante, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* (104,105), e ingresados en UCI (106,107).

En otro estudio reciente (88) se analizó, debido a su contenido en BDG, la posible reactividad de los productos utilizados en la nutrición enteral. Únicamente 2 de los 28 pacientes con nutrición enteral, no infectados y sin colonización o con baja colonización, presentaron niveles altos de BDG en dos medidas consecutivas.

Por otra parte, Abe *et al.* (108) analizaron este BM en pacientes que aun recibiendo tratamiento antifúngico desarrollaron una candidemia. Los autores observaron que en un 44% de los casos el BDG fue negativo en los pacientes tratados, mientras que en los no tratados los falsos negativos fueron el 19%, considerando al tratamiento antifúngico como factor causante de falsa negatividad.

**Tabla 2: Factores de confusión que pueden dar falsos positivos en la técnica de detección de BDG.**

<b>Bacteriemia concomitante.</b>	<b>Ingreso en UCI.</b>
<b>Plasma, asparaginasa pegilada, factores de coagulación o albúmina.</b>	<b>Terapia de reemplazo renal.</b>
<b>Antibiótico IV.</b>	<b>Nutrición parenteral.</b>
<b>Inmunoglobulina IV.</b>	<b>Guantes quirúrgicos.</b>

A pesar de estos factores de confusión influyentes en la técnica, se ha demostrado mediante diversos metaanálisis el potencial diagnóstico de este BM. Así en el realizado por Karageorgopoulos *et al.* (109) en el que se incluyeron 2.979 pacientes, la mayoría de ellos inmunocomprometidos, los autores concluyen que a pesar de la heterogeneidad de los estudios publicados, la determinación de BDG es una técnica precisa para discriminar entre pacientes con IFI probada y probable, siendo útil en la práctica clínica siempre que se tengan

en cuenta en la interpretación de los resultados el grupo de pacientes estudiados y las limitaciones conocidas de la propia técnica. En este metaanálisis se obtuvo una sensibilidad del 76,8% y una especificidad de 85.3%, siendo la razón de verosimilitudes positiva (RVP) y negativa (RVN) de 6.4 y 0.24 respectivamente. En otro metaanálisis realizado por He *et al.* (110) los resultados fueron similares, aunque se observó que los valores son sensiblemente menores en los obtenidos con el kit Fungitell®, algo también observado en el estudio de Karageorgopoulos *et al.* Por su parte, Lamoth *et al.* (111) en un metaanálisis realizado con 6 estudios de cohortes en pacientes hematológicos, determinaron una mayor precisión diagnóstica con dos medidas positivas consecutivas acorde al punto de corte del fabricante.

Según las especies de *Candida*, Ostrosky-Zeichner *et al.* (112) observaron en un estudio de 92 candidemias, que la sensibilidad de la técnica es menor en las candidiasis por *C. parapsilosis*.

Dentro de los pacientes con mayor riesgo de CI se encuentran los ingresados en UCI y con cirugía abdominal, es por ello que la mayoría de los estudios se centran en esta población. Así, Presterl *et al.* (107) en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Austria en 9 UCIs, mostraron que en los pacientes con infección fúngica invasiva probada, y para un punto de corte de 40 pg/mL, los valores de BDG fueron significativamente más elevados en los pacientes con CI, con una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y una curva ROC de 52.2%, 75.9%, 46.2%, 80% y 0.63, respectivamente. Por su parte, Tissot *et al.* (113) estudiaron la utilidad de la técnica en 89 pacientes críticos con perforación gastrointestinal o pancreatitis aguda necrotizante. El estudio tuvo una incidencia de CI del 33% y se obtuvo una S y E para un punto de corte de > 80 pg/ml de 65% y 78%. Además, un resultado positivo de BDG precedió a la confirmación de la CI en una mediana de 5 día y se obtuvieron resultados falsos positivos en pacientes sin CI documentada, principalmente en colonizados, con un 57% de positividad. Sin embargo, en este estudio se observó con un 72% de VPP y un 80% de VPN, que esta técnica es mejor que el *Candida Score* para discernir entre colonización e infección. Esta capacidad de diferenciación entre colonización e infección, Martín-Mazuelos *et al.* (88) lo confirman utilizando dos medidas consecutivas de BDG > 80 pg/ml en un intervalo de tiempo de 24-48h. La sensibilidad y especificidad obtenida para estas dos medidas consecutivas fue del 80% y 75.7% respectivamente.

Adicionalmente también se ha observado que el BDG puede ser utilizado en pacientes críticos como factor predictivo de respuesta antifúngica. Jaijakul *et al.* (114) comprobaron

que un descenso cinético de los valores de BDG indica un éxito terapéutico con un VPP del 90%, mientras que un aumento cinético predice un fallo terapéutico con un mismo VPN, aunque en estudios recientes se obtuvieron resultados distintos (88).

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2.1. Hipótesis

La alta morbilidad y mortalidad de las CI implica la necesidad de un diagnóstico rápido para instaurar un tratamiento antifúngico dirigido eficaz con rapidez.

El método diagnóstico de referencia es el hemocultivo, ya que permite el aislamiento de la cepa causante de la infección para su posterior determinación del perfil de sensibilidad, pero debido a su baja sensibilidad y lentitud, hace estrictamente necesario buscar alternativas diagnósticas. Esta limitación diagnóstica hace que numerosos pacientes críticos no neutropénicos reciban tratamiento empírico antifúngico, aun cuando no existe un diagnóstico de certeza de candidiasis invasiva, conllevando a un aumento del coste, así como a la selección de cepas resistentes. Por otra parte, son muchos los pacientes colonizados por especies del género *Candida* que reciben antifúngicos en ausencia de hemocultivo positivo.

Entre los métodos diagnósticos alternativos se encuentran los biomarcadores anticuerpos antimicelio (CAGTA) y 1-3-Beta-D-Glucano (BDG). Estos métodos no basados en el cultivo son técnicas prometedoras en el diagnóstico precoz, pero no existen estudios definitivos sobre su impacto en el seguimiento, en la monitorización del tratamiento y en la supervivencia de los pacientes. Además, los estudios existentes son en grupos de pacientes muy heterogéneos. Por tanto es necesario realizar un estudio sistemático de CAGTA y BDG en un grupo de pacientes con elevado riesgo de padecer candidiasis invasiva, tales como los pacientes críticos no neutropénicos, incorporando además, el estudio convencional (cultivo) de forma sistemática para comparar el impacto de la técnica no convencional sobre el diagnóstico de la candidiasis invasiva.

El análisis de todos los datos de este estudio proporcionaría información detallada de estos métodos alternativos, aumentando las posibilidades diagnósticas de este tipo de infecciones, así como una optimización en el uso de antifúngicos.

## 2.2. Objetivos

### 2.2.1. Objetivo Primario

El objetivo principal del estudio es analizar la utilidad y el rendimiento de los biomarcadores, CAGTA y BDG, tanto de forma individual como combinada, en el diagnóstico de la CI en el paciente crítico no neutropénico.

### 2.2.2. Objetivos Secundarios

1. Analizar la epidemiología tanto de la colonización candidiásica como de la candidiasis invasiva en el paciente crítico no neutropénico.

2. Analizar el comportamiento de estos biomarcadores en el diagnóstico de la candidiasis intraabdominal en el paciente crítico no neutropénico.

3. Analizar el comportamiento de estos biomarcadores en diagnóstico de la candidemia en el paciente crítico no neutropénico.

4. Analizar el comportamiento de estos biomarcadores en los pacientes crítico no neutropénicos sin candidiasis invasiva confirmada.

5. Analizar el comportamiento de estos biomarcadores con respecto al tratamiento antifúngico.

6. Analizar el impacto del tratamiento antifúngico en los pacientes críticos no neutropénicos con sospecha o diagnóstico de candidiasis invasiva.





### **3. MATERIAL**



### 3.1. Pacientes

Los pacientes incluidos se recopilaron de tres estudios diferentes:

a) **Proyecto A:** Estudio de  $\beta$ -(1-3)-D-Glucano como método de diagnóstico rápido de la Infección Fúngica Invasora (IFI) en el paciente no inmunodeprimido con cirugía abdominal.

- Estudio observacional, de cohortes, prospectivo y multicéntrico, realizado en 18 UCIs de distintos hospitales de España.
- Número de pacientes incluidos: 176 pacientes
- Período de Estudio: desde abril de 2009 hasta abril de 2010.

b) **Proyecto B:** Estudio FIS (PI10/02110): Evaluación de la determinación del anticuerpo antimicelio de *C. albicans* para realizar el diagnóstico precoz de la candidiasis invasora en el paciente crítico.

- Estudio observacional, de cohortes, prospectivo y unicéntrico, realizado en la UCI del Hospital de Valme (Sevilla).
- Número de pacientes incluidos: 107 pacientes.
- Período de Estudio: desde enero de 2010 hasta diciembre de 2011.

c) **Proyecto C:** Estudio FIS (PI13/01168): Utilidad diagnóstica del 1-3-Beta-D-Glucano, anticuerpos antimicelio, manano/anticuerpos antimanano, y detección de ADN de *Candida* (PCR) de la candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos.

- Estudio observacional, de cohortes, prospectivo y multicéntrico, realizado en 12 UCIs de diferentes hospitales españoles.
- Número de pacientes incluidos: 233 pacientes.
- Período de Estudio: Desde septiembre de 2012 hasta mayo de 2015.

### 3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

En cada estudio se seleccionaron a pacientes adultos (>18 años de edad) afectados de patología abdominal complicada y con estancia estimada en UCI de más de 7 días.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

- **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes sometidos a cirugía abdominal complicada antes o durante la primera semana de estancia en UCI, con las siguientes características:
  - Perforación víscera hueca: esófago, intestino delgado y grueso.
  - Dehiscencia de suturas de esófago, intestino delgado y grueso.
  - Patología hepatobiliar-pancreática:
    - Colecistitis/perforación vesícula biliar.
    - Absceso hepático.
    - Absceso pancreático.
  - Peritonitis con abscesos inter-asas documentada.
2. Otros: postoperatorios de cirugía abdominal prolongada complicada (ej. Postoperatorio por neoplasia digestiva programada, isquemia intestinal intervenida...)
3. Pacientes con procesos abdominales no intervenidos: pancreatitis.

- **Criterios de exclusión:**

1. Esperanza de vida inferior a 1 semana: APACHE II  $\geq$  35.
2. Pacientes con limitación de esfuerzo terapéutico.
3. Candidiasis documentada en el momento de la inclusión.
4. Pacientes que hayan recibido tratamiento antifúngico en las dos semanas previas.
5. Peritonitis espontánea del cirrótico o con hepatopatía crónica evolucionada.
6. Trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos.
7. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (Crohn o colitis ulcerosa).
8. Pacientes que cumplan algunos de los criterios de inmunosupresión:
  - VIH.
  - Neoplasia activa.

- Neutropenia de 1.000 /mm<sup>3</sup>.
  - Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor.
  - Tratamiento inmunomodulador (anticuerpos monoclonales): en los tres meses previos al ingreso.
  - Uso esteroides a dosis de  $\geq 20$  mg/día de prednisona o su equivalente dentro del mes anterior a su ingreso en UCI.
9. Menores de 18 años de edad.
10. Rechazo a firmar el consentimiento informado (Anexo 1).
11. Otros.

### 3.2. Muestras Clínicas

La obtención de muestras clínicas se realizó siguiendo las normas establecidas de recogida y transporte de muestra vigentes en cada centro (16). Además, todas las muestras fueron acompañadas de su correspondiente formulario de recogida de datos (Anexo 2).

1. Hemocultivos (una tanda de dos sets separados por 15 minutos), por venopunción periférica.
2. Muestra de sangre (15 mL) en un tubo sin anticoagulante para la determinación de los biomarcadores anticuerpo antimicelio de *C. albicans* (CAGTA, *Candida albicans* germ tube antibody) y  $\beta$ -(1-3)-D-Glucano (BDG).
  - Cada tubo se centrifugó a 3.000 r.p.m. durante 10 minutos y se repartieron alícuotas en 5 tubos pequeños.
  - Cada alícuota se conservó a -20 ó -80 °C hasta el momento del análisis.
  - Todas las determinaciones de los biomarcadores CAGTA y BDG fueron realizadas en el laboratorio de Microbiología y Parasitología clínica del Hospital de Valme (Sevilla).
3. Cultivos para estudio de colonización fúngica (*Screening* microbiológico) de las siguientes muestras:
  - Frotis perirectal.
  - Muestras de orina.
  - Muestras respiratorias:
    - AT: aspirados traqueales.
    - CTO: cepillado bronquial.

- LBA: lavado broncoalveolar.
- Si el paciente no estaba con ventilación mecánica, se tomó frotis orofaríngeo.
- Catéteres vasculares.
- Exudados de heridas.
- Otras muestras de otros focos de infección se incluyeron a criterio del médico.

### **3.3. Reactivos para la determinación de anticuerpos antimicelio de *C. albicans* (CAGTA)**

- **Reactivos proporcionados por el kit Invasive Candidiasis IFA IgG (Vircell SL, Granada, Spain)**
  1. VIRCELL CANDIDA ALBICANS SLIDE: 10 portaobjetos de 10 pocillos con *C. albicans*, cepa NCPF-3153, crecidas en caldo Sabouraud, inactivadas por calor y fijadas con acetona.
  2. VIRCELL PBS: 1 vial para preparar 1 litro de PBS pH 7.2.
  3. VIRCELL CANDIDA IgG POSITIVE CONTROL: 200 µl de suero control positivo (contiene azida sódica).
  4. VIRCELL ANTI-HUMAN IgG FITC CONJUGATE: 2 viales de 1.1 ml de una solución de globulina anti-IgG humana marcada con fluoresceína en tampón fosfatos con estabilizante de proteínas, azul de Evans y azida sódica.
  5. VIRCELL MOUNTING MEDIUM: 3 ml de medio de montaje: glicerol tamponado (contiene azida sódica).
  6. VIRCELL CANDIDA SORBENT: 2 viales de 1 ml de fase levaduriforme de *C. albicans* inactivada por calor (contiene azida sódica).
- **Material necesario no proporcionado por el kit Invasive Candida IFA Vircell®**
  1. Pipetas de precisión.
  2. Incubadora termostaticada.
  3. Agua destilada.
  4. Cubreobjetos de 24x60mm.

5. Microscopio de fluorescencia y filtros apropiados según recomendaciones del fabricante.
6. Cámara húmeda.
7. Centrífuga de sobremesa.

### 3.4. Reactivos para la determinación de $\beta$ -(1-3)-D-Glucano (BDG)

- **Reactivos proporcionados por el kit Fungitell® (Associates of Cape Cod, Inc.)**

1. Reactivo Fungitell®, un LAL liofilizado específico para (1g3)- $\beta$ -D-Glucanos (dos viales)
2. Disolución amortiguadora Pyrosol®, Tris-HCl 0,2 M pH 7,4 (dos viales).
3. Estándar de glucanos, paquimano liofilizado y relleno inerte con el contenido de (1g3)- $\beta$ -D-Glucanos indicado en la etiqueta (dos viales).
4. Reagent Grade Water (RGW): Agua libre de (1g3)- $\beta$ -D-Glucanos detectables (dos botellas).
5. Pyroplates: microplacas no revestidas, de fondo plano, con 96 pocillos, con cubiertas, libres de glucanos interferentes (dos).
6. KCl 1,2 M (un vial) y KOH 0,25 M (un vial)
7. Todos estos materiales, a excepción del estándar, están libres de niveles interferentes de (1g3)- $\beta$ -D-Glucanos.

- **Reactivos y material necesario no proporcionados por el kit Fungitell® (Associates of Cape Cod, Inc)**

Todos los materiales deben estar libres de glucanos interferentes. Los materiales de cristal deben secarse mediante un proceso de despirogenización a calor seco por lo menos a 235°C durante 7 horas para que puedan considerarse adecuados para el uso.

1. Puntas de pipeta (250  $\mu$ l – N° de cat. PPT25, 1000  $\mu$ l – N° de cat. PPT10).
2. Pipeta de 5-25  $\mu$ l y de 100-1000  $\mu$ l.
3. Pipeta de repetición, con puntas de 100  $\mu$ l.
4. Tubos de ensayo para la preparación de la serie estándar y combinar reactivos del tratamiento del suero. (Vidrio de borosilicato de 13 x 100 mm – N ° de cat. TB013).

5. Lector de placas de incubación (37 °C) de longitud de onda dual, a 405 y 490 nm, con una gama dinámica de hasta, al menos 2 Unidades de Absorbancia, relacionado con un software apropiado para ensayos cinéticos por computador.
6. Tubos de dilución con tapa de rosca, estériles y libres de glucanos para dividir las muestras en alícuotas (la mayoría de los tubos que están certificados como libres de pirógenos, ARNasa y ADNasa están libres de (1g3)- $\beta$ -D-Glucanos interferentes).
7. Parafilm M® (Bemis Company)



## 4. MÉTODOS

#### 4.1. Diseño del estudio

Estudio observacional de cohortes retrospectivo en pacientes adultos (>18 años de edad), no neutropénicos, con patología abdominal complicada y con estancia estimada en UCI de más de 7 días.

#### 4.2. Variables de estudio

De cada paciente se recopiló la siguiente información (Anexo 2):

- Edad.
- Sexo.
- Fecha de ingreso en UCI.
- Fechas de alta hospitalaria y de la UCI.
- Motivo de ingreso en UCI.
- Enfermedad subyacente.
- Infecciones concomitantes.
- Tratamiento previo con antibióticos o inmunosupresores.
- Presencia de factores de riesgo.
- *Candida Score (CS)* (76).
- Los pacientes se consideraron como quirúrgicos cuando la razón de ingreso en UCI fue para el control postoperatorio de cirugía mayor electiva o urgente. Los pacientes médicos que sean sometidos a cirugía mayor abdominal durante su ingreso en UCI también fueron considerados.
- Las enfermedades subyacentes incluidas fueron:
  - *Diabetes mellitus* insulino dependiente.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en función de los resultados de una espirometría estándar, aplicando los criterios de obstrucción funcional, es decir, relación FEV1/FVC en porcentaje del valor previsto  $<88\%$  en hombres y  $<89\%$  en mujeres, o en el caso de una prueba de broncodilatación una relación FEV1/FVC  $<0.7$ .
  - Hepatopatía crónica (confirmada mediante biopsia hepática o presencia de signos de hipertensión portal como, varices esofágicas o ascitis).
  - Insuficiencia renal crónica (en pacientes que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal).
  - Insuficiencia cardíaca grave (cardiopatía de grados III y IV según la clasificación New York Heart Association).
- Entre los factores de riesgo se incluyeron los siguientes:
- Tratamiento con esteroides en dosis diaria equivalente a 20 mg de prednisona durante al menos 2 semanas.
  - Tratamiento antibiótico de amplio espectro previo o el uso de antimicrobianos en los 10 días previos al ingreso en UCI.
  - Ventilación mecánica invasiva antes de la fecha de inclusión del paciente en el estudio y la presencia de una sonda urinaria el día de su inclusión en el estudio.
  - Catéter venoso central (CVC), catéter arterial (CAR), nutrición parenteral total (NPT) y nutrición enteral (NE).
  - Hemodiálisis y hemofiltración continua.
  - Ventilación mecánica invasiva y no-invasiva.
- Duración en días de las técnicas de reemplazo renal, así como la administración de albúmina, inmunoglobulinas, transfusiones de sangre y de determinados antibióticos betalactámicos (amoxicilina/ácido clavulánico).

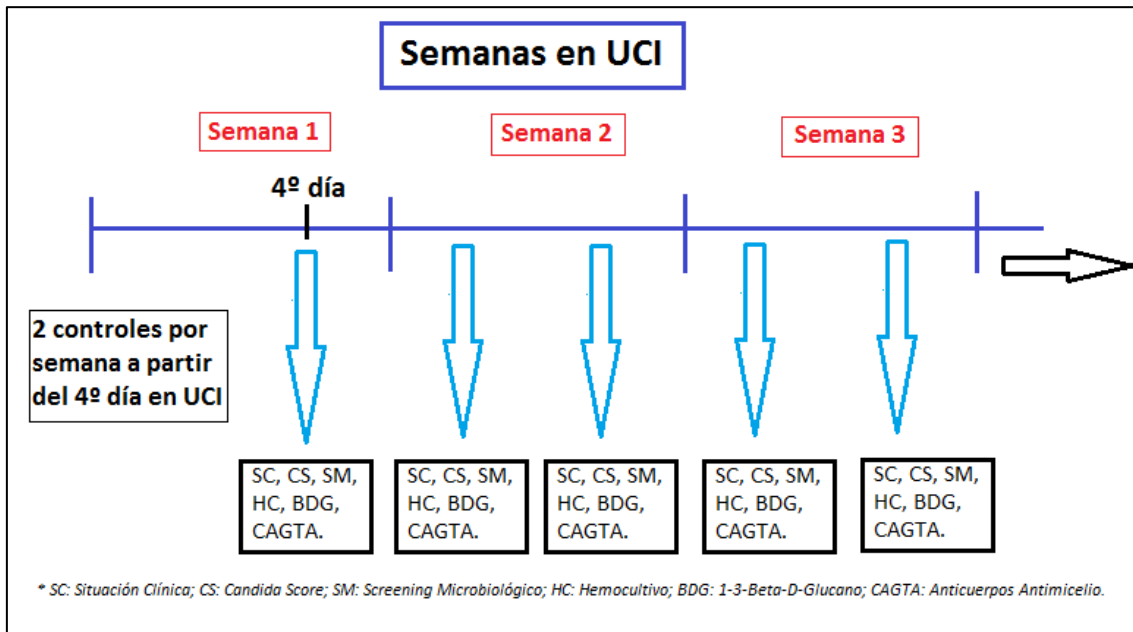
- Bacteriemia causada por microorganismos Gram positivos durante su estancia en UCI.
- Los indicadores del sistema APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) se registraron en el momento del ingreso en la UCI, y después cuando se tomara la decisión de tratar al paciente con antifúngicos y en los controles posteriores. Sepsis, sepsis severa y shock séptico se definieron de acuerdo a la definición internacional de sepsis.
- Tratamiento: tipo, dosis y tiempo de los distintos fármacos utilizados en la terapia antifúngica, tanto en monoterapia como en combinada o secuencial en el caso de que se utilizara.

#### 4.3. Secuencia

Al 4º día de ingreso en UCI, el paciente se incluyó en el estudio, y bisemanalmente en la segunda y tercera semana de estancia en UCI se le practicó (Figura 9):

- Valoración situación clínica: no sepsis, sepsis, sepsis grave o shock séptico
- Cálculo de APACHE II / SOFA.
- Cálculo del *Candida score*.
- *Screening* microbiológico (SM): cultivos de orina, aspirado traqueal, frotis perirectal y otras muestras orgánicas opcionales.
- Toma de Hemocultivos.
- Toma de sangre 15 ml para determinación centralizada: CAGTA y BDG.

Figura 9: Secuencia



#### 4.4. Cultivos microbiológicos

Tanto las muestras de *Screening* tomadas dos veces por semana así como las otras muestras incluidas bajo criterio médico fueron procesadas en cada uno de los laboratorios de microbiología de los hospitales participantes, de acuerdo con los procedimientos convencionales establecidos en el laboratorio de Micología Clínica (115).

Las muestras de *Screening* fueron sembradas en el medio de cultivo cromogénico CHROM-agar *Candida* (Hardy Diagnostics, Santa María, CA), considerándose positivo cualquier crecimiento de cualquier *Candida*, las cuales se identificaron a nivel de especie.

Las puntas de los catéteres fueron procesados por la técnica semicuantitativa de Maki (116) y los hemocultivos utilizando el sistema automatizado de cultivo de BACTEC (Beckton Dickinson Diagnostic Instrument System, Paramus, NJ) u otro método normalizado.

#### 4.5. Cálculo del *Candida Score*

El CS (76) se calculó tan pronto como se obtuvieron resultados a partir de los cultivos de *screening* microbiológico (Tabla 3).

Tabla 3: Coeficientes de multiplicación para el cálculo del *Candida Score*.

VARIABLES	COEFICIENTE
Colonización multifocal por especies de <i>Candida</i> .	1.112
Admisión en UCI por Cirugía.	0.997
Sepsis Severa.	2.038
Nutrición Parenteral Total	0.908

- $Candida\ Score = 1.112 \times (\text{Colonización}) + 0.997 \times (\text{Cirugía}) + 2.038 \times (\text{Sepsis}) + 0.908 \times (\text{nutrición parenteral total})$ .
- $Candida\ Score\ (\text{redondeado}) = 1 \times (\text{Colonización}) + 1 \times (\text{Cirugía}) + 2 \times (\text{Sepsis}) + 1 \times (\text{nutrición parenteral total})$ .
- Todas las variables puntúan como presencia (1) o ausencia (0).

#### 4.6. Detección de anticuerpos antimicelio de *C. albicans*

1. Dilución de los sueros 1:4 con PBS e incubación con adsorbente para eliminar anticuerpos anti-manano durante una hora a incubación suave.
2. Centrifugación de los sueros a 700g y doble dilución del sobrenadante con PBS.
3. Realización de diluciones seriadas (1/160, 1/320, 1/640 y 1/1280) que se depositan en los pocillos de los portaobjetos suministrados, que llevan adheridos la fase micelial de *C. albicans*. Deben añadirse en este punto, sin las diluciones previas, un control positivo y uno negativo a cada portaobjetos.
4. Incubación en cámara húmeda a 37° C durante media hora.
5. Dos lavados seriados con PBS durante 5 minutos y secado.

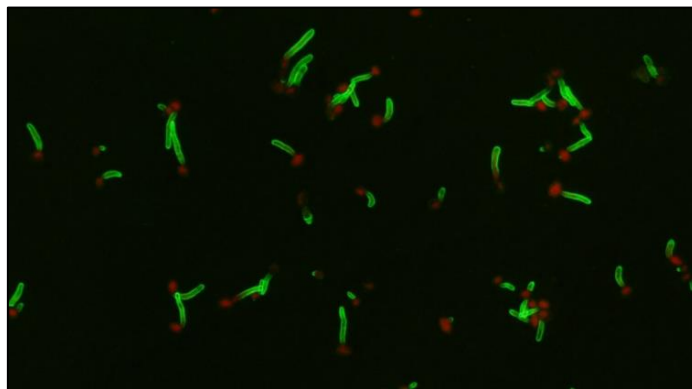
6. Adición de la solución anti-IgG humana marcada con fluoresceína en cámara húmeda a 37° C durante media hora.
7. Dos lavados seriados con PBS durante 5 minutos y secado.
8. Observación de los portaobjetos en microscopio de fluorescencia.

La positividad se evidenció por la presencia de fluorescencia intensa de color verde manzana en la fase micelial y no en la levaduriforme (Figura 11).

**Figura 10: Imagen del kit Invasive Candidiasis IFA IgG (Vircell SL, Granada, Spain)**



**Figura 11: Muestra positiva para CAGTA en microscopio de fluorescencia. Obsérvese color verde manzana en la fase micelial de la levadura.**



#### 4.7. Detección de $\beta$ -(1-3)-D-Glucano

1. Preparación del estándar de glucanos facilitado en el kit.
  - 1.1. Disolver un vial del estándar de glucanos con el volumen de RGW que se indica en el vial, para hacer una solución de 100 pg/mL. Mezclar en vórtex durante al menos 30 segundos para volver a suspender (solución 1). La solución de glucanos debe conservarse a 2-8 °C y usarse dentro de los tres días posteriores. Los pasos desde 1.2 al 1.5 que se detallan a continuación, ilustran un ejemplo de un esquema de preparación de la curva estándar.
  - 1.2. Preparar el estándar de 50 pg/mL mezclando 500  $\mu$ L de RGW y 500  $\mu$ L de la solución 1 en un tubo libre de glucanos (solución 2). Mezclar en vórtex durante al menos 10 segundos.
  - 1.3. Preparar el estándar de 25 pg/mL mezclando 500  $\mu$ L de RGW y 500  $\mu$ L de la solución 2 en un tubo libre de glucanos (solución 3). Mezclar en vórtex durante al menos 10 segundos.
  - 1.4. Preparar el estándar de 12,5 pg/mL mezclando 500  $\mu$ L de RGW y 500  $\mu$ L de la solución 3 en un tubo libre de glucanos (solución 4). Mezclar en vórtex durante al menos 10 segundos.
  - 1.5. Preparar el estándar de 6,25 pg/mL mezclando 500  $\mu$ L de RGW y 500  $\mu$ L de la solución 4 en un tubo libre de glucanos (solución 5). Mezclar en 10 segundos.
2. Preparación del reactivo del pretratamiento del suero. El reactivo alcalino del pretratamiento del suero convierte los glucanos de triple hélice en glucanos de hebra simple que son más reactivos en el ensayo. El pH elevado también inactiva las serín proteasas y los inhibidores de serín proteasas en suero lo que puede dar un resultado falso positivo y falso negativo, respectivamente.
  - 2.1. Preparar el reactivo del pretratamiento del suero combinando volúmenes iguales de 0,25 M KOH y 1,2 M KCl, y mezclando bien en vórtex. Los volúmenes recomendados son de hasta 900  $\mu$ L de cada reactivo, permitiendo dos preparaciones. Cubrir los viales con Parafilm para el uso con la segunda placa. Cubrir el vial con Parafilm usando el lado del Parafilm que estaba orientado hacia el papel.
3. Adición de suero y reactivo del pretratamiento.



- 3.1. Descongelar las muestras de suero congelado a temperatura ambiente. Mezclar bien todas las muestras en vórtex.
- 3.2. Transferir 5  $\mu\text{L}$  de la muestra de suero a cada uno de sus pocillos correspondientes Dsc designados (Figura 12), como mínimo, por duplicado. Repetir para cada muestra de suero.
- 3.3. Añadir 20  $\mu\text{L}$  del reactivo del pretratamiento del suero a cada pocillo que contenga suero.
- 3.4. Agitar la placa durante 5 – 10 segundos para mezclar el contenido de los pocillos (se puede usar la función de agitación de placas del lector), a continuación, incubar durante 10 minutos a 37 °C en el lector de placas de incubación.
4. Reconstitución del reactivo Fungitell. (Nota: esto se puede realizar convenientemente mientras la incubación del pretratamiento está en curso).
  - 4.1. Reconstituir un vial del reactivo Fungitell añadiendo 2,8 mL de RGW y, a continuación, añadiendo 2,8 mL de disolución amortiguadora Pyrosol usando la pipeta de 1000  $\mu\text{L}$ . Cubrir el vial con Parafilm usando el lado del Parafilm. Mezclar cuidadosamente el vial para disolver por completo – no mezclar en vórtex.
5. Adición de controles negativos y estándares de glucanos. Al final de la incubación del pretratamiento del suero (paso 3.4), retirar la placa del lector de placas de incubación y añadir los estándares y controles negativos a la placa (Figura 12):
  - 5.1. Añadir 25  $\mu\text{L}$  de RGW a los pocillos G2 y G3.
  - 5.2. Añadir 25  $\mu\text{L}$  de la solución estándar 5 de 6,25 pg/mL a los pocillos F2 y F3.
  - 5.3. Añadir 25  $\mu\text{L}$  de la solución estándar 4 de 12,5 pg/mL a los pocillos E2 y E3.
  - 5.4. Añadir 25  $\mu\text{L}$  de la solución estándar 3 de 25 pg/mL a los pocillos D2 y D3.
  - 5.5. Añadir 25  $\mu\text{L}$  de la solución estándar 2 de 50 pg/mL a los pocillos C2 y C3.
  - 5.6. Añadir 25  $\mu\text{L}$  de la solución estándar 1 de 100 pg/mL a los pocillos B2 y B3.

**Figura 12: Disposición de la microplaca para BDG.**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		Est1	Est1		Dsc1	Dsc4	Dsc7	Dsc10	Dsc13	Dsc16	Dsc19	
C		Est2	Est2		Dsc1	Dsc4	Dsc7	Dsc10	Dsc13	Dsc16	Dsc19	
D		Est3	Est3		Dsc2	Dsc5	Dsc8	Dsc11	Dsc14	Dsc17	Dsc20	
E		Est4	Est4		Dsc2	Dsc5	Dsc8	Dsc11	Dsc14	Dsc17	Dsc20	
F		Est5	Est5		Dsc3	Dsc6	Dsc9	Dsc12	Dsc15	Dsc18	Dsc21	
G		Neg	Neg		Dsc3	Dsc6	Dsc9	Dsc12	Dsc15	Dsc18	Dsc21	
H												

6. Adición del reactivo Fungitell y procedimiento de incubación de la placa.
  - 6.1. Añadir 100  $\mu$ L del reactivo Fungitell a cada pocillo (con controles negativos, estándares y muestras) usando la pipeta de repetición.
  - 6.2. Insertar la placa en el lector de microplacas (calibrado a 37 °C) con la tapa puesta y agitarlo durante 5 – 10 segundos. Realizar la lectura de la placa sin la tapa a 405-490 nm, durante 40 minutos a 37 °C. Si la sustracción de fondo (a 490 nm) no está disponible, es aceptable realizar la lectura a 405 nm. Si no hay disponible una función de agitación de placas con el lector de microplacas, se puede utilizar un agitador de microplacas externo.
  - 6.3. Recopilar los datos y analizar del siguiente modo: examinar los trazos de densidad óptica de las muestras de prueba y comprobar los patrones de señales cinéticas diferentes al aumento de suavidad comparable a los de los estándares. Invalidar los trazos que indican interferencias ópticas. Calcular la tasa media del cambio de la densidad óptica (unidades de miliabsorbancia por minuto) para todos los puntos entre 0 y 40 minutos.
7. Los valores  $\geq 80$  pg/mL se interpretaron como positivos.

#### 4.8. Definiciones

Los pacientes se clasifican en tres grupos en base al diagnóstico microbiológico:

##### 1. Pacientes no infectados ni colonizados (NCNI).

##### 2. Paciente colonizado sin infección confirmada.

- **Colonización de bajo grado (CCBG):** paciente que cumple una de las dos condiciones:
  - a) Aislamiento de alguna especie de *Candida* en el *Screening* microbiológico hasta un máximo de dos localizaciones distintas.
  - b) Aislamiento de alguna especie de *Candida* en el *Screening* microbiológico hasta un máximo de dos controles consecutivos.
- **Colonización de alto grado (CCAG):** paciente que cumple una de las dos condiciones:
  - a) Aislamiento de alguna especie de *Candida* en el *Screening* microbiológico en un mínimo de tres localizaciones distintas.
  - b) Aislamiento de alguna especie de *Candida* en el *Screening* microbiológico en un mínimo de tres controles consecutivos.

##### 3. Paciente infectado por *Candida*:

- a) **Candidemia (C):** documentación de al menos un hemocultivo positivo para *Candida* spp. en pacientes con manifestaciones clínicas consistentes.
- b) **Candidemia asociada a catéter (CAC):** en aquellos pacientes con dispositivos intravasculares que presenten 1 o más hemocultivos positivos de muestras obtenidas de una vena periférica y con manifestaciones clínicas de infección (como fiebre, escalofríos, y/o hipotensión), en ausencia de una fuente aparente de infección del torrente sanguíneo (aparte del catéter).

Para ello, se requiere uno de los siguientes criterios:

- Cultivo positivo del catéter semicuantitativo ( $\geq 15$  UFC/segmento del catéter) o cuantitativo ( $\geq 10^2$  UFC/segmento del catéter), con aislamiento del

mismo microorganismo (especies y susceptibilidad) de la muestra de sangre periférica.

- c) **Candidiasis Intraabdominal (CIA):** aislamiento de especies de *Candida* en una muestra peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea en pacientes con hallazgos clínicos asociados, incluyendo perforación de algún órgano abdominal, dehiscencia de una sutura intestinal con peritonitis, pancreatitis aguda grave, o presencia de un catéter peritoneal para diálisis.
- d) **Otras candidiasis invasivas:** aislamiento de especies del género *Candida* en muestras de líquidos estériles o demostración histológica de invasión tisular en muestras orgánicas.

Los criterios para definir a un paciente como positivo para un biomarcador fueron los siguientes:

- **Biomarcadores de forma individual:** Tener dos determinaciones positivas consecutivas.
- **Combinación de biomarcadores:** Tener al menos, dos determinaciones positivas de las cuatro realizadas en dos controles consecutivos.

#### 4.9. Análisis estadístico.

Las variables categóricas se expresarán como frecuencias y porcentajes, y las continuas como media y desviación estándar (DE) cuando los datos sigan una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico (25-75 percentil) (RIC), cuando la distribución se aparte de la normalidad.

Los porcentajes se compararon mediante el test de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), las medias por la prueba de Fisher, y las medianas a través del test de Kruskal-Wallis. Se estableció la significación estadística en  $p < 0.05$ . El poder discriminatorio para cada marcador será evaluado según el área bajo la curva ROC.

Todos los puntos de corte se seleccionaron con el fin de obtener una sensibilidad cercana al 80%. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y riesgo relativo se estimaron con intervalos de confianza del 95%.

## **5. RESULTADOS**



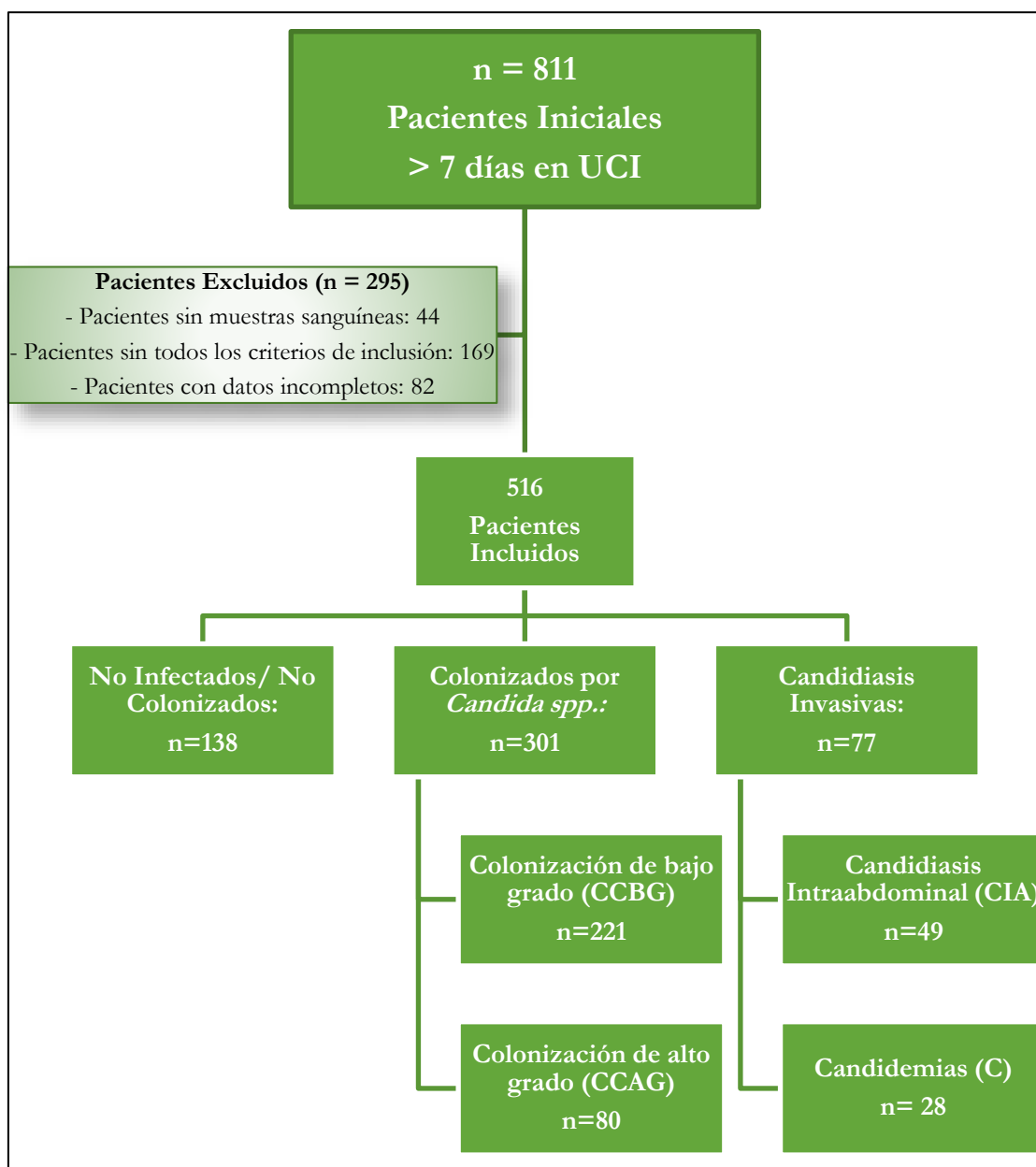
### 5.1. Población de estudio.

La población total estudiada fue de 516 pacientes y se recopiló de tres proyectos diferentes (Tabla 4). Los pacientes totales de cada proyecto, con estancia de más de 7 días en UCI fueron 338, 148 y 325 respectivamente, siendo seleccionados: 176 pacientes en el proyecto A, 107 del proyecto B y 233 del proyecto C. Los motivos de exclusión se muestran en la Figura 13.

**Tabla 4: Pacientes totales incluidos.**

	Incluidos	Excluidos	TOTAL
<b>Proyecto A</b>	338	162	176
<b>Proyecto B</b>	148	41	107
<b>Proyecto C</b>	325	92	233
<b>TOTAL</b>	811	295	516

Figura 13: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio final.





**5.2. Análisis de los pacientes en base al diagnóstico Microbiológico.**

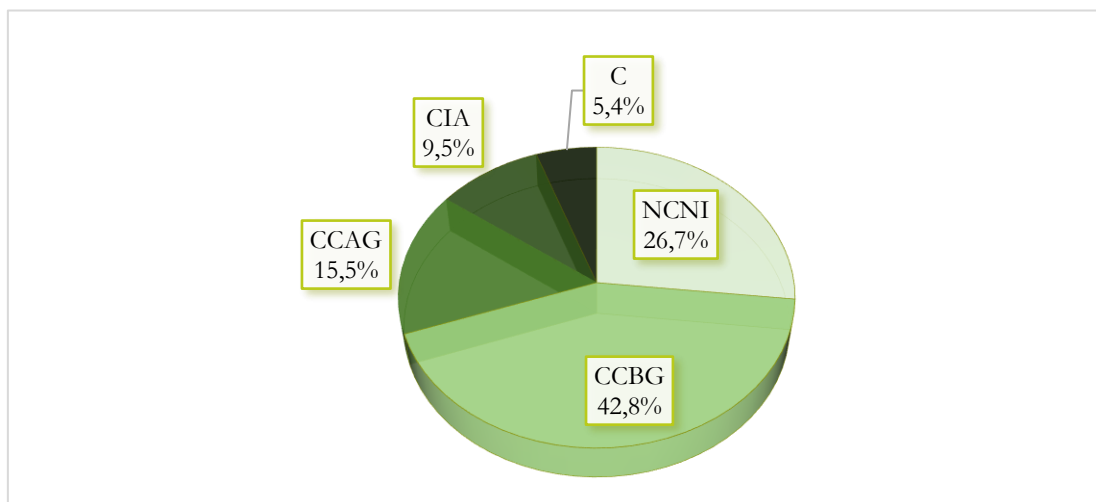
Los 516 pacientes fueron clasificados según el grado de colonización e infección, contabilizándose 138 no colonizados ni infectados (NCNI), 301 colonizados (221 colonizados de bajo grado y 80 colonizados de alto grado) y 77 infectados (49 candidiasis intraabdominal y 28 candidemias). De los pacientes infectados 71 estaban colonizados (46 CIA y 25 C), siendo el número total de pacientes no colonizados de 144 (Tabla 5 y Figura 14).

**Tabla 5: Distribución de los pacientes según diagnóstico microbiológico y por estudio.**

	NCNI	CCBG	CCAG	CIA	C	TOTAL
<b>Proyecto A</b>	61	59	25	24	7	176
<b>Proyecto B</b>	29	32	31	5	10	107
<b>Proyecto C</b>	48	130	24	20	11	233
<b>TOTAL</b>	138	221	80	49	28	516

NCNI: Pacientes no colonizados ni infectados; CCBG: Colonización Candidiásica de Bajo Grado; CCAG: Colonización Candidiásica de Alto grado; CIA: Candidiasis Intraabdominal; C: Candidemia.

**Figura 14: Distribución de los pacientes según diagnóstico microbiológico**



\*NCNI: Pacientes no colonizados ni infectados; CCBG: Colonización Candidiásica de Bajo Grado; CCAG: Colonización Candidiásica de Alto grado; CIA: Candidiasis Intraabdominal; C: Candidemia.

## RESULTADOS

En la Tabla 6 se muestran las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio divididos según el grado de colonización y el tipo de infección.

**Tabla 6: Características clínicas de los pacientes clasificados en base al diagnóstico microbiológico.**

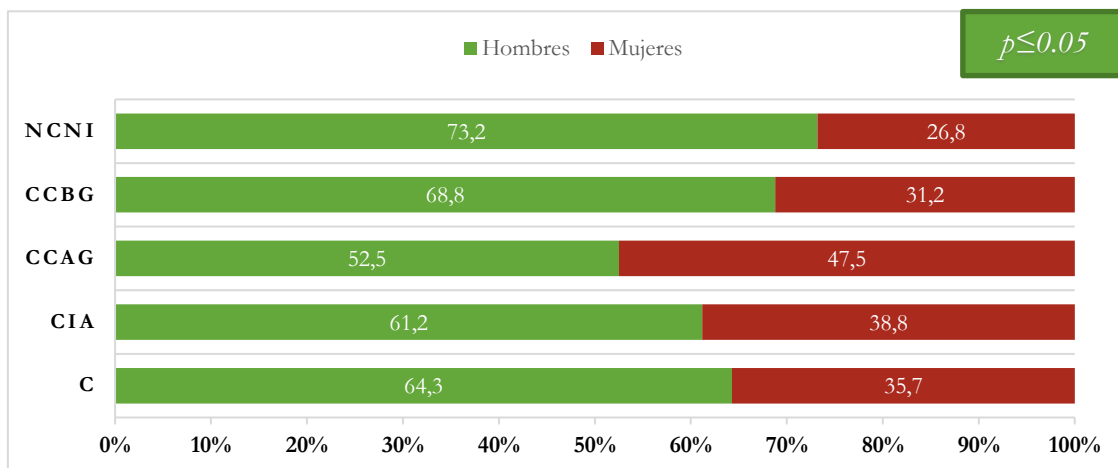
	Total (n = 516)	NCNI (n = 138)	CCBG (n = 221)	CCAG (n = 80)	CIA (n = 49)	C (N = 28)	P <sup>3</sup>
<b>MEDIA DE EDAD, AÑOS<sup>1</sup></b>	65.1 ± 14.3	63.2 ± 14.9	65.7 ± 14.4	65.0 ± 14.1	65.6 ± 14.0	68.5 ± 10.0	0.351
<b>HOMBRES/ MUJERES, %</b>	66.5 / 33.5	73.2 / 26.8	68.8 / 31.2	52.5 / 47.5	61.2 / 38.8	64.3 / 35.7	<b>0.028</b>
<b>VALOR AL INGRESO EN UCI.</b>							
APACHE II <sup>1</sup>	18.4 ± 6.2	17.8 ± 5.9	18.4 ± 6.1	18.3 ± 6.1	19.3 ± 6.9	19.7 ± 7.8)	0.520
SOFA <sup>2</sup>	7.5 (5 – 10)	7 (5 – 10)	7 (5 – 10)	8 (5 – 10)	8 (5 – 10)	9 (6 – 11)	0.329
<b>VALOR MÁXIMO DURANTE LA ESTANCIA EN UCI.</b>							
APACHE II <sup>1</sup>	18.1 ± 6.3	16.7 ± 6.3	17.6 ± 6.2	20.0 ± 6.3	19.9 ± 5.7	20.2 ± 5.2	<b>&lt;0.001</b>
SOFA <sup>2</sup>	7 (5 – 10)	7 (4 – 9)	7 (5 – 10)	8 (6 – 11)	8 (6 – 11)	9.5 (4 – 12)	<b>.030</b>
CANDIDA SCORE(76) <sup>2</sup>	4 (3 – 4)	3 (2 – 4)	4 (3 – 4)	4 (3 – 4.3)	5 (4 – 5)	4 (3 – 4.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN UCI, DÍAS<sup>2</sup></b>	15 (10– 27)	12 (9 – 20)	14 (9 – 23)	21 (15 – 33)	23 (14 – 45)	27 (16 – 39)	<b>&lt;0.001</b>
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN HOSPITAL, DÍAS<sup>2</sup></b>	37 (22 - 59)	32 (20 - 49)	35 (21 - 58)	46 (28 - 77)	50 (34 – 76)	39 (25 - 55)	<b>&lt;0.001</b>
<b>TIPO PACIENTES, N (%)</b>							<b>0.008</b>
Quirúrgicos	391 (75.7)	96 (69.5)	177 (80)	54 (67.5)	45 (91.8)	19 (67.8)	
Médicos	125 (24.2)	42 (30.4)	44 (19.9)	26 (32.5)	4 (8.2)	9 (32.1)	
<b>CIRUGÍA ABDOMINAL, N (%)</b>	382 (74)	95 (68.8)	173 (78.3)	51 (63.7)	45 (91.8)	18 (64.3)	<b>0.016</b>
<b>FACTORES DE RIESGO, N (%)</b>							
Catéter venoso central	513 (99.4)	137 (99.3)	220 (99.5)	80 (100)	49 (100)	27 (96.4)	0.193
Catéter urinario	509 (98.6)	136 (98.6)	218 (98.6)	80 (100)	47 (95.9)	28 (100)	0.439
AAE	507 (98.3)	133 (96.4)	218 (98.6)	80 (100)	48 (98.0)	28 (100)	0.290
Ventilación mecánica	448 (86.8)	117 (84.8)	190 (86.0)	73 (91.2)	47 (95.9)	21 (75.0)	0.062
Catéter arterial	442 (87.7)	115 (85.8)	185 (86.4)	76 (96.2)	44 (89.8)	22 (78.6)	0.078
Nutrición parenteral total	428 (82.9)	111 (80.4)	182 (82.4)	65 (81.2)	48 (98.0)	22 (78.6)	0.061
<b>COMORBILIDADES, N (%)</b>							
Tumor sólido	128 (24.8)	31 (22.5)	62 (28.1)	17 (21.2)	11 (22.4)	7 (25.0)	0.673
Diabetes mellitus	144 (27.9)	33 (23.9)	66 (29.9)	26 (32.5)	9 (18.4)	10 (35.7)	0.247
EPOC	79 (15.3)	27 (19.6)	33 (14.9)	7 (8.8)	9 (18.4)	3 (10.7)	0.247
Insuficiencia Renal Crónica	53 (10.3)	9 (6.5)	23 (10.4)	11 (13.8)	6 (12.2)	4 (14.3)	0.426
Insuficiencia Cardíaca	34 (6.6)	8 (5.8)	14 (6.3)	8 (10.0)	1 (2.0)	3 (10.7)	0.393
Hepatopatía Crónica	34 (6.6)	13 (9.4)	12 (5.4)	7 (8.8)	2 (4.1)	0	0.252
Patología oncohematológica	3 (0.9)	0	2 (1.2)	1 (1.8)	0	0	0.759
<b>TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO, N (%)</b>	204 (39.5)	25 (18.1)	69 (31.2)	38 (47.5)	44 (89.8)	28 (100)	<b>&lt;0.001</b>
<b>MORTALIDAD EN UCI, N (%)</b>	133 (25.8)	35 (25.4)	49 (22.2)	27 (33.8)	16 (32.7)	10 (35.7)	0.226
<b>MORTALIDAD HOSPITALARIA, N (%)</b>	178 (34.6)	43 (31.2)	73 (33.0)	33 (41.2)	18 (36.7)	11 (39.3)	0.562

<sup>1</sup>Media ± SD; <sup>2</sup>Mediana (percentiles 25-75); <sup>3</sup>P, significación estadística. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; AAE: Antibioterapia de Amplio Espectro; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

### 5.2.1. Distribución por género.

La distribución por género (hombres/mujeres) en los cinco grupos fue de 66.5%/33.5% en los pacientes NCNI, de 73.2%/26.8% en los CCBG, de 52.5%/47.5% en los CCAG, de 61.2%/38.8% en los pacientes con CIA y de 64.3%/35.7% en los pacientes con candidemia. Entre los cinco grupos se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.028$ ) (Figura 15).

Figura 15: Distribución por género en los 5 grupos.



NCNI: Pacientes no colonizados ni infectados; CCBG: Colonización Candidiásica de Bajo Grado; CCAG: Colonización Candidiásica de Alto grado; CIA: Candidiasis Intraabdominal; C: Candidemia.

### 5.2.2. Escala de gravedad al ingreso en UCI.

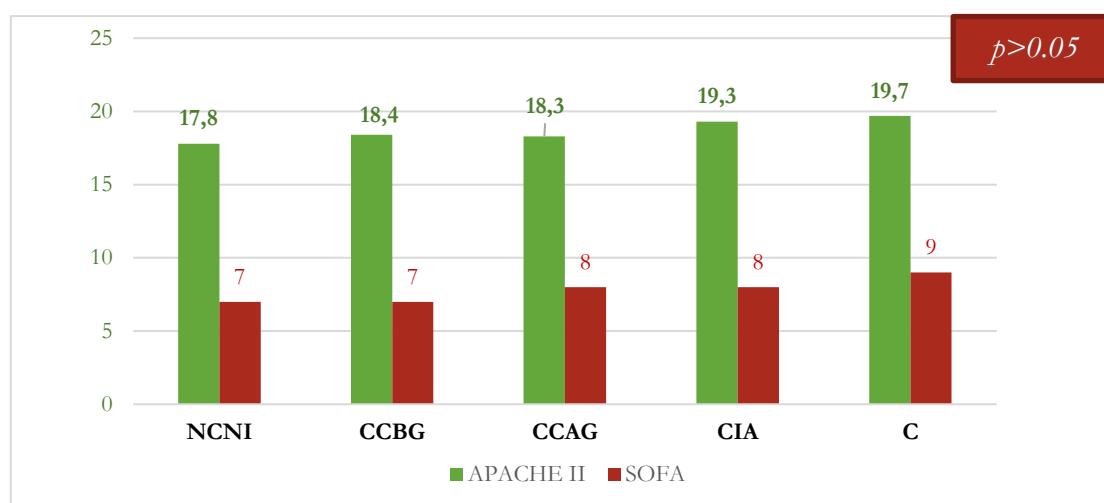
#### 5.2.2.1.1. APACHE II.

Al ingreso en UCI la media en la escala APACHE II fue de  $17.8 \pm 5.9$  en los NCNI, de  $18.4 \pm 6.1$  en los de CCBG, de  $18.3 \pm 6.1$  en los de CCAG, de  $19.3 \pm 6.9$  en los pacientes con CIA y de  $19.7 \pm 7.8$  en los pacientes que desarrollaron candidemia (Figura 16). No se hallaron diferencias significativas ( $p=0.520$ ).

#### 5.2.2.1.2. SOFA.

Al ingreso en UCI la mediana en la escala de SOFA fue de 7 (5 – 10) en los pacientes NCNI, de 7 (5 – 10) en los de CCBG, de 8 (5 – 10) en los de CCAG, de 8 (5 – 10) en los pacientes con CIA y de 9 (6 – 11) en los pacientes que desarrollaron candidemia (Figura 16). No se hallaron diferencias significativas ( $p=0.329$ ).

Figura 16: Scores de gravedad al ingreso en UCI.



### 5.2.3. Scores máximos durante la estancia en UCI.

#### 5.2.3.1. APACHE II.

El valor máximo medio de *APACHE II* durante la estancia en UCI fue de  $16.7 \pm 6.3$  en los NCNI, de  $17.6 \pm 6.2$  en los de CCBG, de  $20.0 \pm 6.3$  en los de CCAG, de  $19.9 \pm 5.7$  en los pacientes con CIA y de  $20.2 \pm 5.2$  en los pacientes que desarrollaron candidemia (Figura 17). Se hallaron diferencias significativas entre los cinco grupos ( $p < 0.001$ ).

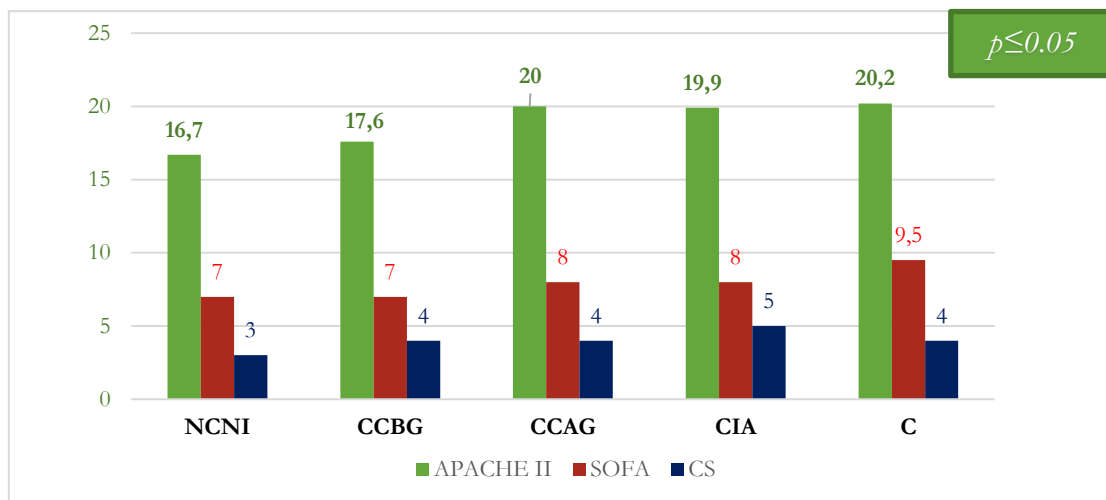
#### 5.2.3.2. SOFA.

El valor máximo de SOFA durante la estancia en UCI fue de 7 (4 – 9) en los pacientes NCNI, de 7 (5 – 10) en los CCBG, de 8 (6 – 11) en los de CCAG, de 8 (6 – 11) en los pacientes con CIA y de 9,5 (4 – 12) en los pacientes que desarrollaron candidemia (Figura 17). Se hallaron diferencias significativas entre los cinco grupos ( $p = 0.03$ ).

#### 5.2.3.3. Candida score.

El valor máximo de CS durante la estancia en UCI fue de 3 (2 – 4) en los pacientes NCNI, de 4 (3 – 4) en los de CCBG, de 4 (3 – 4.3) en los de CCAG, de 5 (4 – 5) en los pacientes con CIA y de 4 (4 – 4.5) en los pacientes que desarrollaron candidemia (Figura 17). Se hallaron diferencias significativas entre los cinco grupos ( $p < 0.001$ ).

Figura 17: Scores máximos de gravedad durante la estancia en UCI.



#### 5.2.4. Tiempo de estancia.

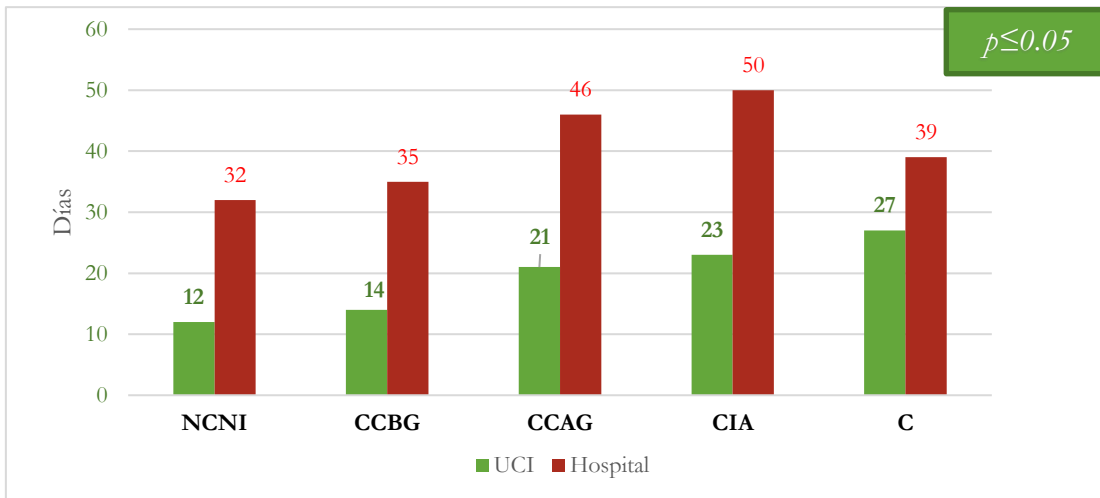
##### 5.2.4.1. UCI.

La mediana de días de estancia en UCI fue de 12 (9-20) en los pacientes NCNI, de 14 (9-23) en los de CCBG, de 21 (15-33) en los de CCAG, de 23 (14-45) en los pacientes con CIA y de 27 (16 – 39) en los que desarrollaron candidemia (Figura 18). Entre los cinco grupos se hallaron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ).

##### 5.2.4.2. Hospital.

La mediana de días de estancia en el hospital fue de 32 (20-49) en los pacientes NCNI, de 35 (21-58) en los de CCBG, de 46 (28-77) en los de CCAG, de 50 (34-76) en los pacientes con CIA y de 39 (25 – 55) en los que desarrollaron candidemia (Figura 18). Entre los cinco grupos se hallaron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ).

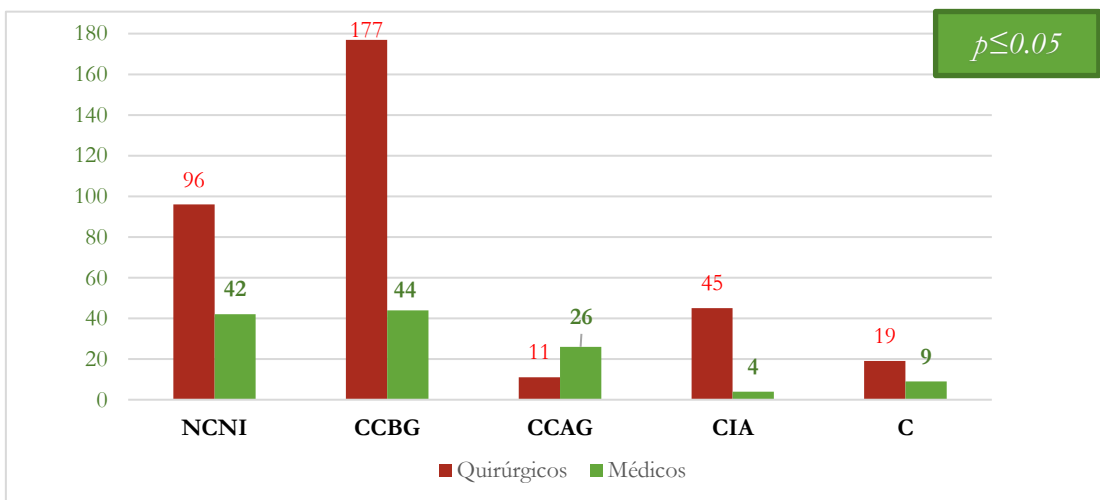
Figura 18: Tiempo de estancia en UCI y hospital.



### 5.2.5. Distribución por tipo de paciente

Dentro del grupo de NCNI, 96 (69.5%) fueron pacientes quirúrgicos y 42 (30.4%) médicos. En el grupo de pacientes con CCBG, 177 (80%) fueron quirúrgicos y 44 (19.9%) médicos, mientras que en el grupo de CCAG fueron 54 (67.5%) quirúrgicos y 26 (32.5%) médicos. En los pacientes con CIA el número de pacientes quirúrgicos y médicos fue de 45 (91.8%) y 4 (8.2%), mientras que en el grupo de pacientes con candidemia fue de 19 (67.8%) y 9 (32.1%) (Figura 19). Las diferencias entre estos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p=0.008$ ).

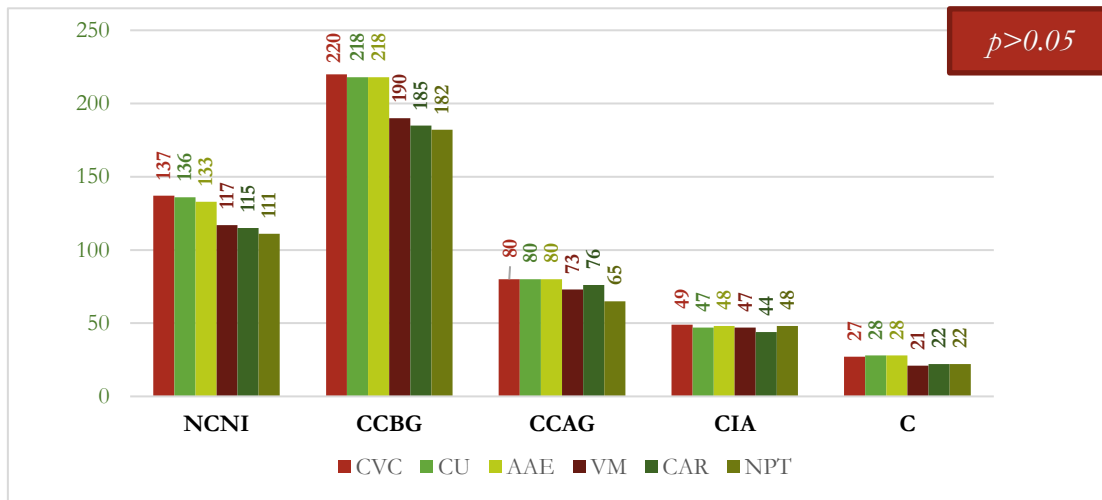
Figura 19: Tipos de pacientes en cada grupo diagnóstico.



### 5.2.6. Factores de riesgo.

En la Figura 20 se muestra la distribución de los distintos factores de riesgo en los cinco grupos: catéter venoso central (CVC), catéter urinario (CU), antibioterapia de amplio espectro (AAE), ventilación mecánica (VM), catéter arterial (CAR) y nutrición parenteral total (NPT). En ninguno de los factores de riesgo se encontraron diferencias significativas entre los cinco grupos.

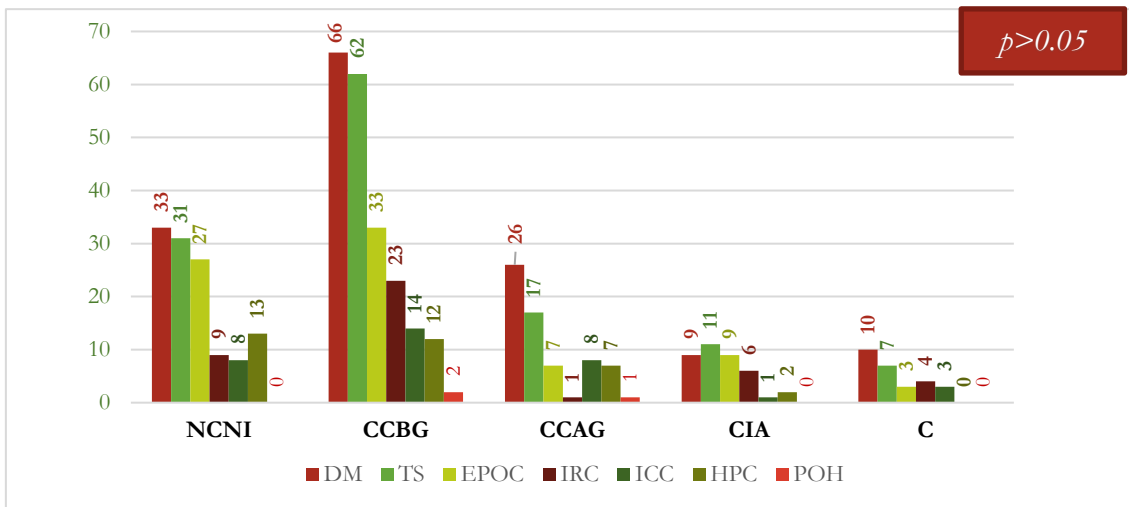
**Figura 20: Distribución de los factores de riesgo en los distintos grupos.**



### 5.2.7. Comorbilidades.

En la Figura 21 se muestra la distribución de las distintas comorbilidades en los distintos grupos: *Diabetes Mellitus* (DM), tumor sólido (TS), enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hepatopatía crónica (HPC) y patología oncohematológica (POH). En ninguna comorbilidad se halló diferencia significativa entre los cinco grupos.

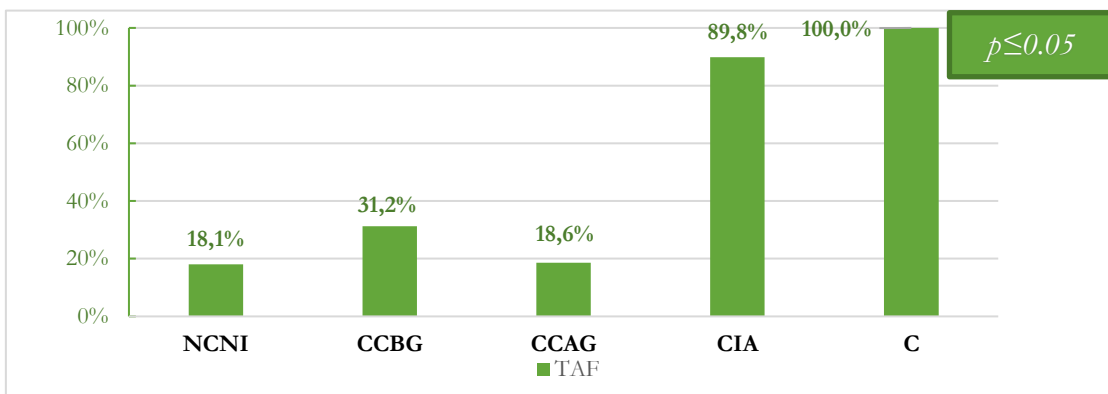
Figura 21: Distribución de las comorbilidades en los distintos grupos.



### 5.2.8. Tratamiento antifúngico

En total fueron 204 (39.5%) pacientes los que recibieron tratamiento antifúngico (TAF) durante su estancia en UCI (Tabla 6). Del total de los tratados, 132 (64.7%) no tuvieron una CI documentada. En el grupo de NCNI fueron 25 (18.1%) pacientes los que recibieron TAF, en el de CCBG fueron 69 (31.2%), en el de CCAG fueron 38 (18.6%), en de CIA fueron 44 (89.8%) y en el de C fueron 28 (100%) (Figura 22). Las diferencias encontradas entre los cinco grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

Figura 22: Pacientes de los 5 grupos con tratamiento antifúngico.





### 5.2.9. Mortalidad.

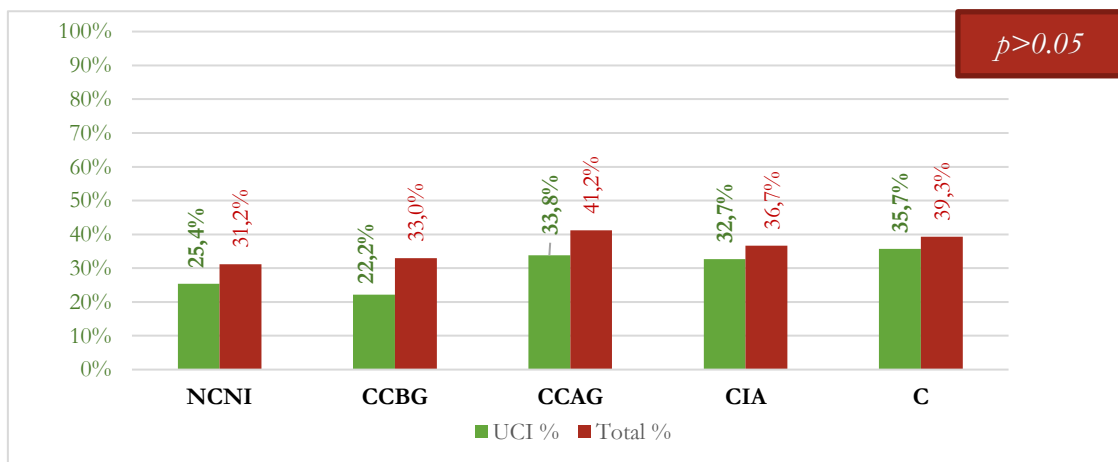
#### 5.2.9.1. En UCI.

La mortalidad registrada en los distintos grupos fue la siguiente: 35 (25.4%) pacientes en el grupo de NCNI, 49 (22.2%) en el de CCBG, 27 (33.8%) pacientes en el de CCAG, 16 (32.7%) pacientes en el de CIA y de 10 (35.7%) pacientes en el de C. No se hallaron diferencias significativas entre los cinco grupos ( $p=0.226$ ).

#### 5.2.9.2. Total.

La mortalidad total registrada en los distintos grupos fue la siguiente: 43 (31.2%) pacientes en el grupo de NCNI, 73 (33.0%) en el de CCBG, 33 (41.2%) pacientes en el de CCAG, 18 (36.7%) pacientes en el de CIA y de 11 (39.3%) pacientes en el de C. No se hallaron diferencias significativas entre los cinco grupos ( $p=0.562$ ).

**Figura 23: Mortalidad en UCI y total registrada en los cinco grupos.**



### 5.2.10. Aislamientos microbiológicos.

En total se procesaron 7099 muestras: 836 hemocultivos, 204 líquidos peritoneales, 1873 muestras respiratorias (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar y exudado faríngeo), 1740 muestras de orina, 1678 exudados rectales, 267 exudados de herida quirúrgicas, 201 catéteres intravasculares y 300 muestras de localizaciones distintas a las anteriores (Tabla 7). Del total, 2524 (35.5%) fueron positivas, siendo 2323 (92%) positivas para una sola especie de *Candida* y 201 (8%) para aislamientos mixtos. Del total de positivas, las muestras respiratorias (37%), seguidas de rectales (35%) y orinas (16.3%), fueron las de mayor tasa de positividad (Tabla 7). El resto de muestras mostraron una positividad inferior al 5 % (Figura 24 y Figura 25).

En las muestras positivas con un solo aislamiento, *C. albicans* fue la más aislada (54.7%), seguida de *C. glabrata* (16.5%), *C. parapsilosis* (8.2%), *C. tropicalis* (7.2%) y *C. krusei* (3%). Los aislados de *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. dubliniensis* y *C. guilliermondii*, representaron únicamente el 0.6% de los aislados. Por otra parte, en un 1.9% de los casos no se identificó la especie de *Candida* aislada (Figura 26).

En las muestras con aislamientos mixtos, las de origen rectal (45.7%), seguidas de las respiratorias (38.8%) y de orina (7%) fueron las que presentaron mayor tasa de positividad. El resto de muestras presentaron una positividad para aislamientos mixtos de *Candida* inferior al 5%. Los aislamientos mixtos con más positividad fueron la combinación de *C. albicans* más *C. glabrata* y de *C. albicans* más *C. tropicalis*.

En las muestras de hemocultivos, *C. albicans* fue la más aislada con un total de 14 cultivo positivos, seguido de *C. parapsilosis* (n=9), *C. glabrata* (n=8) y *C. tropicalis* (n=1). Hubo dos hemocultivos que fueron positivos para *C. albicans* y *C. glabrata* conjuntamente (Figura 27).

En las muestras de líquido peritoneal, *C. albicans* también fue la muestra con más positividad con un total de 28 aislados; le siguieron, *C. glabrata* (n=23), *C. tropicalis* (n=6), *C. parapsilosis* (n=5) y, con una muestra positiva, *C. famata*, *C. dubliniensis* y *C. guilliermondii*. Hubo 3 muestras de líquido peritoneal positivas para cultivos mixtos: dos de ellos para *C. albicans* más *C. glabrata* y uno para *C. tropicalis* más *C. glabrata* (Figura 28).

Desde la Figura 29 a la Figura 34 se muestran el número de cultivos positivos para el resto de las localizaciones.

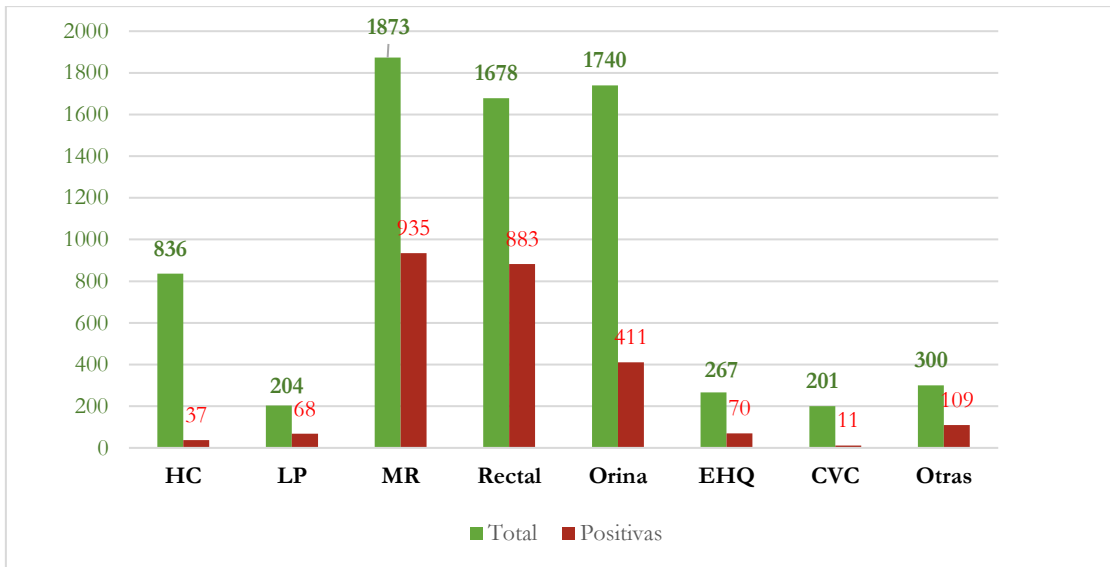
Tabla 7: Aislamientos microbiológicos.

	Total	HC	LP	MR	Orina	Rectal	EHQ	CAT	Otras
<b>Total de Muestras, n (%)</b>	7099 (100)	836 (11.8)	204 (2.9)	1873 (26.4)	1740 (24.5)	1678 (23.6)	267 (3.8)	201 (2.8)	300 (4.2)
Muestras positivas, n (%)	2524 (35.5)	37 (1.46)	68 (2.7)	935 (37)	411 (16.3)	883 (35)	70 (2.8)	11 (0.4)	109 (4.3)
<b>Aislamientos únicos, n (%)</b>	2323 (92)	35 (1.5)	65 (2.8)	857 (36.9)	397 (17.1)	791 (34.1)	63 (2.7)	11 (0.5)	104 (4.5)
<i>C. albicans</i> , n (%)	1380 (54.7)	14 (1)	28 (2)	548 (39.7)	198 (14.3)	473 (34.3)	39 (2.8)	5 (0.4)	75 (5.4)
<i>C. glabrata</i> , n (%)	417 (16.5)	8 (1.8)	23 (5.5)	103 (24.7)	91 (21.8)	163 (39)	14 (3.35)	4 (0.9)	11 (2.6)
<i>C. parapsilosis</i> , n (%)	207 (8.2)	9 (4.3)	5 (2.4)	79 (38.1)	47 (22.7)	60 (29)	2 (1)	2 (1)	3 (1.4)
<i>C. tropicalis</i> , n (%)	181 (7.2)	3 (1.6)	6 (3.3)	65 (36)	45 (25)	58 (32)	3 (1.6)	0	1 (0.5)
<i>C. krusei</i> , n (%)	75 (3)	1 (1.3)	1 (1.3)	31 (41.3)	8 (10.6)	24 (32)	0	0	10 (13)
<i>C. lusitanae</i> , n (%)	6 (0.23)	0	1 (16.6)	3 (50)	0	1 (16.6)	1 (16.6)	0	0
<i>C. famata</i> , n (%)	4 (0.15)	0	1 (0.25)	1 (0.25)	0	1 (0.25)	1 (0.25)	0	0
<i>C. dubliniensis</i> , n (%)	3 (0.11)	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
<i>C. guilliermondii</i> , n (%)	2 (0.08)	0	0	1 (50)	0	1 (50)	0	0	0
<i>Candida</i> spp., n (%)	48 (1.9)	0	0	25 (52.1)	8 (16.6)	9 (18.7)	2 (4.2)	0	4 (8.3)
<b>Aislamientos mixtos, n (%)</b>	201 (8)	2 (1)	3 (1.5)	78 (38.8)	14 (7)	92 (45.7)	7 (3.5)	0	5 (2.5)
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> , n (%)	96 (3.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	36 (37.5)	5 (5.2)	47 (49)	1 (1)	0	3 (1.5)
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i> , n (%)	44 (1.74)	0	0	14 (31.8)	6 (13.7)	21 (47.7)	3 (6.8)	0	0
<i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i> , n (%)	3 (0.11)	0	0	2 (66.6)	0	0	1 (33.3)	0	0
<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i> , n (%)	5 (0.2)	0	0	3 (60)	1 (20)	1 (20)	0	0	0
<i>C. albicans</i> + <i>C. lusitanae</i> , n (%)	4 (0.15)	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0	0
<i>C. albicans</i> + <i>Candida</i> spp., n (%)	2 (0.08)	0	0	1 (50)	0	1 (50)	0	0	0
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. glabrata</i> , n (%)	15 (0.6)	0	1 (6.6)	7 (46.6)	0	6 (40)	0	0	1 (6.6)
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. parapsilosis</i> , n (%)	10 (0.4)	0	0	6 (60)	1 (10)	3 (30)	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. glabrata</i>	8 (0.3)	0	0	4 (50)	0	4 (50)	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i> + <i>Candida</i> spp., n (%)	5 (0.2)	0	0	1 (20)	0	2 (40)	1 (20)	0	1 (20)
<i>C. krusei</i> + <i>C. tropicalis</i> , n (%)	3 (0.11)	0	0	0	0	3 (100)	0	0	0
<i>C. krusei</i> + <i>C. guilliermondii</i>	1 (0.04)	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i> + <i>C. glabrata</i> , n (%)	4 (0.15)	0	0	1 (25)	0	3 (75)	0	0	0
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i> + <i>C. krusei</i> , n (%)	1 (0.04)	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0

HC: Hemocultivo; LP: Líquido Peritoneal; MR: Muestra respiratoria (incluye aspirado traqueal, lavado broncoalveolar y exudado faríngeo);

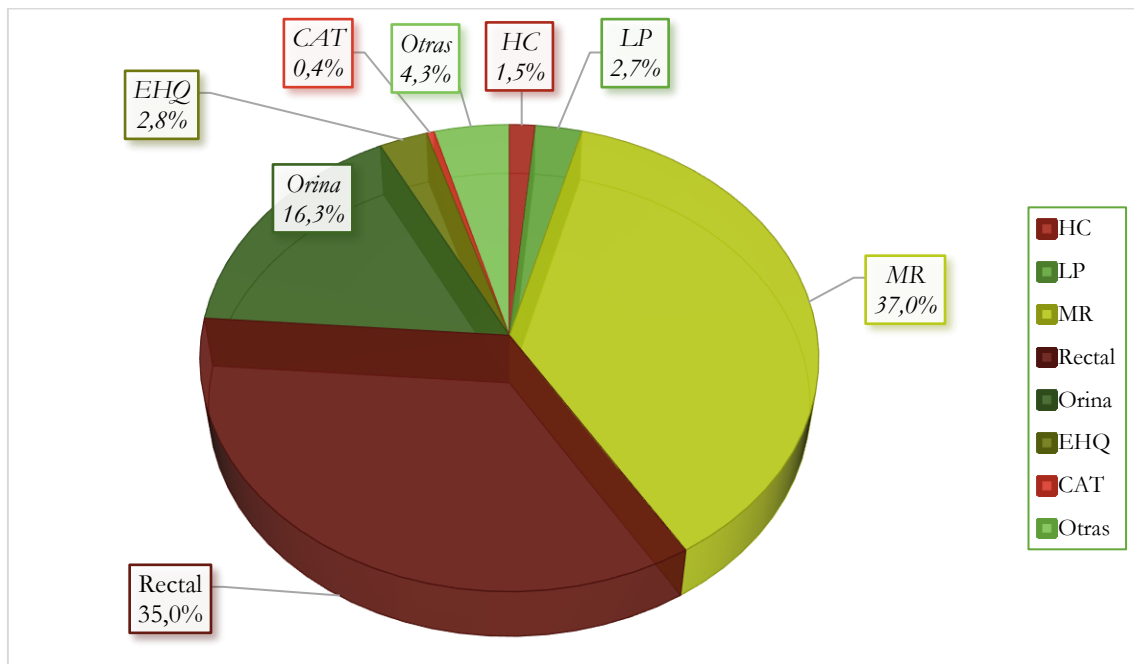
EHQ: Exudado de Herida Quirúrgica; CAT: Catéter.

Figura 24: Distribución de muestras positivas por localización.



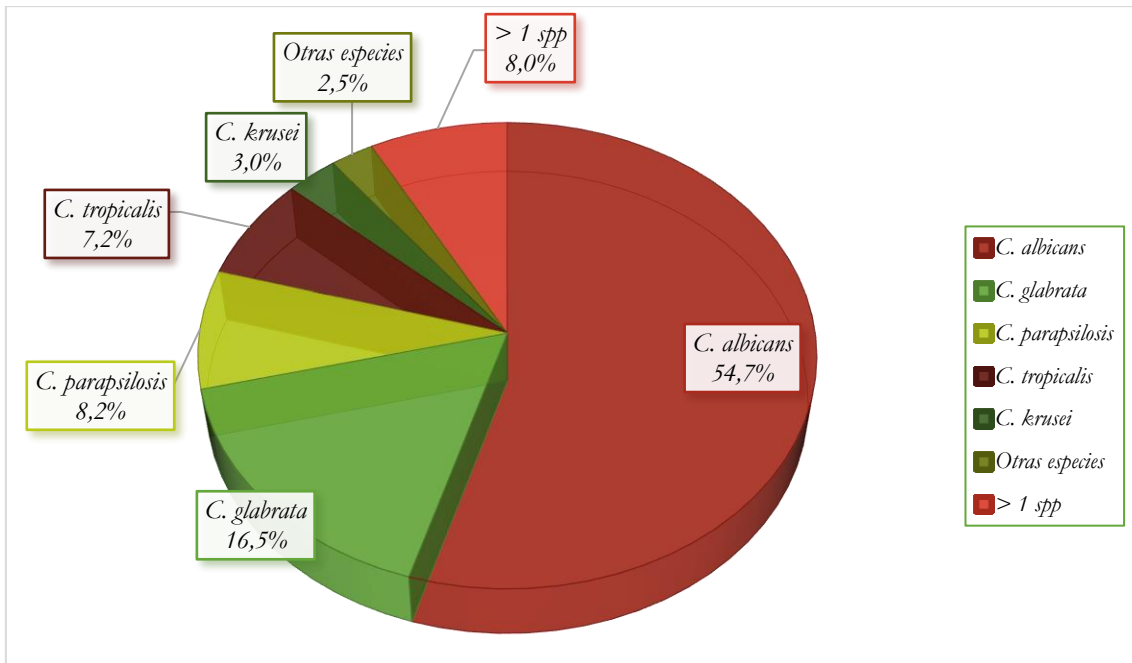
HC: Hemocultivo; LP: Líquido Peritoneal; MR: Muestra respiratoria (incluye aspirado traqueal, lavado broncoalveolar y exudado faríngeo); EHQ: Exudado de Herida Quirúrgica; CAT: Catéter.

Figura 25: Porcentaje de positividad de las distintas muestras.



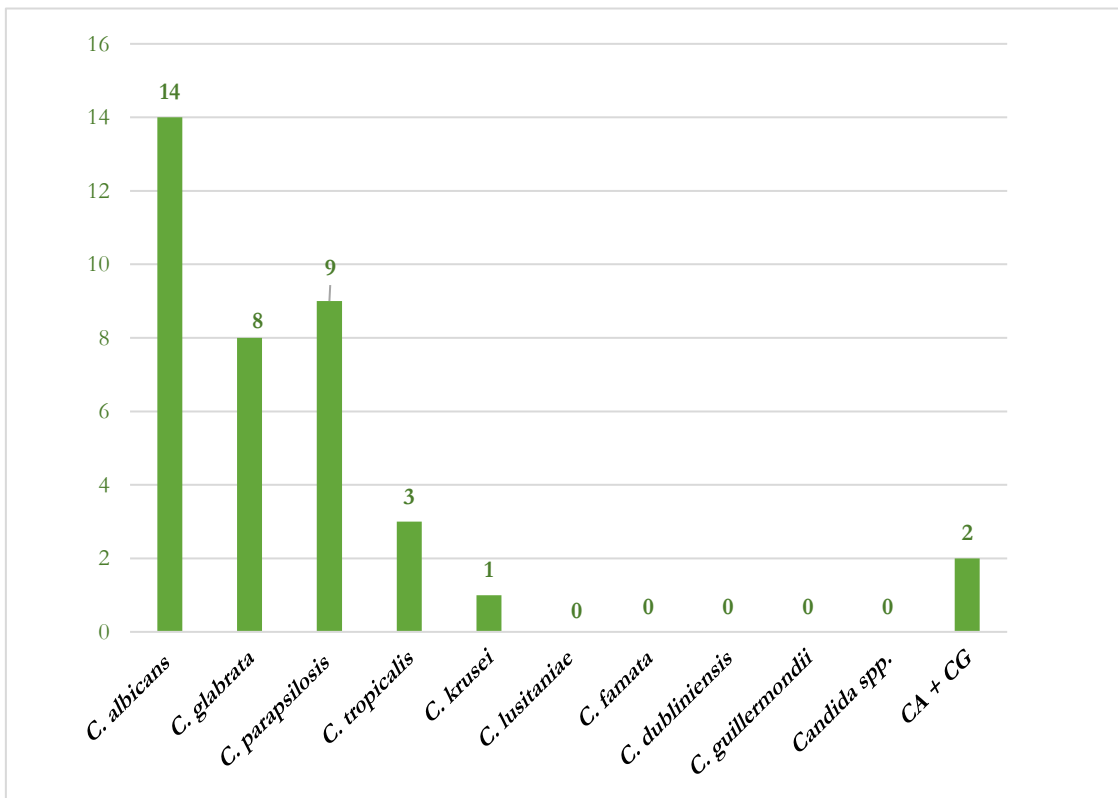
HC: Hemocultivo; LP: Líquido Peritoneal; CAT: Catéter; EHQ: Exudado de Herida Quirúrgica; MR: Muestra respiratoria (incluye aspirado traqueal, Lavado broncoalveolar y exudado faríngeo)

Figura 26: Total de especies de *Candida* aisladas.



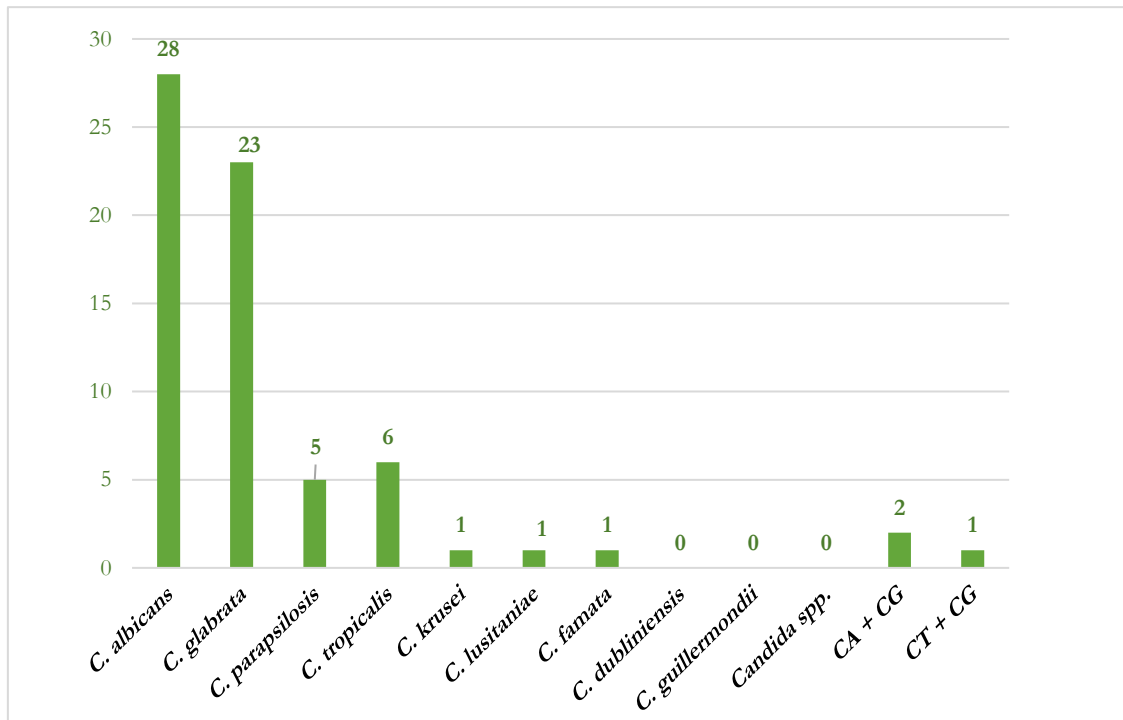
Otras especies: *C. lusitaniae* (0.2%), *C. famata* (0.2%); *C. dubliniensis* (0.1%); *C. guilliermondii* (0.1%); *Candida* spp. (1.9%).

Figura 27: Especies de *Candida* aisladas en hemocultivos.



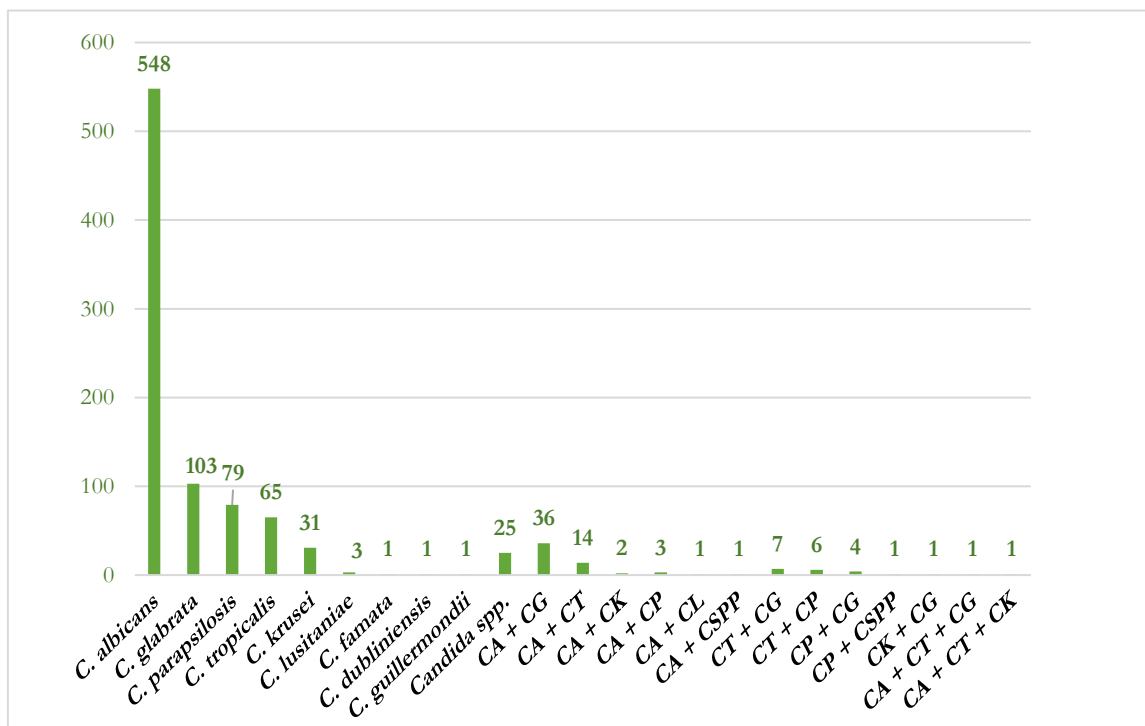
CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*.

Figura 28: Especies de *Candida* aisladas en muestras de líquido peritoneal.



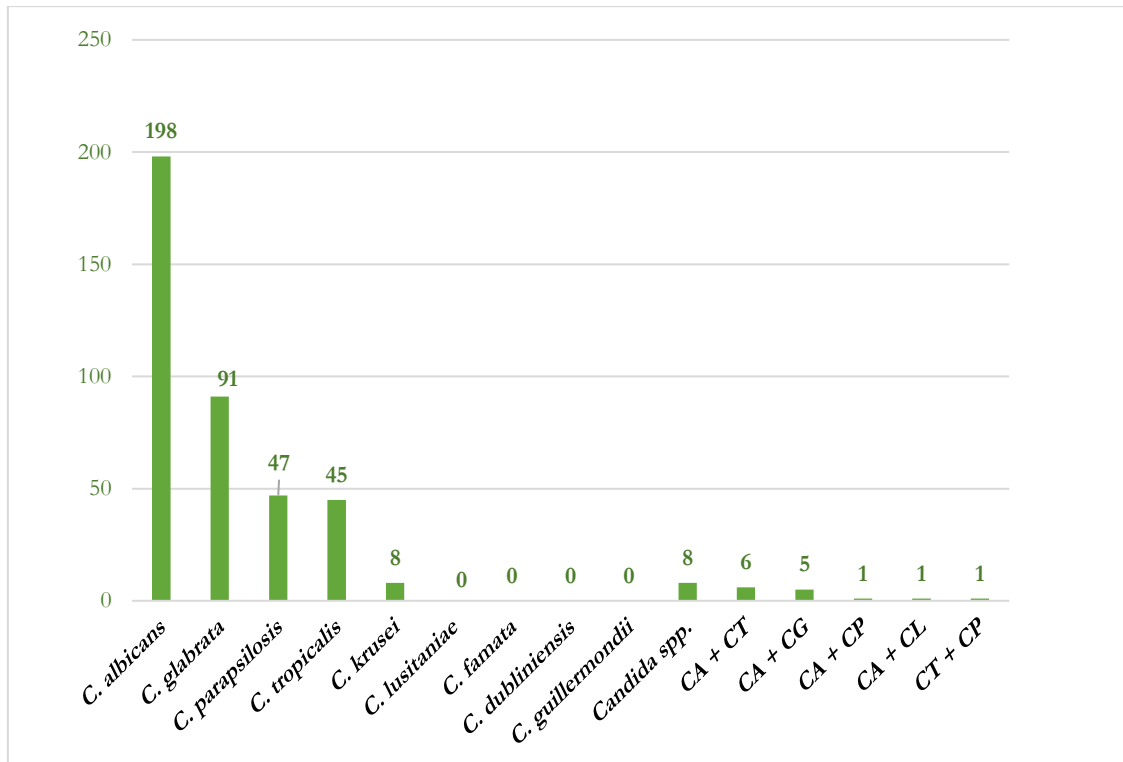
CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*; CT: *C. tropicalis*.

Figura 29: Especies de *Candida* aisladas en muestras respiratorias.



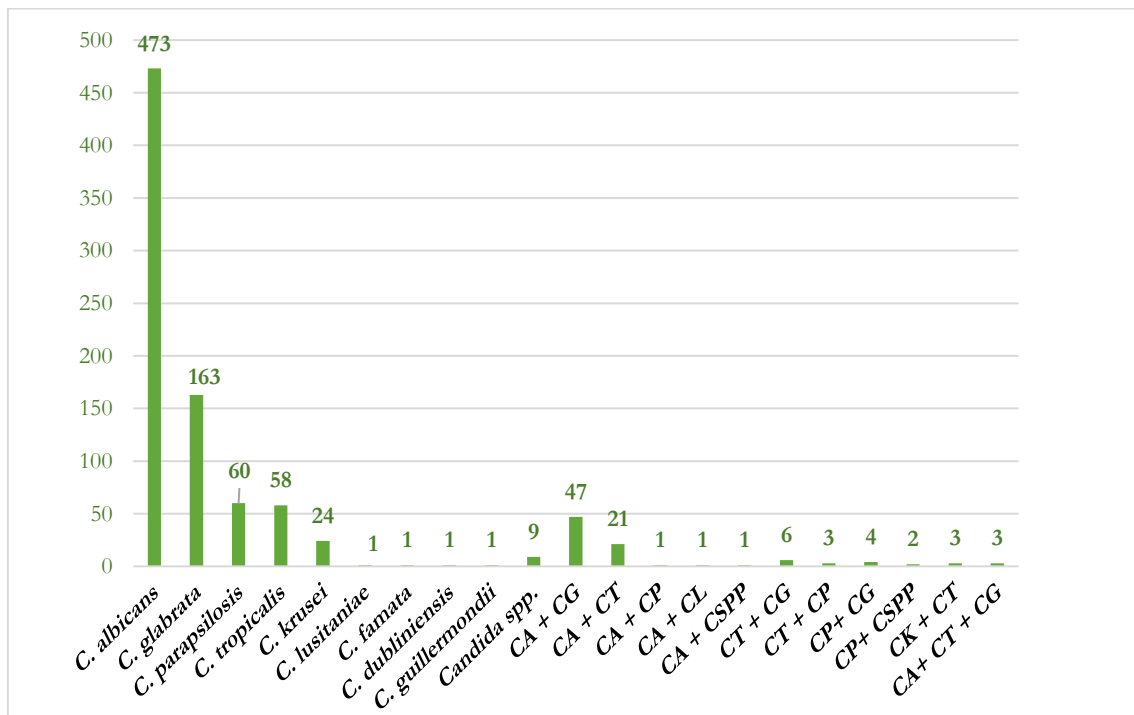
CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*; CT: *C. tropicalis*; CK: *C. krusei*; CP: *C. parapsilosis*; CL: *C. lusitanae*; CSPP: *Candida spp.*; CGU: *C. guilliermondii*.

Figura 30: Especies de *Candida* aisladas en muestras de orinas.



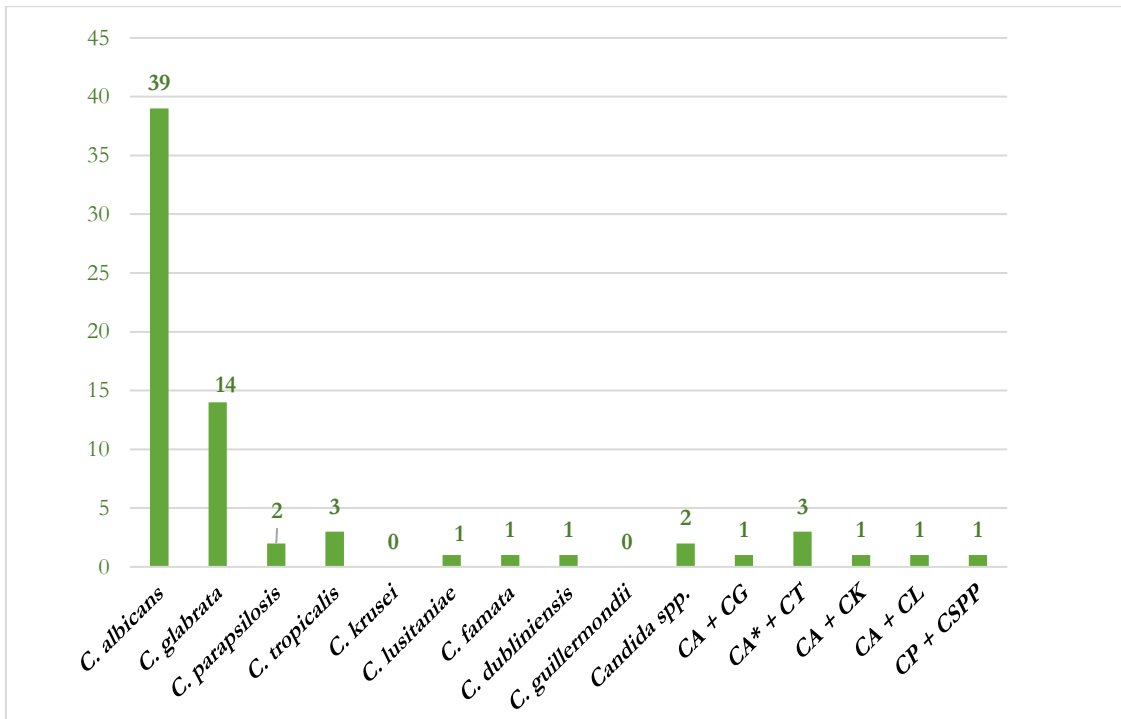
CA: *C. albicans*; CT: *C. tropicalis*; CG: *C. glabrata*; CP: *C. parapsilosis*; CL: *C. lusitaniae*.

Figura 31: Especies de *Candida* aisladas en muestras rectales.



CA: *C. albicans*; CT: *C. tropicalis*; CG: *C. glabrata*; CP: *C. parapsilosis*; CL: *C. lusitaniae*; CSPP: *Candida spp.*; CK: *C. krusei*.

Figura 32: Especies de *Candida* aisladas en exudados de heridas quirúrgicas.



CA: *C. albicans*; CT: *C. tropicalis*; CG: *C. glabrata*; CK: *C. krusei*; CL: *C. lusitaniae*; CSPP: *Candida spp.*

Figura 33: Especies de *Candida* aisladas en catéteres vasculares.

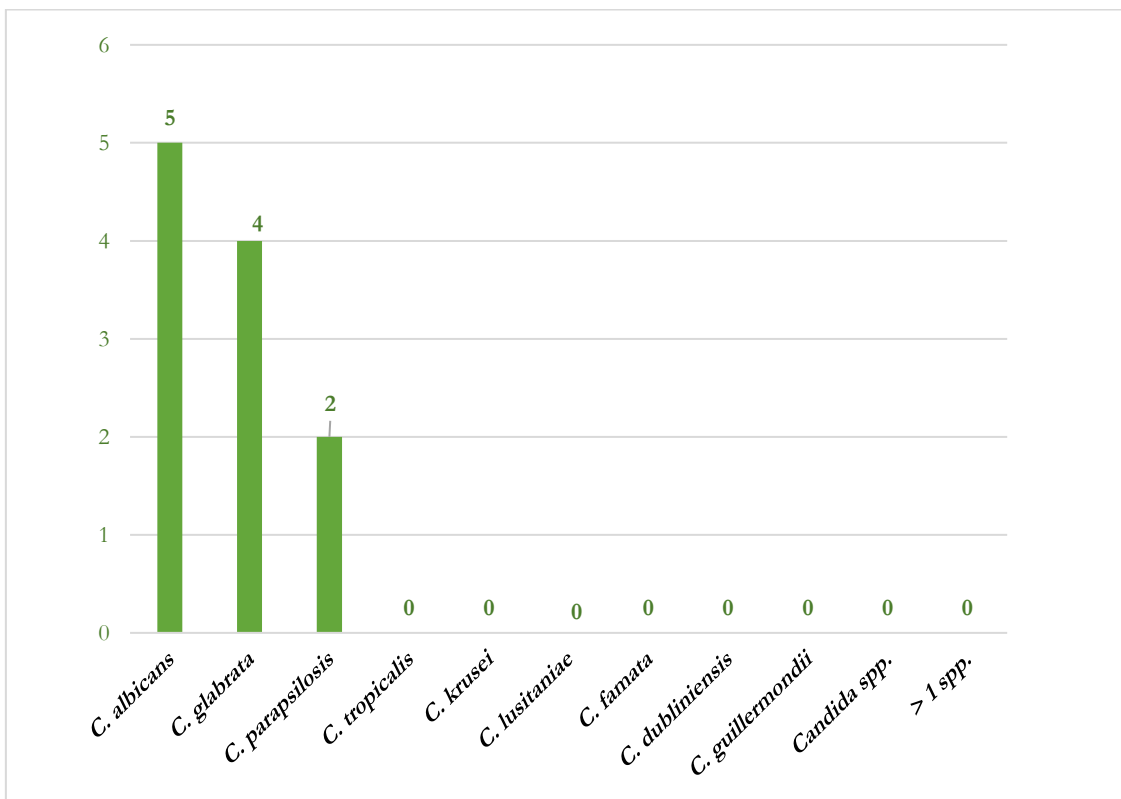
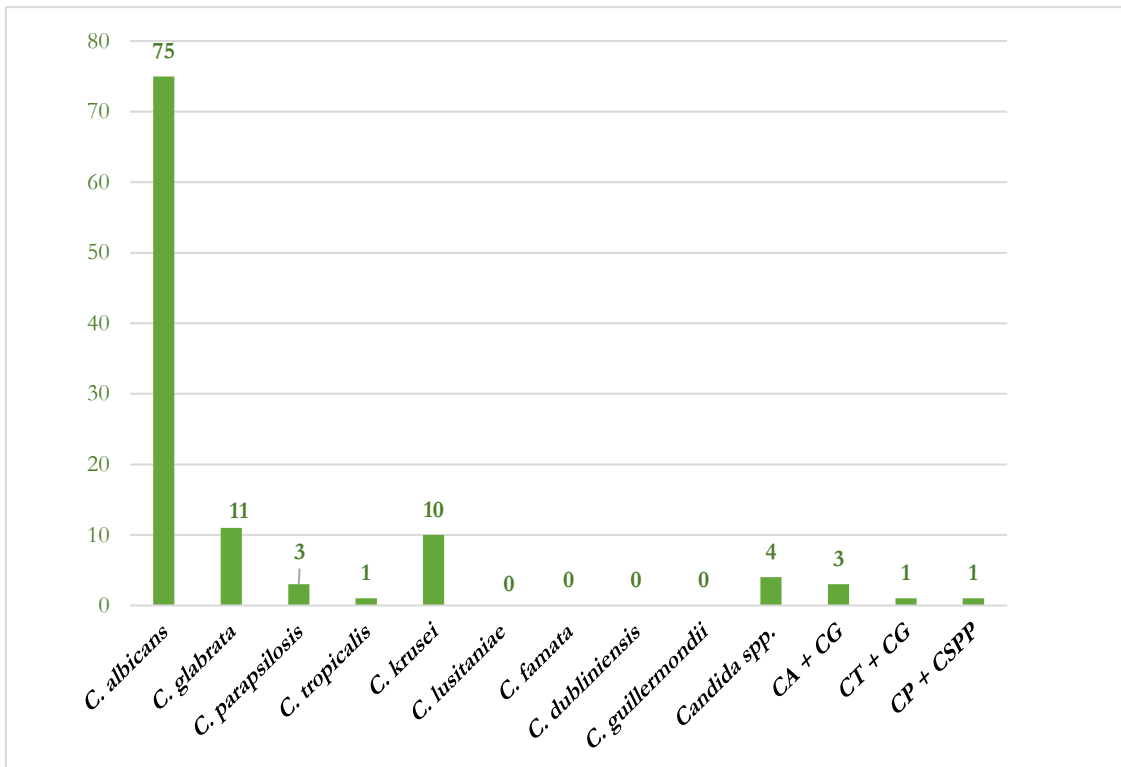




Figura 34: Especies de *Candida* aisladas en muestras en otras localizaciones.

CA: *C. albicans*; CT: *C. tropicalis*; CG: *C. glabrata*; CSPP: *Candida spp.*

### 5.3. Análisis de los pacientes en base al tratamiento antifúngico (TAF)

De los 516 pacientes incluidos en el estudio, 312 (60.4%) no recibieron tratamiento y 204 (39.5%) sí lo recibieron. En la Tabla 8 se muestran las características de los pacientes en función si recibieron o no tratamiento antifúngico (TAF).

Tanto la media de edad como la proporción de género fue similar en ambos grupos, no hallándose diferencias significativas.

Los valores al ingreso en UCI de APACHE II y SOFA fueron respectivamente de  $18.1 \pm 5.7$  y 8 (5–10) en los no tratados y de  $20.1 \pm 6.3$  y 7 (5–10) en los tratados. No se hallaron diferencias significativas.

Los valores máximos durante la estancia en UCI de APACHE II, SOFA y *Candida Score* obtenidos en los no tratados fueron respectivamente de  $16.7 \pm 6, 7$  (4–10) y 3 (2–4), y en los tratados de  $19.9 \pm 6.2, 8$  (6–11) y 4 (3–5). Entre los dos grupos se hallaron diferencias significativas en cada uno de las escalas.

El tiempo de estancia en UCI y hospitalaria fue de 13 (9-20) y 33 (20-54) respectivamente en los no tratados y de 21 (13-37) y 47 (27-71) en los tratados. En ambos tiempos se obtuvieron diferencias significativas.

De los pacientes que no recibieron TAF, 220 (70.5%) fueron quirúrgicos y 92 (29.5%) médicos. En los que sí recibieron TAF 171 (83.8%) fueron quirúrgicos y 33 (16.2%) médicos. Se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos.

De los factores de riesgo analizados se objetivó diferencias estadísticas en la ventilación mecánica y en la nutrición parenteral total. En el caso de las comorbilidades estudiadas sólo se objetivó estas diferencias en la hepatopatía crónica.

La mortalidad en UCI y Hospitalaria fue del 24.7% y 32.7% respectivamente en los no tratados y del 27.5% y 37.2% en los tratados. No se observaron diferencias.

En cuanto a la clasificación según el diagnóstico microbiológico la distribución entre no tratados vs. tratados fue de: 113 vs. 25 en NCNI, 152 vs. 59 en CCBG, 42 vs. 38 en CCAG, 5 vs. 44 en los pacientes con CIA y de 0 vs. 28 en los pacientes con candidemias. Se hallaron diferencias significativas en todos los grupos, excepto en el de CCAG.

Tabla 8: Características clínicas de los pacientes en base al tratamiento antifúngico.

	Total n=516	No Tratados n=312	Tratados n=204	P
<b>MEDIA DE EDAD, AÑOS<sup>1</sup></b>	65.1 ± 14.3	65.7 ± 14.7	62.7 ± 12.4	0.148
<b>HOMBRES/ MUJERES, %</b>	66.5 / 33.5	66.6/33.3	66.2/33.8	0.908
<b>VALOR AL INGRESO EN UCI</b>				
APACHE II <sup>1</sup>	18.4 ± 6.2	18.1 ± 5.7	20.1 ± 6.3	0.265
SOFA <sup>2</sup>	7.5 (5 – 10)	8 (5–10)	7 (5–10)	0.497
<b>VALOR MÁXIMO DURANTE LA ESTANCIA EN UCI.</b>				
APACHE II <sup>1</sup>	18.1 ± 6.3	16.7 ± 6	19.9 ± 6.2	<0.001
SOFA <sup>2</sup>	7 (5–10)	7 (4–10)	8 (6–11)	0.003
CANDIDA SCORE <sup>2</sup>	4 (3–4)	3 (2–4)	4 (3–5)	<0.001
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN UCI, DÍAS<sup>2</sup></b>	15 (10–27)	13 (9–20)	21 (13–37)	<0.001
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN HOSPITAL, DÍAS<sup>2</sup></b>	37 (22–59)	33 (20–54)	47 (27–71)	<0.001
<b>TIPO PACIENTES, N (%)</b>				<0.001
Quirúrgicos	391 (75.7)	220 (70.5)	171 (83.8)	
Médicos	125 (24.3)	92 (29.5)	33 (16.2)	
<b>CIRUGÍA ABDOMINAL, N (%)</b>	382 (74.0)	215 (68.9)	167 (81.9)	0.003
<b>FACTORES DE RIESGO, N (%)</b>				
Catéter venoso central	513 (99.4)	310 (99.4)	203 (99.5)	0.689
Catéter arterial	442 (87.7)	257 (85.4)	185 (91.1)	0.054
Catéter urinario	509 (98.6)	308 (98.7)	201 (98.5)	0.628
Ventilación mecánica	448 (86.8)	260 (83.3)	188 (92.2)	<0.001
Nutrición parenteral total	428 (82.9)	242 (77.6)	186 (91.2)	0.004
AAE	507 (98.3)	304 (97.4)	203 (99.5)	0.078
<b>COMORBILIDADES, N (%)</b>				
Tumor sólido	128 (24.8)	76 (24.4)	52 (25.5)	0.771
Diabetes mellitus	144 (27.9)	90 (28.8)	54 (26.5)	0.556
EPOC	79 (15.3)	49 (15.7)	30 (14.7)	0.758
Insuficiencia Renal Crónica	53 (10.3)	30 (9.6)	23 (11.3)	0.544
Insuficiencia Cardíaca	34 (6.6)	23 (7.4)	11 (5.4)	0.376
Hepatopatía Crónica	34 (6.6)	26 (8.3)	8 (3.9)	0.048
Patología Oncohematológica	3 (0.9)	2 (1.1)	1 (0.7)	0.698
<b>MORTALIDAD EN UCI, N (%)</b>	133 (25.8)	77 (24.7)	56 (27.5)	0.482
<b>MORTALIDAD HOSPITALARIA, N (%)</b>	178 (34.6)	102 (32.7)	76 (37.2)	0.268
<b>DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO N (%)</b>				
NCNI	138 (26.7)	113 (36.2)	25 (12.3)	<0.001
CCBG	221 (42.8)	152 (48.7)	69 (33.8)	<0.001
CCAG	80 (15.5)	42 (13.5)	38 (18.6)	0.113
CIA	49 (9.5)	5 (1.6)	44 (21.6)	<0.001
Candidemia	28 (5.4)	-	28 (13.7)	<0.001

<sup>1</sup>Media ± SD; <sup>2</sup>Mediana (percentiles 25-75); <sup>3</sup>P, significación estadística.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; AAE: Antibioterapia de Amplio Espectro; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

### 5.3.1. Tiempo de estancia según TAF en los distintos grupos de pacientes.

Analizando el tiempo de estancia, tanto hospitalaria como en UCI, de los distintos grupos y según si los pacientes recibieron o no tratamiento antifúngico, se observó un aumento significativo en el tiempo de estancia hospitalaria en los grupos de CCBG y CIA, y un aumento significativo en la estancia en UCI en los grupos de NCNI, CCBG, CCAG y CIA (Tabla 9).

**Tabla 9: Tiempo de estancia según TAF en los distintos grupos de estudio.**

	Mediana de días en Hospital		<i>P</i>	Mediana de días en UCI		<i>P</i>
	No tratados	Tratados		No Tratados	Tratados	
<b>NCNI</b>	30 (19-50)	38 (27-51)	0.075	12 (8-18)	17 (11-26)	<b>0.035</b>
<b>CCBG</b>	33 (19-52)	49 (22-72)	<b>0.003</b>	13 (9-18)	18(11-33)	<b>0.001</b>
<b>CCAG</b>	38 (26-73)	21 (28-82)	0.270	18 (13-24)	27 (16-42)	<b>0.005</b>
<b>CIA</b>	33 (23-40)	55 (34-77)	<b>0.027</b>	12 (11-16)	27 (14-46)	<b>0.022</b>
<b>C</b>	-	39 (24-59)	-	-	27 (15-39)	-

### 5.3.2. Mortalidad según TAF en los distintos grupos de estudio.

La mortalidad tanto hospitalaria como en UCI según si el paciente recibió o no TAF se muestra en la Tabla 10. No se hallaron diferencias significativas en los distintos grupos.

**Tabla 10: Mortalidad según TAF en los distintos grupos diagnóstico.**

	Mortalidad Hospitalaria			<i>P</i>	Mortalidad en UCI			<i>P</i>
	No tratados	Tratados	Total		No Tratados	Tratados	Total	
<b>NCNI, n (%)</b>	37 (26.9)	6 (4.3)	43 (24.1)	>0.05	29 (21)	6 (4.3)	35 (26.1)	>0.05
<b>CCBG, n (%)</b>	46 (20.8)	27 (12.2)	73 (41)	>0.05	31 (14)	18 (8.1)	50 (37.3)	>0.05
<b>CCAG, n (%)</b>	17 (21.2)	16 (20)	33 (18.5)	>0.05	15 (18.8)	12 (15)	27 (20.1)	>0.05
<b>CIA, n (%)</b>	2 (4.2)	16 (33.3)	18 (10.1)	>0.05	2 (4.2)	10 (20.3)	12 (9)	>0.05
<b>C, n (%)</b>	-	11 (39.3)	11 (6.1)	-	-	10 (35.7)	10 (7.5)	-
<b>Total</b>	102 (57.3)	76 (42.7)	178 (100)	>0.05	77 (57.5)	57 (42.5)	134 (100)	>0.05

### 5.4. Pacientes con Candidiasis Invasiva.

En la Tabla 11 se recogen todos los datos del total de pacientes con candidiasis invasiva.

**Tabla 11: Pacientes con Candidiasis Invasiva.**

• <b>Pacientes totales/Candidiasis Invasivas, n (%)</b>	<b>516/77 (14.9)</b>
CIA, n (%)	49 (64.6)
Candidemias, n (%)	28 (36.4)
• <b>Gravedad del paciente al diagnóstico de la CI</b>	
No sepsis/Sepsis	10/9
Sepsis grave/Shock séptico	24/34
• <b>Pacientes colonizados, n (%)</b>	<b>71 (92.2)</b>
CIA/ Candidemia	46 (93.9) / 25 (89.3)
<b>Pacientes infectados y colonizados por la misma <i>Candida</i> productora de CI, n (%)</b>	<b>68 (95.7)</b>
CIA/ Candidemia	46 (100) / 22 (88)
• <b><i>Candida</i> spp. causantes de la CI (n, %)</b>	
<b><i>C. albicans</i>, n (%)</b>	<b>35 (45.5)</b>
CIA/Candidemia	25 (51) / 10 (35.7)
<b><i>C. glabrata</i> (n, %)</b>	<b>18 (23.4)</b>
CIA/Candidemia	11 (22.4) / 7 (25)
<b><i>C. parapsilosis</i>, n (%)</b>	<b>8 (10.4)</b>
CIA/Candidemia	1 (2) / 7 (25)
<b><i>C. tropicalis</i>, n (%)</b>	<b>8 (10.4)</b>
CIA/Candidemia	6 (12.2) / 2 (7.1)
<b><i>C. krusei</i>, n (%)</b>	<b>2 (2.6)</b>
CIA/Candidemia	1 (2) / 1 (3.6)
<b><i>C. lusitanae</i>, n (%)</b>	<b>1 (1.3)</b>
CIA/Candidemia	1 (2) / 0
<b><i>C. famata</i>, n (%)</b>	<b>1 (1.3)</b>
CIA/Candidemia	1 (2) / 0
<b><i>C. dubliniensis</i>, n (%)</b>	<b>1 (1.3)</b>
CIA/Candidemia	1 (2) / 0
<b><i>C. glabrata</i> + <i>C. albicans</i>, n (%)</b>	<b>3 (3.9)</b>
CIA/Candidemia	2 (4.1) / 1 (3.1)
• <b>Mediana de días entre ingreso en Hospital y desarrollo de CI (percentiles 25-75)</b>	<b>16 (7-25)</b>
CIA / Candidemia	16 (7-25) / 17 (8-26)
• <b>Mediana de días entre ingreso en UCI y desarrollo de CI (percentiles 25-75)</b>	<b>9 (4-17)</b>
CIA / Candidemia	7 (3-15) / 13 (5-18)
• <b>Mediana de días entre colonización y desarrollo de CI (percentiles 25-75)</b>	<b>2 (0-6)</b>
CIA / Candidemia	2 (0-6) / 3 (0-6)
• <b>Mediana de días entre ingreso en UCI e inicio de TAF (percentiles 25-75)</b>	<b>10 (5-14)</b>
CIA / Candidemia	8 (3-13) / 9 (2-16)
• <b>Media de días entre desarrollo de CI e inicio de TAF (<math>\pm</math>desviación estándar)</b>	<b>-1.2<math>\pm</math>6.1</b>
CIA / Candidemia	-2.1 $\pm$ 8 / -0.25 $\pm$ 1.5
• <b>Mortalidad en UCI, n (%)</b>	<b>26 (33.7%)</b>
CIA / Candidemia	16 (32.7) / 10 (37.5)
• <b>Mortalidad Hospitalaria, n (%)</b>	<b>29 (37.7%)</b>
CIA / Candidemia	18 (37.5) / 11 (39.3)

En las Figura 35, Figura 36 y Figura 37 se ilustran la distribución de las especies de *Candida* en los casos de candidiasis invasiva (CI), desglosados en candidiasis intraabdominal (CIA) y candidemias (C).

Figura 35: Especies de *Candida* aisladas en los casos de CI.

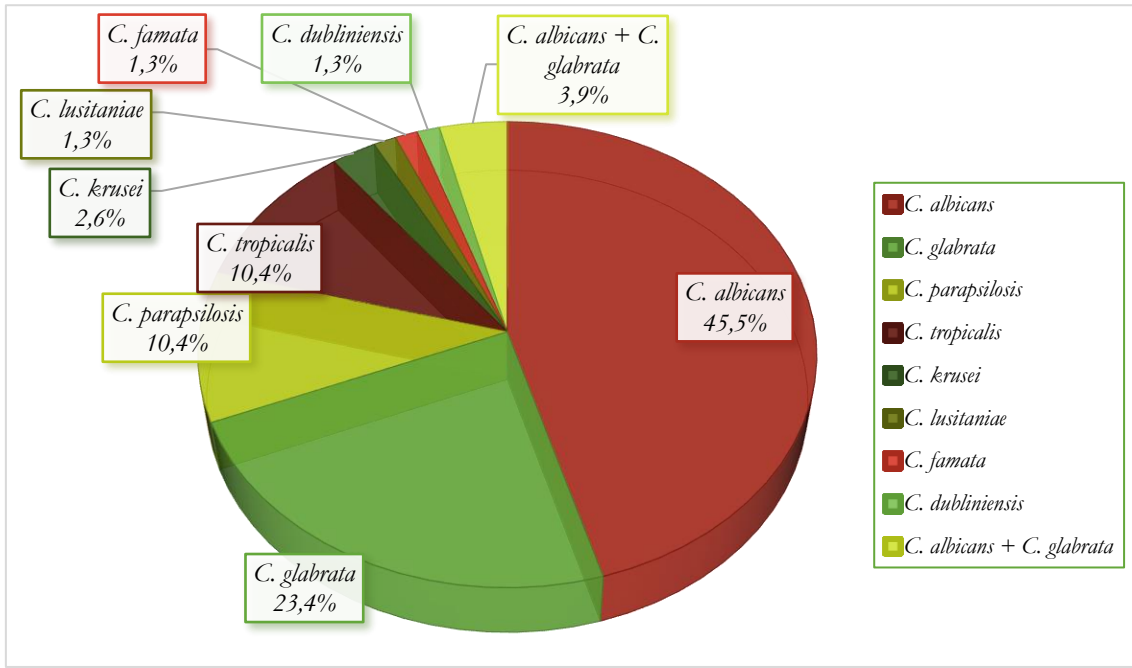


Figura 36: Especies de *Candida* aisladas en los casos de CIA.

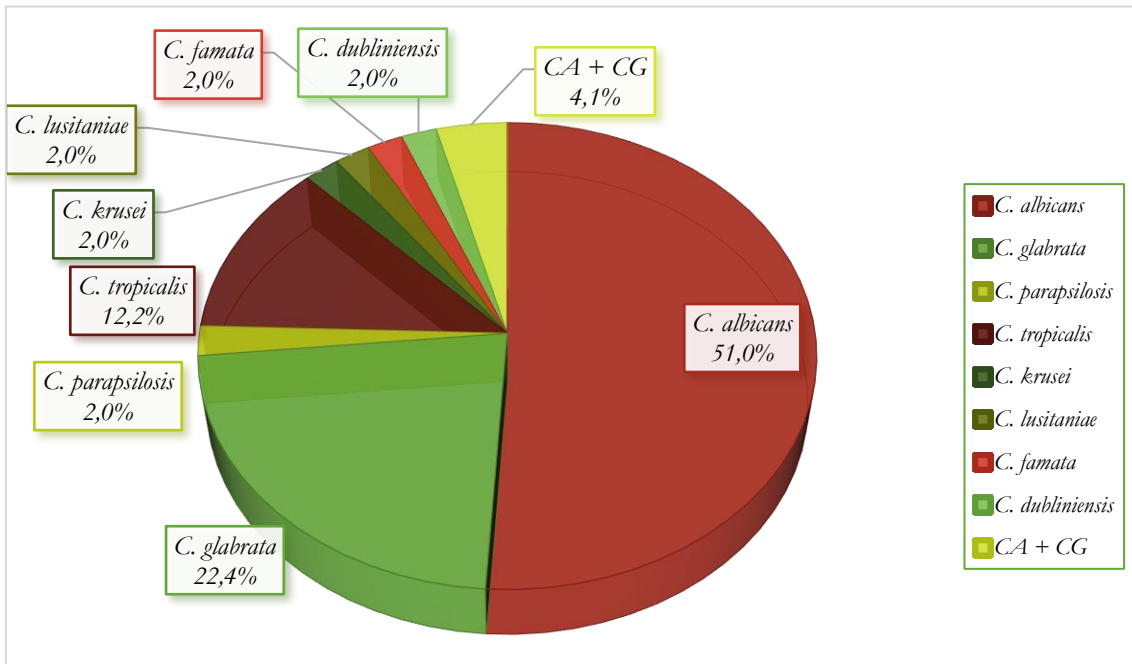
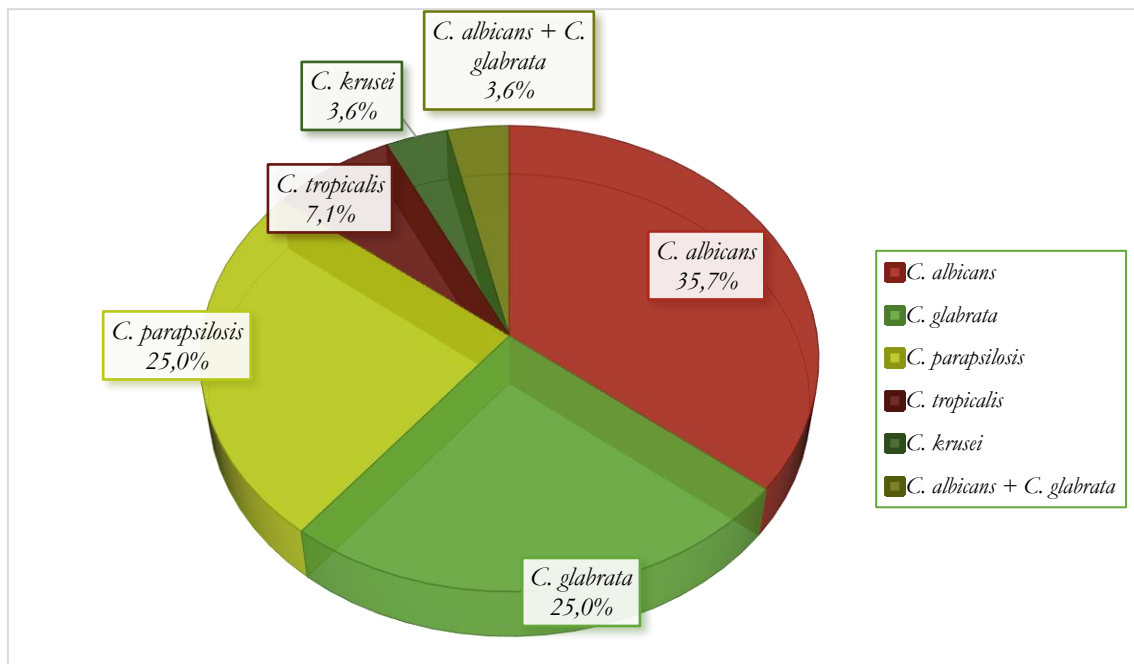


Figura 37: Especies de *Candida* aisladas en los casos de candidemias.



#### 5.4.1. Análisis individual de la colonización.

Del total de pacientes con CI, 71 (92.2%) estaban colonizados y 68 (88.3) tuvieron, al menos, una muestra positiva para la especie productora de la CI. Los estudios de colonización para cada uno de los pacientes con CI se ilustran en la Tabla 12 para los casos de CIA y en la Tabla 13 para los casos de candidemia, mostrando con el mismo color cuando la especie colonizante y productora de la CI son la misma.

Tabla 12: Descripción individual de los pacientes con CIA.

Nº	Candida spp.	Colonización						Especies colonizantes
		Muestras <sup>1</sup> Screening +						
		MR	Or	CAT	Rec	EHQ	Ot	
<b>Casos por <i>Candida albicans</i>.</b>								
1	<i>C. albicans</i>	+			+	+	+	1) <i>C. albicans</i> .
2	<i>C. albicans</i>	+			+	+	+	1) <i>C. albicans</i> .
3	<i>C. albicans</i>	+			+	+		1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. krusei</i>
4	<i>C. albicans</i>	+			+	+	+	1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. tropicalis</i> , 3) <i>C. krusei</i> ,
5	<i>C. albicans</i>	+	+		+	+	+	1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i>
6	<i>C. albicans</i>	+	+		+	+		1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. parapsilosis</i>
7	<i>C. albicans</i>							No colonizado
8	<i>C. albicans</i>	+					+	1) <i>C. albicans</i> .
9	<i>C. albicans</i>	+	+		+	+	+	1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i>
10	<i>C. albicans</i>	+			+	+	+	1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. parapsilosis</i> , 3) <i>C. tropicalis</i>
11	<i>C. albicans</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i>
12	<i>C. albicans</i>	+						1) <i>C. albicans</i> .
13	<i>C. albicans</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> .
14	<i>C. albicans</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> .
15	<i>C. albicans</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> .
16	<i>C. albicans</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> .
17	<i>C. albicans</i>							1) <i>C. albicans</i> .
18	<i>C. albicans</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> .
19	<i>C. albicans</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> .
20	<i>C. albicans</i>	+						1) <i>C. albicans</i> .
21	<i>C. albicans</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. tropicalis</i>
22	<i>C. albicans</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. parapsilosis</i> , 3) <i>C. tropicalis</i>
23	<i>C. albicans</i>		+		+			1) <i>C. albicans</i> .
24	<i>C. albicans</i>							1) <i>C. albicans</i> .
25	<i>C. albicans</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> .
<b>Casos por <i>Candida no albicans</i>.</b>								
26	<i>C. glabrata</i>	+			+			1) <i>C. glabrata</i>
27	<i>C. glabrata</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> .
28	<i>C. glabrata</i>	+	+		+			1) <i>C. glabrata</i>
29	<i>C. glabrata</i>	+	+		+	+	+	1) <i>C. glabrata</i>
30	<i>C. glabrata</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> .
31	<i>C. glabrata</i>	+	+		+	+		1) <i>C. glabrata</i>
32	<i>C. glabrata</i>	+			+			1) <i>C. glabrata</i>
33	<i>C. glabrata</i>	+	+					1) <i>C. glabrata</i>
34	<i>C. glabrata</i>	+						1) <i>C. glabrata</i>
35	<i>C. glabrata</i>	+			+			1) <i>C. glabrata</i>
36	<i>C. glabrata</i>	+			+			1) <i>C. glabrata</i>
37	<i>C. parapsilosis</i>	+	+		+	+		1) <i>C. glabrata</i> , 2) <i>C. parapsilosis</i> .
38	<i>C. tropicalis</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. tropicalis</i> .
39	<i>C. tropicalis</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> , 3) <i>C. tropicalis</i> .
40	<i>C. tropicalis</i>	+	+		+			1) <i>C. tropicalis</i> .
41	<i>C. tropicalis</i>	+			+		+	1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> , 3) <i>C. tropicalis</i> .
42	<i>C. tropicalis</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. tropicalis</i> .
43	<i>C. tropicalis</i>	+	+		+			1) <i>C. tropicalis</i> .
44	<i>C. krusei</i>	+			+		+	1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. krusei</i> .
45	<i>C. lusitaniae</i>	+	+		+	+		1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. tropicalis</i> , 3) <i>C. lusitaniae</i>
46	<i>C. famata</i>	+			+			1) <i>C. famata</i> .
47	<i>C. dubliniensis</i>		+			+		1) <i>C. dubliniensis</i> .
48	<i>CA + CG</i>	+			+	+		1) <i>C. albicans</i> .
49	<i>CA + CG</i>	+	+		+	+		1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> .

<sup>1</sup>MR: Muestras Respiratorias; Or: Orina; CAT: Catéter; Rec: Rectal; EHQ: Exudado Herida Quirúrgica; Ot: Otras muestras  
Se muestra con el mismo color cuando la especie colonizante y productora son la misma.



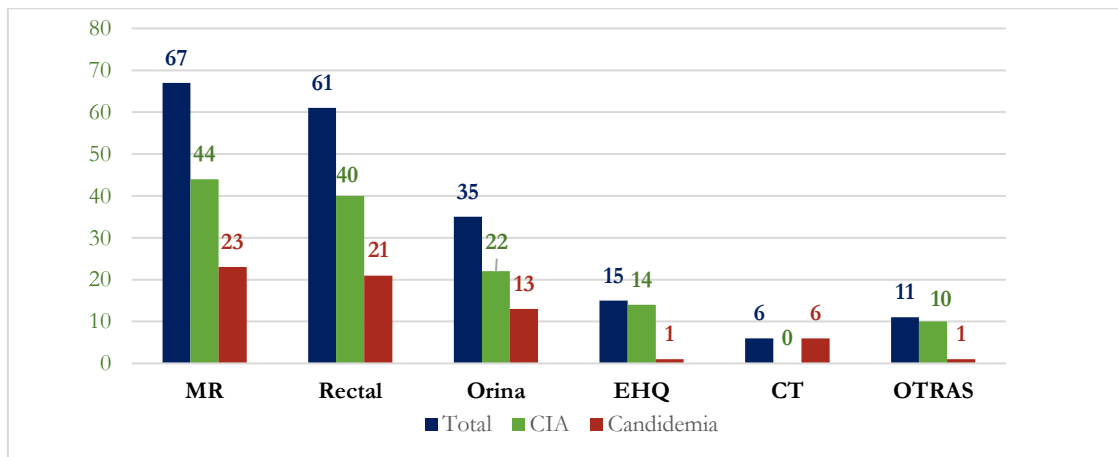
Tabla 13: Descripción individual de los pacientes con Candidemia.

Nº	Candida spp.	Colonización						
		Muestras <sup>1</sup> Screening +						Especies colonizantes.
		MR	Or	CAT	Rec	EHQ	Ot	
<b>Casos por <i>C. albicans</i>.</b>								
1	<i>C. albicans</i>		+					1) <i>C. albicans</i> .
2	<i>C. albicans</i>	+	+	+	+		+	1) <i>C. albicans</i> .
3	<i>C. albicans</i>							No colonizado
4	<i>C. albicans</i>	+	+	+	+			1) <i>C. albicans</i> .
5	<i>C. albicans</i>							No colonizado
6	<i>C. albicans</i>	+	+	+	+			1) <i>C. albicans</i> .
7	<i>C. albicans</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. krusei</i>
8	<i>C. albicans</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> .
9	<i>C. albicans</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> .
10	<i>C. albicans</i>		+		+			1) <i>C. albicans</i> .
<b>Casos por <i>Candida</i> no <i>albicans</i>.</b>								
11	<i>C. glabrata</i>	+		+				1) <i>C. glabrata</i>
12	<i>C. glabrata</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> , 3) <i>C. parapsilosis</i> , 4) <i>C. tropicalis</i> .
13	<i>C. glabrata</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> , 3) <i>C. tropicalis</i> .
14	<i>C. glabrata</i>	+		+	+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> .
15	<i>C. glabrata</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> .
16	<i>C. glabrata</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> , 3) <i>C. tropicalis</i> .
17	<i>C. glabrata</i>	+	+		+			1) <i>C. albicans</i> .
18	<i>C. parapsilosis</i>	+						1) <i>C. parapsilosis</i> .
19	<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+			1) <i>C. parapsilosis</i> .
20	<i>C. parapsilosis</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> .
21	<i>C. parapsilosis</i>	+						1) <i>C. glabrata</i> , 2) <i>C. parapsilosis</i> .
22	<i>C. parapsilosis</i>	+	+		+			1) <i>C. glabrata</i> , 2) <i>C. parapsilosis</i> .
23	<i>C. parapsilosis</i>	+			+			1) <i>C. glabrata</i> , 2) <i>C. parapsilosis</i> .
24	<i>C. parapsilosis</i>							No colonizado.
25	<i>C. tropicalis</i>	+	+		+	+		1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> , 3) <i>C. tropicalis</i> .
26	<i>C. tropicalis</i>	+	+		+			1) <i>C. tropicalis</i> .
27	<i>C. krusei</i>	+			+			1) <i>C. krusei</i> .
<b>Caso de infección mixta.</b>								
28	<i>CA + CG</i>	+			+			1) <i>C. albicans</i> , 2) <i>C. glabrata</i> .

<sup>1</sup>MR: Muestras Respiratorias; Or: Orina; CAT: Catéter; Rec: Rectal; EHQ: Exudado Herida Quirúrgica; Ot: Otras muestras. Se muestra con el mismo color cuando la especie colonizante y productora son la misma.

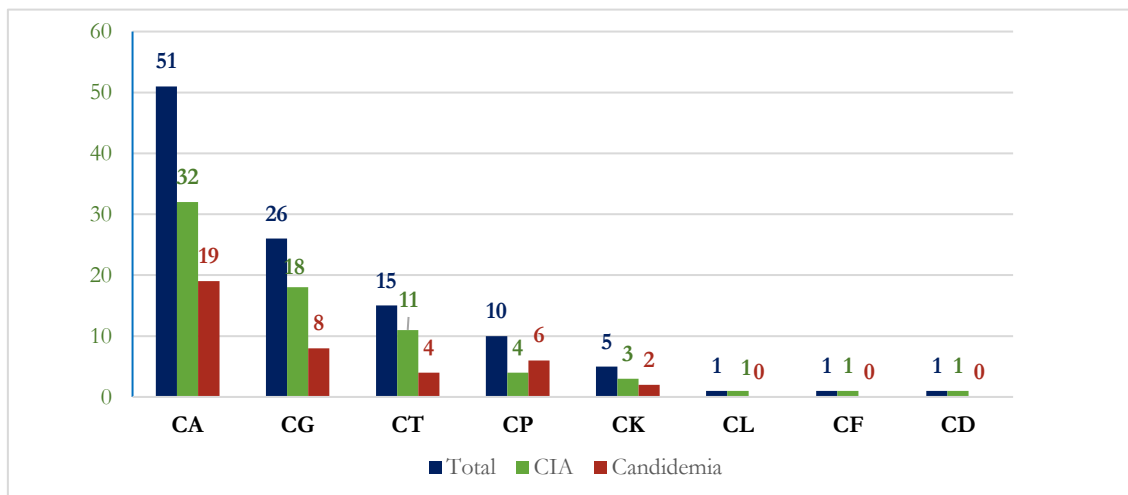
De los 77 casos con candidiasis invasiva, hubo 68 casos infectados y colonizados (CIC). En estos casos las muestras que presentaron positividad en el mayor número de casos fueron las respiratorias con 67 casos, seguidas de las rectales (n=61), orina (n=35), EHQ (n=15) y catéteres (n=6) (Figura 38). Las especies aisladas en los distintos casos fueron: *C. albicans* (51 casos), *C. glabrata* (26 casos), *C. tropicalis* (15 casos), *C. parapsilosis* (10 casos), *C. krusei* (5 casos), *C. lusitaniae* (1 caso), *C. famata* (1 caso) y *C. dubliniensis* (1 caso) (Figura 39).

Figura 38: CIC con cultivos positivos para las distintas localizaciones.



MR: Muestras Respiratorias; Rec: Rectal; Or: Orina; EHQ: Exudado Herida Quirúrgica; CAT: Catéter; Otros: Otras muestras.

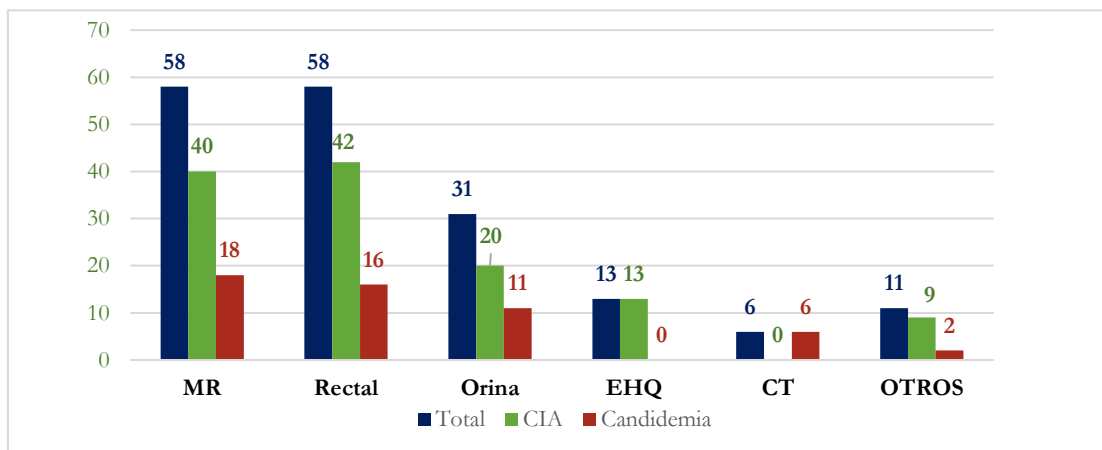
Figura 39: Pacientes CIC con cultivos positivos para las distintas especies de *Candida*



CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*; CT: *C. tropicalis*; CP: *C. parapsilosis*; CK: *C. krusei*; CL: *C. lusitaniae*; CF: *C. famata*; CD: *C. dubliniensis*.

En la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.** se muestran el número de muestras por caso que presentaron positividad a la especie productora de CI. Hubo 58 (40 CIA y 18 C) casos con muestras respiratorias positivas con la especie productora, 31 (20 CIA y 11 C) con muestras de orina, 58 (42 CIA y 16 C) con muestras rectales positivas, 6 casos (0 CIA y 6 C) con muestras de catéter positiva, 13 casos (13 CIA y 0 C) con EHQ positivas y 11 casos (9 CIA y 2) con muestras de otras localizaciones positivas.

**Figura 40: Pacientes CIC con cultivos positivos con la especie productora en las distintas localizaciones.**



MR: Muestras Respiratorias; Rec: Rectal; Or: Orina; EHQ: Exudado Herida Quirúrgica; CAT: Catéter; Otros: Otras muestras.

#### 5.4.2. Mortalidad según especie de *Candida* en los casos de Candidiasis Invasiva.

La mortalidad global obtenida tanto hospitalaria como en UCI en los casos de candidiasis invasiva, ya se ha analizado en la Tabla 6. En la Tabla 14 se muestra la mortalidad en UCI según la especie productora de candidiasis invasiva.

Tabla 14: Mortalidad en UCI según especie de productora de CI.

	Mortalidad en UCI					
	CIA		Candidemia		Total	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
<i>C. albicans</i> , n (%)	11(44)	14 (66)	4 (40)	6 (60)	15 (42.8)	20 (57.2)
<i>C. glabrata</i> , n (%)	1 (9.1)	10 (90.9)	3 (42.8)	4 (57.2)	4 (22.2)	14 (77.8)
<i>C. parapsilosis</i> , n (%)	0	1 (100)	2 (28.6)	5 (71.4)	2 (25)	6 (75)
<i>C. tropicalis</i> , n (%)	2 (33.3)	4 (66.6)	1 (50)	1 (50)	3 (37.5)	5 (62.5)
<i>C. krusei</i> , n (%)	0	1 (100)	0	1 (50)	0	2 (100)
<i>C. lusitanae</i> , n (%)	0	1 (100)	0	0	0	1 (100)
<i>C. famata</i> , n (%)	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0
<i>C. dubliniensis</i> , n (%)	0	1 (100)	0	0	0	1 (100)
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> , n (%)	1 (100)	1 (100)	0	1 (100)	1 (33.3)	2 (66.6)
<b>Total, n (%)</b>	<b>16 (32.7)</b>	<b>33 (67.3)</b>	<b>10 (35.7)</b>	<b>18 (64.4)</b>	<b>26 (33.8)</b>	<b>51 (66.2)</b>

En Tabla 15 se muestra la mortalidad en UCI según si la especie productora de la CI era *C. albicans* o no. No se hallaron diferencias significativas.

Tabla 15: Mortalidad en UCI según especie productora *C. albicans* o *C. no-albicans*.

	Mortalidad en UCI						<i>p</i>
	CIA		Candidemia		Total		
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
<i>C. albicans</i> , n (%)	11(44)	14 (66)	4 (40)	6 (60)	15 (42.8)	20 (57.2)	>0.05
<i>C. no albicans</i> , n (%)	5 (20.8)	19 (79.2)	6 (33.3)	12 (66.6)	11 (26.2)	31 (73.8)	
<b>Total, n (%)</b>	<b>16 (32.7)</b>	<b>33 (67.3)</b>	<b>10 (35.7)</b>	<b>18 (64.4)</b>	<b>26 (33.7)</b>	<b>51 (66.2)</b>	

## 5.5. Análisis de los biomarcadores CAGTA y BDG.

### 5.5.1. Análisis de los biomarcadores de forma individual y combinada.

En total se analizaron 2014 muestras de suero para la determinación de biomarcadores, siendo positivas un total de 810 para CAGTA (40.2%) y 888 para BDG (44.1%).

Se consideró a un paciente como positivo para un biomarcador cuando presentaba dos determinaciones positivas consecutivas del mismo, 172 (33.3%) casos fueron positivos para CAGTA y 190 (36,8%) para BDG.

Cuando se utilizaron de forma combinada, el paciente se consideró positivo cuando presentaba al menos, dos determinaciones positivas de las cuatro realizadas en dos controles consecutivos. De esta forma se obtuvieron un total de 290 casos positivos para la combinación de los biomarcadores (CBM).

En la Tabla 16 se muestran todos los pacientes con determinaciones positivas para los distintos biomarcadores de forma individual y en combinación, divididos entre los distintos grupos de estudio.

**Tabla 16: Número de pacientes con biomarcadores positivos en cada grupo de estudio.**

	NCI (n = 138)	CCBG (n = 221)	CCAG (n = 80)	CIA (n = 49)	C (n = 28)	p
<b>CAGTA, <math>\geq 1/160</math>, n, (%)</b>	22 (16.5) <sup>a</sup>	65 (30.4) <sup>b</sup>	40 (50.0) <sup>c</sup>	27 (57.4) <sup>c</sup>	18 (66.7) <sup>c</sup>	< .001
<b>BDG <math>\geq 80</math>, n (%)</b>	27 (21.4) <sup>a</sup>	73 (35.6) <sup>b</sup>	39 (49.4) <sup>c</sup>	30 (62.5) <sup>c,d</sup>	21 (77.8) <sup>d</sup>	< .001
<b>CBM positiva, n (%)</b>	46 (33.3) <sup>a</sup>	120 (54.3) <sup>b</sup>	56 (70.0) <sup>c</sup>	44 (89.8) <sup>d</sup>	24 (85.7) <sup>c,d</sup>	< .001

NCNI: Pacientes no colonizados ni infectados; CCBG: Colonización Candidiásica de Bajo Grado; CCAG: Colonización Candidiásica de Alto grado; CIA: Candidiasis Intraabdominal; C: Candidemia. CAGTA: Anticuerpos Antimicelio de *C. albicans*; BDG: (1-3)- $\beta$ -D-glucano; CMB: Combinación de biomarcadores. Paciente positivo: dos determinaciones positivas consecutivas ( $\geq$  punto de corte). Diferentes superíndices (<sup>a</sup>, <sup>b</sup>) indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

En la Tabla 17 se muestran las características clínicas de los pacientes en base al resultado de CAGTA. Se observaron diferencias significativas en los días de estancia tanto en UCI como hospitalaria. Entre los factores de riesgo analizados solo se observaron diferencias significativas en el factor de nutrición parenteral total. En las comorbilidades analizadas ninguna mostró diferencias significativas. También se observaron estas diferencias en el tratamiento antifúngico.

**Tabla 17: Características clínicas de los pacientes en base al resultado del CAGTA.**

	Total n=516	CAGTA + n=172	CAGTA - n=344	P
<b>MEDIA DE EDAD, AÑOS<sup>1</sup></b>	65.1 ± 14.3	62.9 ± 14.1	64.8 ± 14.6	0.104
<b>HOMBRES/ MUJERES, %</b>	66.5 / 33.5	58.7/41.3	70.3/29.7	<b>0.008</b>
<b>VALOR AL INGRESO EN UCI</b>				
APACHE II <sup>1</sup>	18.4 ± 6.2	18.0 ± 6.3	18.4 ± 6.2	0.905
SOFA <sup>2</sup>	7.5 (5 – 10)	8 (5-10)	7 (5-10)	0.660
<b>VALOR MÁXIMO DURANTE LA ESTANCIA EN UCI.</b>				
APACHE II <sup>1</sup>	18.1 ± 6.3	18.0 ± 6.3	17.8 ± 6.2	0.174
SOFA <sup>2</sup>	7 (5–10)	8 (5-10)	7 (5-10)	0.557
CANDIDA SCORE <sup>2</sup>	4 (3–4)	4 (3-4)	3 (2-4)	<b>0.028</b>
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN UCI, DÍAS<sup>2</sup></b>	15 (10–27)	18 (11-34)	14 (9-24)	<b>&lt;0.001</b>
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN HOSPITAL, DÍAS<sup>2</sup></b>	37 (22–59)	45 (28-64)	34 (20-56)	<b>&lt;0.001</b>
<b>CIRUGÍA, N (%)</b>	409 (79.3)	144 (83.7)	265 (77)	0.077
<b>CIRUGÍA ABDOMINAL, N (%)</b>	382 (74)	131 (76.2)	251 (73)	0.435
<b>FACTORES DE RIESGO, N (%)</b>				
Catéter venoso central	513 (99.4)	172 (100)	341 (99.1)	0.470
Catéter arterial	442 (87.7)	153 (89)	289 (87)	0.537
Catéter urinario	509 (98.6)	169 (98.3)	340 (98.8)	0.534
Ventilación mecánica	448 (86.8)	146 (84.9)	302 (87.7)	0.357
Nutrición parenteral total	428 (82.9)	155 (90.1)	273 (79.4)	<b>0.002</b>
AAE	507 (98.3)	167 (97.1)	340 (98.8)	0.154
<b>COMORBILIDADES, N (%)</b>				
Tumor sólido	128 (24.8)	37 (21.5)	91 (26.5)	0.220
Diabetes mellitus	144 (27.9)	44 (25.6)	100 (29.1)	0.405
EPOC	79 (15.3)	24 (14)	55 (16)	0.545
Insuficiencia Renal Crónica	53 (10.3)	22 (12.8)	31 (9)	0.183
Insuficiencia Cardíaca	34 (6.6)	8 (4.7)	26 (7.6)	0.210
Hepatopatía Crónica	34 (6.6)	15 (8.7)	19 (5.5)	0.168
Patología Oncohematológica	3 (0.9)	2 (1.6)	1 (0.4)	0.220
<b>TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO, N (%)</b>	204 (39.5)	90 (52.3)	114 (33.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>MORTALIDAD EN UCI, N (%)</b>	133 (25.8)	45 (26.3)	92 (26.7)	0.888
<b>MORTALIDAD HOSPITALARIA, N (%)</b>	178 (34.6)	61 (35.5)	117 (34)	0.743

<sup>1</sup>Media ± SD; <sup>2</sup>Mediana (percentiles 25-75); <sup>3</sup>P, significación estadística. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; AAE: Antibioterapia de Amplio Espectro; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

En la Figura 18 se muestran las características clínicas de los pacientes en base al resultado de BDG. Se observaron diferencias significativas en los días de estancia tanto en UCI como hospitalaria. Entre los factores de riesgo analizados solo se observaron diferencias significativas en el factor de nutrición parenteral total, así como en el factor cirugía. En las comorbilidades analizadas ninguna mostró diferencias significativas. También se observaron estas diferencias en el tratamiento antifúngico.

**Tabla 18: Características clínicas de los pacientes en base a los resultados de BDG.**

	Total n=516	BDG + n=190	BDG - n=326	P
<b>MEDIA DE EDAD, AÑOS<sup>1</sup></b>	65.1 ± 14.3	65.8 ± 13.4	63.5 ± 14.9	0.173
<b>HOMBRES/ MUJERES, %</b>	66.5 / 33.5	61.1/38.9	69.6/30.4)	<b>0.046</b>
<b>VALOR AL INGRESO EN UCI</b>				
APACHE II <sup>1</sup>	18.4 ± 6.2	18.0 ± 6.4	18.4 ± 6.2	0.607
SOFA <sup>2</sup>	7.5 (5 – 10)	7 (5-10)	7 (5-10)	0.595
<b>VALOR MÁXIMO DURANTE LA ESTANCIA EN UCI.</b>				
APACHE II <sup>1</sup>	18.1 ± 6.3	19.0 ± 5.8	17.5 ± 6.4	<b>0.004</b>
SOFA <sup>2</sup>	7 (5–10)	7 (5-11)	8 (5-10)	0.480
CANDIDA SCORE <sup>2</sup>	4 (3–4)	4 (3–4)	3 (2-4)	<b>0.000</b>
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN UCI, DÍAS<sup>2</sup></b>	15 (10–27)	18 (11-31)	13 (9-24)	<b>0.000</b>
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN HOSPITAL, DÍAS<sup>2</sup></b>	37 (22–59)	39 (24-63)	34 (21-57)	<b>0.027</b>
<b>CIRUGÍA, N (%)</b>	409 (79.3)	163 (85.8)	246 (75.5)	<b>0.005</b>
<b>CIRUGÍA ABDOMINAL, N (%)</b>	382 (74)	151 (79.5)	231 (71)	<b>0.031</b>
<b>FACTORES DE RIESGO, N (%)</b>				
Catéter venoso central	513 (99.4)	190 (100)	323 (99.1)	0.415
Catéter arterial	442 (87.7)	168 (88.9)	274 (87)	0.529
Catéter urinario	509 (98.6)	189 (99.5)	320 (98.2)	0.438
Ventilación mecánica	448 (86.8)	165 (86.8)	283 (86.8)	0.992
Nutrición parenteral total	428 (82.9)	172 (90.5)	256 (78.5)	<b>0.000</b>
AAE	507 (98.3)	186 (97.9)	321 (98.5)	0.632
<b>COMORBILIDADES, N (%)</b>				
Tumor sólido	128 (24.8)	53 (27.9)	75 (23)	0.215
Diabetes mellitus	144 (27.9)	47 (24.7)	97 (29.8)	0.220
EPOC	79 (15.3)	31 (16.3)	48 (14.7)	0.628
Insuficiencia Renal Crónica	53 (10.3)	23 (12.1)	30 (9.2)	0.295
Insuficiencia Cardíaca	34 (6.6)	11 (5.8)	23 (7.1)	0.576
Hepatopatía Crónica	34 (6.6)	12 (6.3)	22 (6.7)	0.848
Patología Oncohematológica	3 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.9)	0.838
<b>TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO, N (%)</b>	204 (39.5)	105 (55.3)	99 (30.4)	<b>0.000</b>
<b>MORTALIDAD EN UCI, N (%)</b>	133 (25.8)	59 (31.1)	78 (23.9)	0.077
<b>MORTALIDAD HOSPITALARIA, N (%)</b>	178 (34.6)	74 (38.9)	104 (31.9)	0.104

<sup>1</sup>Media ± SD; <sup>2</sup>Mediana (percentiles 25-75); <sup>3</sup>P, significación estadística. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; AAE: Antibioterapia de Amplio Espectro; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Los valores de seguridad diagnóstica de Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) obtenidos fueron respectivamente de 66.2%, 70.3%, 26.2% y 91.2% para CAGTA; 58.4%, 66.1%, 26.8 y 91.9% para BDG y 88.3%, 49.4%, 23.4% y 96% para CBM (Tabla 19).

**Tabla 19: Seguridad diagnóstica de los biomarcadores de forma individual.**

Candidiasis Invasiva	Sensibilidad % (95%, IC)	Especificidad % (95%, IC)	VPP % (95%, IC)	VPN % (95%, IC)
<b>CAGTA, <math>\geq 1/160</math></b>	58.4 (48.8 – 72.0)	70.3 (65.7 – 74.6)	26.2 (21.9 – 30.9)	91.2 (88.6 – 93.3)
<b>BDG <math>\geq 80</math></b>	66.2 (56.2 – 78.3)	66.1 (61.3 – 70.7)	26.8 (23.0 – 31.1)	91.9 (89.0 – 94.1)
<b>CBM positiva</b>	88.3 (79.0 – 94.5)	49.4 (44.7 – 54.2)	23.4 (21.3 – 25.7)	96.0 (92.8 – 97.8)

CAGTA: Anticuerpos Antimicelio de *C. albicans*; BDG: (1-3)- $\beta$ -D-glucano; CMB: Combinación de biomarcadores. S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo.

### 5.5.2. Estudio de los biomarcadores según la especie de productora de la CI.

Agrupando las especies productoras de CI en *C. albicans* y *C. no-albicans* no se observaron diferencias significativas en la positividad de los BM ( $p > 0.05$ ). En las siguientes tablas se muestran los casos positivos según esta clasificación (Tabla 20, Tabla 21 y Tabla 22).

**Tabla 20: Casos positivos para CAGTA clasificados según especie *C. albicans* o *C. no albicans* productora de CI.**

		<i>C. albicans</i>	<i>C. no-albicans</i>	Total	<i>p</i>
<b>CIA</b>	<b>Negativo</b>	10	12	22	>0.05
	<b>Positivo</b>	15	12	27	
<b>C</b>	<b>Negativo</b>	2	8	10	>0.05
	<b>Positivo</b>	8	10	18	
<b>Total</b>	<b>Negativo</b>	12	20	32	>0.05
	<b>Positivo</b>	23	22	45	



Tabla 21: Casos positivos para BDG clasificados según especie *C. albicans* o *C. no-albicans* productora de CI.

		<i>C. albicans</i>	<i>C. no-albicans</i>	Total	<i>p</i>
CIA	Negativo	7	12	19	>0.05
	Positivo	18	12	30	
C	Negativo	3	4	7	>0.05
	Positivo	7	14	21	
Total	Negativo	10	16	26	>0.05
	Positivo	25	26	51	

Tabla 22: Casos positivos para combinación de biomarcadores clasificados según especie *C. albicans* o *C. no-albicans* productora de CI.

		<i>C. albicans</i>	<i>C. no-albicans</i>	Total	<i>p</i>
CIA	Negativo	1	4	5	>0.05
	Positivo	24	20	44	
C	Negativo	1	3	4	>0.05
	Positivo	9	15	24	
Total	Negativo	2	7	9	>0.05
	Positivo	33	35	68	

La sensibilidad obtenida para CAGTA, BDG y CBM según la especie productora de la CI se muestra en la Tabla 23.

**Tabla 23: Sensibilidad (%) obtenida para CAGTA, BDG y CBM según la especie productora de la CI.**

		CA	CG	CP	CT	CK	CL	CF	CD	CA + CG
CIA	CAGTA	60	45.5	0	33.3	100	100	0	100	100
	BDG	72	36.4	100	50	100	0	100	100	50
	CBM	96	72.7	100	83.3	100	100	100	100	100
C	CAGTA	80	57.1	42.8	50	100	-	-	-	100
	BDG	70	100	57.1	100	0	-	-	-	100
	CBM	90	100	57.1	100	100	-	100	-	100
Total	CAGTA	65.7	50	37.5	37.5	100	100	0	100	100
	BDG	71.4	61	62.5	62.5	50	0	100	100	66.6
	CBM	94.3	83.3	62.5	87.5	100	100	100	100	100

CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*; CP: *C. parapsilosis*; CT: *C. tropicalis*; CK: *C. krusei*; CL: *C. lusitaniae*; CF: *C. famata*; CD: *C. dubliniensis*.

En la Tabla 24 se muestran los datos de Sensibilidad para CAGTA, BDG, así como para su combinación, según si la especie productora de la CI era *C. albicans* o no.

**Tabla 24: Sensibilidad (%) obtenida para CAGTA, BDG y CBM según especie *C. albicans* y *C. no-albicans*.**

		<i>C. albicans</i>	<i>C. no-albicans</i>	Total
CIA	CAGTA	60	50	55.1
	BDG	72	50	61.2
	CBM	96	83.3	89.8
C	CAGTA	80	55.5	64.2
	BDG	70	77.7	75
	CBM	90	83.3	85.7
Total	CAGTA	65.7	52.4	58.4
	BDG	71.4	61.9	66.2
	CBM	94.3	83.3	88.3

### 5.5.3. Estudio del tiempo de positividad de los BM en los pacientes infectados.

Se analizó el tiempo de positividad de los biomarcadores de forma individual en 50 casos de CI (29 CIA y 21 candidemias).

De los 50 casos estudiados, 25 casos (22 CIA y 13 C) fueron positivos para CAGTA, 37 (21 CIA y 16 C) para BDG y 44 (26 CIA y 18 C) para CBM. En relación al cultivo diagnóstico y considerando el primero de los dos controles consecutivos positivos, CAGTA se adelantó al cultivo en 9 casos, BDG fue positivo con anterioridad en 16 casos y la CBM se adelantó en 20 casos (Tabla 25).

**Tabla 25: Total de casos en los que el biomarcador se adelantó al cultivo diagnóstico.**

Biomarcador.	CIA	C	Total
<b>CAGTA</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
<b>BDG</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>16</b>
<b>CBM</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>20</b>

*El estudio se realiza para el primero de los dos controles consecutivos positivos.*

En total fueron 18 casos en los que al menos uno de los BM fue positivo con anterioridad al cultivo, siendo CAGTA el primer biomarcador positivo en 3 casos, BDG en 9 y al mismo tiempo los dos BM en 6 casos (Tabla 26).

**Tabla 26: Primer BM positivo en los casos en los que se adelantó al cultivo diagnóstico.**

		CAGTA	BDG	Igual de adelanto	Total
<b>Infección</b>	<b>C</b>	1	2	3	6
	<b>CIA</b>	2	7	3	12
<b>Total</b>		<b>3</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>18</b>

En los casos con CAGTA positivo anterior al cultivo diagnóstico, el tiempo medio de la positividad del biomarcador en relación al cultivo fue de -9 días en el total de las CI, siendo de -11 días en CIA y de -7 días en candidemias. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ) (Tabla 27).

En los casos de BDG positivo con adelanto al cultivo diagnóstico, este tiempo medio fue de -10 días en el total de las CI, siendo de -10 días en CIA y -9 días en candidemias. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ). (Tabla 27).

En los casos con CBM positivos con adelanto diagnóstico al cultivo, el tiempo medio positividad fue de -8 días tanto para el total de las CI, como para los casos de CIA y candidemias. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p>0.05$ ) (Tabla 27).

**Tabla 27: Días de adelanto en la positividad del BM al cultivo.**

	CIA	Candidemia	Total	<i>p</i>
<b>CAGTA, media (intervalo)</b>	11 (29-3)	7 (12-1)	9 (29-1)	$p>0.05$
<b>BDG, media (intervalo)</b>	10 (29-2)	9 (15-5)	10 (29-2)	$p>0.05$
<b>CBM, media (intervalo)</b>	8 (29-2)	8 (15-1)	8 (29-1)	$p>0.05$

Agrupando los casos según especie en *C. albicans* y *C. no albicans*, el tiempo medio de positividad de CAGTA, BDG y CBM para los casos de *C. albicans* fue de -14, -8 y -8 días respectivamente. En los casos por especies no *albicans* la media de tiempo fue de -7, -11 y -8, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre los distintos biomarcadores (Tabla 28).

**Tabla 28: Días del adelanto del BM al cultivo según especie de *C. albicans* o *C. no-albicans*.**

	<i>C. albicans</i>	<i>C. no albicans</i>	<i>p</i>
<b>CAGTA, media (intervalo)</b>	14 (29-4)	7 (12-1)	$p>0.05$
<b>BDG, media (intervalo)</b>	8 (29-2)	11 (20-4)	$p>0.05$
<b>CBM, media (intervalo)</b>	8 (29-2)	8 (20-4)	$p>0.05$

#### **5.5.4. Análisis individual de la cinética de los biomarcadores en los pacientes infectados en base al tratamiento.**

Se registró individualmente la evolución en los niveles de los distintos biomarcadores para cada tipo de infección.

Los niveles para CAGTA en cada uno de los pacientes se muestran en la Tabla 29 para los de CIA y en la Tabla 30 para los casos de candidemia. En los casos de CIA, sólo un paciente (número 17), se registró un descenso en los niveles. En el resto de pacientes con CAGTA positivo no se registró un descenso mantenido en los niveles. En los casos de candidemias, sólo en dos pacientes (números 17 y 19) se registró un ligero descenso en los niveles una vez iniciado el tratamiento antifúngico. En el resto de pacientes con positividad al biomarcador, no se registró tal descenso.

La cinética correspondiente a los niveles de BDG en cada uno de los pacientes infectados, se muestran en la Tabla 31 para los de CIA y en la Tabla 32 para los casos de candidemia. Para este biomarcador únicamente se registró un descenso progresivo de los niveles de BDG en 3 pacientes con CIA (números 12, 42 y 44).

Tabla 29: Cinética de los niveles de CAGTA en los pacientes con CIA.

Niveles de CAGTA									
Caso	Especie aislada	1	2	3	4	5	6	7	8
1	<i>C. albicans</i>	1/160	1/160	1/160	1/160	1/160	1/160	1/160	
2	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	1/160	1/160	
3	<i>C. albicans</i>	1/640	NEG	NEG	1/1280	1/1280	NEG		
4	<i>C. albicans</i>	NEG	1/320	1/640	1/640	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280
5	<i>C. albicans</i>	NEG	1/160	1/1280	1/1280	1/1280			
6	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	1/640	1/1280	1/640	1/1280	1/640	1/1280
7	<i>C. albicans</i>	NEG	1/320	1/640	1/640	1/640	1/640	1/1280	1/1280
8	<i>C. albicans</i>	NEG	1/640	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280
9	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	1/160	1/160	1/640	1/1280	1/1280	
10	<i>C. albicans</i>	1/640	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/1280	1/1280	
11	<i>C. albicans</i>	1/1280	1/1280	1/1280					
12	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	
13	<i>C. albicans</i>	1/320	1/640	1/320					
14	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG	NEG				
15	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG						
16	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG					
17	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	1/1280	1/160				
18	<i>C. albicans</i>	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280			
19	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	1/640		
20	<i>C. albicans</i>	NEG	1/160	1/640	1/1280				
21	<i>C. albicans</i>	NEG	1/1280						
22	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG					
23	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG	NEG				
24	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG	NEG				
25	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG						
26	<i>C. glabrata</i>	1/160							
27	<i>C. glabrata</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	1/160	1/640	1/320	1/160
28	<i>C. glabrata</i>	1/160	1/160	NEG	1/160	1/160	1/160	1/160	1/160
29	<i>C. glabrata</i>	1/640	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
30	<i>C. glabrata</i>	NEG	1/160						
31	<i>C. glabrata</i>	1/160	1/160	NEG	NEG	1/160	1/320	1/1280	1/1280
32	<i>C. glabrata</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	
33	<i>C. glabrata</i>	NEG	1/160	1/640	1/1280				
34	<i>C. glabrata</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	
35	<i>C. glabrata</i>	1/640	1/320	1/320					
36	<i>C. glabrata</i>	NEG	NEG	NEG	NEG				
37	<i>C. parapsilosis</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
38	<i>C. tropicalis</i>		NEG	NEG	NEG				
39	<i>C. tropicalis</i>		NEG	NEG	NEG	1/160	NEG	NEG	
40	<i>C. tropicalis</i>	1/160							
41	<i>C. tropicalis</i>	1/160	1/1280	1/640	1/1280	1/1280	1/640	1/640	1/1280
42	<i>C. tropicalis</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG			
43	<i>C. tropicalis</i>	1/160	1/320	NEG	NEG				
44	<i>C. krusei</i>	NEG	NEG	1/160	1/160	1/1280	1/640		
45	<i>C. lusitaniae</i>	NEG	1/160	1/640	1/1280	NEG	1/1280	1/1280	
46	<i>C. famata</i>	NEG	NEG	NEG	NEG				
47	<i>C. dubliniensis</i>	1/640	1/640	1/640	1/640				
48	CA + CG	NEG	1/160	1/160	1/320	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280
49	CA + CG	1/640	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280

\*Color rojo: determinaciones realizadas con tratamiento antifúngico; CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*. Sombreado: descenso en los niveles.

Tabla 30: Cinética de los niveles de CAGTA en los casos de candidemia.

Niveles de CAGTA									
Caso	Especie aislada	1	2	3	4	5	6	7	8
1	<i>C. albicans</i>	1/160	1/160	1/160	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	
2	<i>C. albicans</i>	1/640	1/1280						
3	<i>C. albicans</i>	1/320	1/320	1/320	1/320	1/640	1/1280	1/1280	1/640
4	<i>C. albicans</i>	NEG							
5	<i>C. albicans</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	1/320	1/320		
6	<i>C. albicans</i>	NEG	1/320	1/320	1/320				
7	<i>C. albicans</i>	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280		
8	<i>C. albicans</i>	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280			
9	<i>C. albicans</i>	1/320	1/1280	1/1280	1/1280				
10	<i>C. albicans</i>	1/1280							
11	<i>C. glabrata</i>	NEG	NEG	NEG					
12	<i>C. glabrata</i>	NEG	NEG	1/320	1/640	1/1280	1/1280	1/1280	1/640
13	<i>C. glabrata</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	1/160	NEG
14	<i>C. glabrata</i>	NEG	1/160	1/160	1/640	1/640	1/640		
15	<i>C. glabrata</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG			
16	<i>C. glabrata</i>	NEG	1/160	1/160	1/640	1/640			
17	<i>C. glabrata</i>	1/640	1/320	1/320					
18	<i>C. parapsilosis</i>	NEG	NEG	NEG	1/320	NEG			
19	<i>C. parapsilosis</i>	NEG	1/320	1/1280	1/320				
20	<i>C. parapsilosis</i>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	
21	<i>C. parapsilosis</i>	NEG	NEG	NEG	NEG				
22	<i>C. parapsilosis</i>	NEG	NEG	NEG	NEG				
23	<i>C. parapsilosis</i>	1/160	1/320						
24	<i>C. parapsilosis</i>	NEG	1/160	1/160					
25	<i>C. tropicalis</i>	NEG	NEG	NEG	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280	1/1280
26	<i>C. tropicalis</i>	NEG	NEG	NEG					
27	<i>C. krusei</i>	NEG	NEG	1/160	1/320				
28	CA + CG	1/640	1/1280	1/1280					

\*Color rojo: determinaciones realizadas con tratamiento antifúngico; CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*. Sombreado: descenso en los niveles.

Tabla 31: Cinética de los niveles de BDG en los pacientes con CIA.

Niveles de BDG									
Caso	Especie aislada	1	2	3	4	5	6	7	8
1	<i>C. albicans</i>	41	9	35	<31	<31	<31	38	
2	<i>C. albicans</i>	58	48	70	48		58	55	
3	<i>C. albicans</i>	120	220	200	240	340	300		
4	<i>C. albicans</i>	501	501	501	501	501	300	501	501
5	<i>C. albicans</i>	<31	50	40	50				
6	<i>C. albicans</i>	501	501	501	501	400	300	370	300
7	<i>C. albicans</i>	<31	<31	<31	<31	<31	<31	<31	<31
8	<i>C. albicans</i>	350	501	82	501	501	501	501	501
9	<i>C. albicans</i>	<31	50	140	501	100	90	80	
10	<i>C. albicans</i>	<31	250	389	501	501	501	501	
11	<i>C. albicans</i>	550	220	200					
12	<i>C. albicans</i>	<31	<31	1260	1400	<31	<31	<31	
13	<i>C. albicans</i>	500	500	500					
14	<i>C. albicans</i>	494	128	332	308				
15	<i>C. albicans</i>	500	338						
16	<i>C. albicans</i>	111	250	279					
17	<i>C. albicans</i>	294	448	500	326				
18	<i>C. albicans</i>	35	53	54	77	68			
19	<i>C. albicans</i>	45	64	31	31	105	180		
20	<i>C. albicans</i>	31	31	31	31				
21	<i>C. albicans</i>	340	255						
22	<i>C. albicans</i>	370	246	480					
23	<i>C. albicans</i>	113	209	263	183				
24	<i>C. albicans</i>	205	87	142	31				
25	<i>C. albicans</i>	80	60						
26	<i>C. glabrata</i>	<31							
27	<i>C. glabrata</i>	<31	<31	<31	103	80	55	62	82
28	<i>C. glabrata</i>		40	<31	<31	<31	35	65	48
29	<i>C. glabrata</i>	501	<31	<31	<31	<31	<31	<31	<31
30	<i>C. glabrata</i>	<31	288						
31	<i>C. glabrata</i>	<31	<31	<31	<31	78	197	51	51
32	<i>C. glabrata</i>	<31	<31	<31	41	<31	50	<31	
33	<i>C. glabrata</i>	3500	111	127	158				
34	<i>C. glabrata</i>	31	31	31	31	31	31	31	
35	<i>C. glabrata</i>	361	400	304					
36	<i>C. glabrata</i>	100	92	128	71				
37	<i>C. parapsilosis</i>	80	80	<31	40	<31	<31	<31	80
38	<i>C. tropicalis</i>		400	501	501				
39	<i>C. tropicalis</i>	<31	<31	<31	<31	<31	<31	46	
40	<i>C. tropicalis</i>	90							
41	<i>C. tropicalis</i>	188	268	145	501	151	432	450	501
42	<i>C. tropicalis</i>	550	560	<31	<31	<31			
43	<i>C. tropicalis</i>	<31	<31	<31	<31				
44	<i>C. krusei</i>	35	300	250	300	50	<31		
45	<i>C. lusitanae</i>	<31	60	65	95	<31	49	<31	
46	<i>C. famata</i>	130	140	3500	120				
47	<i>C. dubliniensis</i>	352	500	266	3500				
48	CA + CG	<31	<31	70	<31	<31	57	256	501
49	CA + CG	501	<31	40	<31	<31	<31	40	60

\*Color rojo: determinaciones realizadas con tratamiento antifúngico; CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*. Sombreado: descenso en los niveles.



Tabla 32: Cinética de los niveles de BDG en los casos de candidemia.

Niveles de BDG									
Caso	Especie aislada	1	2	3	4	5	6	7	8
1	<i>C. albicans</i>	40	95	130	137	97	300	350	
2	<i>C. albicans</i>	460	500						
3	<i>C. albicans</i>	160	200	160	170	150	140	120	90
4	<i>C. albicans</i>	50							
5	<i>C. albicans</i>	90	60	43	332	64	86		
6	<i>C. albicans</i>	150	180	90	200				
7	<i>C. albicans</i>	242	1390	4880	427	305	4000		
8	<i>C. albicans</i>	242	3500	500	427	305			
9	<i>C. albicans</i>	3500	488	3500	350				
10	<i>C. albicans</i>	22800							
11	<i>C. glabrata</i>	450	300	300					
12	<i>C. glabrata</i>	450	300	150	400	300	500	500	500
13	<i>C. glabrata</i>	500	500	270	153	250	1120	3340	7700
14	<i>C. glabrata</i>	<31	570	250	500	2390	383		
15	<i>C. glabrata</i>	3500	3500	270	250	3500			
16	<i>C. glabrata</i>	31	500	250	3500	3500			
17	<i>C. glabrata</i>	330	269	411					
18	<i>C. parapsilosis</i>	<31	<31	100	120	88			
19	<i>C. parapsilosis</i>	<31	<31	80	188				
20	<i>C. parapsilosis</i>	<31	31	<31	70	55	<31	<31	
21	<i>C. parapsilosis</i>	<31	<31	82	<31				
22	<i>C. parapsilosis</i>	31	31	82	31				
23	<i>C. parapsilosis</i>	500	500						
24	<i>C. parapsilosis</i>	130	268	270					
25	<i>C. tropicalis</i>	500	500	500	500	500	375	500	500
26	<i>C. tropicalis</i>	110	245	330					
27	<i>C. krusei</i>	236	33	62	70				
28	CA + CG	3500	369	3500					

\*Color rojo: determinaciones realizadas con tratamiento antifúngico; CA: *C. albicans*; CG: *C. glabrata*.



## **6. DISCUSIÓN**



Entre todas las infecciones fúngicas, la candidiasis invasiva (CI) es la más frecuente y una de las complicaciones más grave que puede aparecer en el paciente ingresado. Representan hasta el 10% de las infecciones nosocomiales, siendo esta incidencia mayor dentro de las unidades de cuidados críticos (4,5).

En este estudio se incluyeron 516 pacientes no neutropénicos y con estancia en UCI superior a 7 días procedentes de tres estudios, dos de los cuales eran multicéntricos. Tanto por el número de pacientes como por el amplio número de unidades de UCI incluidas, hacen que los resultados obtenidos en este estudio sean representativos y generalizables.

El criterio de inclusión de estancia mínima de 7 días en UCI se basó en el estudio de Nolla-Salas J. *et al.* (73), en el que se demostró que este era el tiempo medio a partir del cual el paciente crítico desarrollaba una candidemia (C). Este criterio se corroboró en nuestro estudio, donde la mediana de días entre el ingreso en UCI y desarrollo de la CI fue de 9 (4-17), siendo de 7 (3-15) para candidiasis intraabdominal (CIA) y de 13 (5-18) para C. Por otro lado, la mediana de días entre la admisión en el hospital y el desarrollo de la CIA fue de 16 (7-25), algo menor a los 22 días publicado en un estudio de 2004 en el que se analizaron 1890 casos de candidemias (11).

Los pacientes fueron clasificados según el grado de colonización o infección. Únicamente el 26.7% de los pacientes no presentaron ni colonización ni infección, el 58.3% estuvieron colonizados pero no infectados y el 15% desarrollaron una CI. Estos datos fueron superiores a los obtenidos en el estudio EPCAN (Estudio de Prevalencia de CANDidiasis) (117) en el que se incluyeron a 1765 pacientes bajo los mismos criterios de este estudio y en el que se obtuvieron unos datos de colonización e infección de 49,9% y 9.3% respectivamente. Esta diferencia puede ser debido a que en nuestro estudio el 74% de los pacientes habían sido intervenidos de alguna cirugía abdominal, mientras que en el EPCAN sólo el 33.4%. El porcentaje de infección también fue superior tanto al 4.3% obtenido por Ibañez-Nolla *et al.* (118) en un estudio en pacientes críticos no neutropénicos, como al 9.9% de Ostrosky-Zeichner *et al.* (77) en una UCI estándar.

Los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar CI están ampliamente descritos en la literatura: colonización por *Candida* spp., tratamiento antibiótico previo, cirugía abdominal, nutrición parenteral, uso de catéteres vasculares, hemodiálisis, así como diversas comorbilidades (10,60,119–121). Estos factores descritos son muy comunes en el paciente

hospitalizado por lo que es difícil definir un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar una CI. En base a esto, diversos autores han definido distintos modelos predictivos para identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar una CI. Así, en 2005 Paphitou *et al.* (122) desarrollaron una regla de predicción de CI basada en los distintos factores de riesgo encontrados en una cohorte de 327 pacientes quirúrgicos de UCI. Esta misma regla fue modificada por Ostrosky *et al.* (77) en 2007 con la incorporación de otros factores de riesgo recopilados en una cohorte de 2890 pacientes y que fueron estratificados en mayores y menores. Otro de estos modelos predictivos es el “*Candida score*”, desarrollado por León *et al.* (76) en 2006 en una cohorte de 1699 pacientes con una estancia superior a 7 días en UCI. En este último modelo se combinan factores de riesgo y la colonización candidiásica, observando que con un punto de corte superior a 2.5 el riesgo de desarrollar CI era 7.75 veces superior. En nuestro estudio se observaron diferencias significativas en el valor máximo de CS entre los distintos grupos, teniendo, el 93.5% de los pacientes que desarrollaron CI, un valor máximo de  $CS \geq 3$  durante su estancia en UCI.

Cuando analizamos los distintos factores de riesgo estudiados en nuestro estudio, únicamente mostraron diferencias significativas entre los distintos grupos, la cirugía y el tiempo de estancia tanto en UCI como en hospital. Entre los pacientes que desarrollaron candidiasis invasiva, se observó que una alta proporción (81.8%) habían sido intervenidos de cirugía abdominal, algo ya descrito en la literatura (62,76). En el análisis multivariante del estudio EPCAN realizado por Jordà-Marcos *et al.* (117), se observó que cualquier tipo de cirugía, tanto abdominal o no como emergente o electiva, era significativamente más común en el grupo de los pacientes con candidemia.

Debido a que los factores asociados a la candidiasis invasiva son muy comunes en el paciente crítico, es difícil definir la importancia específica de cada uno de ellos, aunque sí se acepta que un mayor tiempo de exposición a estos factores de riesgo descritos, aumenta la posibilidad de desarrollar una candidiasis invasiva (62). En nuestro estudio se observaron diferencias significativas en el tiempo de estancia media tanto hospitalaria (CIA: 50 días, C: 39 días) como en UCI (CIA: 23 días, C: 27 días). Este aumento de tiempo de estancia en los pacientes con CI concuerda con estudios de análisis multivariante publicados con anterioridad por Rentz *et al.* (123) y Wey *et al.* (124), donde se observó que los pacientes con candidemia en comparación con el grupo control, tenían una mayor estancia hospitalaria (34 días y 30 días respectivamente).

En nuestro estudio se recopilaron un total de 7099 muestras clínicas pertenecientes a 516 pacientes de 18 centros hospitalarios. Del total de muestras analizadas, el 35.5% fueron positivas, siendo las muestras respiratorias (37%), rectales (35%) y de orina (16.3%) las que presentaron mayor positividad. La distribución de las especies mostró que *C. albicans* fue la especie más aislada (54.7%), seguida de *C. glabrata* (16.5%), *C. parapsilosis* (8.2%), *C. tropicalis* (7.2%) y *C. krusei* (3%). Los aislados de *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. dubliniensis* y *C. guilliermondii*, representaron únicamente el 0.6% del total.

Del total de pacientes incluidos, el 72.1% de los pacientes se colonizaron y de estos el 9.7% desarrolló una candidiasis invasiva. Estos datos concuerdan con lo publicado anteriormente en distintos estudios, donde se ha observado que entre el 56% y 80% de pacientes con más de 7 días en UCI se colonizan y de estos, el 10% desarrollan una CI (62,125). Por otra parte, en nuestro estudio, el 81% de los pacientes colonizados que desarrollaron una CI tuvieron alguna muestra rectal positiva con la especie productora de la CI, el 81% alguna muestra respiratoria y el 43.6% alguna urinaria. En trabajos anteriores (10,126), se ha observado que estos focos, junto a los aspirados gástricos (muestra no recopilada en ningún paciente de nuestro estudio), son los más habituales de colonización. Además, se ha observado que el riesgo relativo (RR) de desarrollar una CI es mayor en pacientes con cultivos positivos para *Candida* spp. en muestras de heces (7.5 vs. 3.2) y urinarias (9.2 vs. 5.2) (10,126). Estos datos establecen la importancia de realizar un estudio de colonización de dos veces por semana en pacientes críticos con más de 7 días de estancia en UCI.

En cuanto a los pacientes con CI, en total se aislaron 8 especies diferentes de *Candida*, siendo *C. albicans* la especie más aislada (45.5%), seguida de *C. glabrata* (23.4%), *C. parapsilosis* (10.4%), *C. tropicalis* (10.4%), *C. krusei* (2.6%), *C. lusitaniae* (1.3%), *C. famata* con (1.3%) y *C. dubliniensis* (1.3%). Hubo tres casos en los que se aisló conjuntamente *C. albicans* y *C. glabrata* (3.9%). De manera global pudimos observar que, aunque *C. albicans* siga siendo la especie más aislada, su proporción ha disminuido con respecto a las especies de *Candida* no *albicans*. Por otra parte, en nuestro estudio *C. glabrata* aparece como segunda especie aislada y dejando *C. parapsilosis* en una especie menos frecuente. Diferentes estudios han demostrado que *C. parapsilosis* es una especie comúnmente aislada en servicios pediátricos (9,134,137), por lo que esto puede explicar que en nuestro estudio haya una menor proporción de aislados de *C.*

*parapsilosis* en comparación a estudios similares, ya que todos los pacientes incluidos en el estudio eran adultos.

Desglosando la etiología por tipo de CI, se observó que en los pacientes con candidiasis intraabdominal (CIA) se aislaron 8 especies de *Candida*, siendo *C. albicans* la más aislada (51%), seguida de *C. glabrata* (22.4%) y *C. tropicalis* (12.2%). Hubo un caso (2%) para cada una de las siguientes especies: *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. famata* y *C. dubliniensis*, así como dos casos (4.1%) para el aislamiento mixto de *C. albicans* y *C. glabrata*. Estos datos son similares a los obtenidos por Lagunes *et al.* (138) en un estudio de 2016 en el que se incluyeron a 61 pacientes críticos de tres hospitales españoles que desarrollaron CIA. Este patrón también se observó en un estudio de Bassetti *et al.* (50).

En el caso de los pacientes con candidemias se aislaron 5 especies distintas, siendo *C. albicans* la especie más aislada (35.7%), seguida de *C. glabrata* (25%), *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (7.1%) y *C. krusei* (3.6%). Hubo un caso en el que aisló conjuntamente *C. albicans* y *C. glabrata*. El patrón epidemiológico obtenido en nuestro estudio en el que la proporción de *C. albicans* es menor a las de especies no-*albicans* difiere al existente en Norteamérica (127) y en el norte de Europa (128), aunque es similar a los del sur de Europa (129,130) y de América (131,132). La epidemiología de las candidemias en España ha sido analizada recientemente mediante dos estudios multicéntricos: el estudio FUNGEMYCA (9), en el que se incluyeron 1.377 aislamientos de hemocultivos pertenecientes a 43 centros hospitalarios, y el estudio CANDIPOP (38), en el que se incluyeron 773 candidemias de 29 hospitales. En ambos estudios el perfil epidemiológico obtenido de las especies de *Candida* fue similar, siendo *C. albicans* la especie más frecuentemente aislada, 44.7% y 45.4% respectivamente, seguida de *C. parapsilosis* con 29.1% y 24.9%, *C. glabrata* con 11.5% y 13.4%, *C. tropicalis* con 8.2% y 7.7% y *C. krusei* con 2% en ambos estudios. En nuestro caso, al igual que en estos dos estudios, *C. albicans* fue la especie más aislada, aunque su proporción fue bastante menor a las de *C. no albicans*. En cuanto al resto de especies, obtuvimos como segunda especie más aislada a *C. glabrata* y *C. parapsilosis* en idéntica proporción, a diferencia de los dos estudios citados en los que *C. parapsilosis* era la segunda especie más aislada con cierta diferencia con respecto a *C. glabrata*. En países como Francia, Dinamarca y Bélgica (2,128,133,134), *C. glabrata* es la segunda especie más aislada y en países climatológicamente más parecidos como Italia, *C. parapsilosis* (135,136).



En la candidiasis invasiva, la colonización candidiásica (CC) es un factor de riesgo independiente. Si bien, diversos estudios demuestran que un mayor tiempo en UCI se corresponde con un aumento en la CC (62), existen discrepancias en cuanto a si la propia CC provoca un aumento en dicha estancia. En nuestro estudio, al igual que en el publicado por Olaechea *et al.* (12), se ha observado que este tiempo también es significativamente mayor en los pacientes con alto grado de colonización (CCAG) (21 días) en comparación con los no colonizados (12 días), pero no se puede demostrar que la CC aumente la estancia hospitalaria. Por otra parte, Olaechea *et al.* (12), en base a la mayor mortalidad obtenida en los pacientes colonizados, asumieron que la CC es un marcador de gravedad en este tipo de pacientes. En nuestro estudio, al igual que en el de Petri *et al.* (139), no obtuvimos un aumento significativo en la mortalidad en los pacientes colonizados, aunque sí se observó un aumento significativo en los valores máximos de APACHE II y SOFA, por lo que se podría asumir una peor evolución clínica de los pacientes colonizados. Además, la estancia en UCI fue mayor en los pacientes colonizados que recibieron tratamiento antifúngico, pudiendo asumir, tal y como hicieran Olaechea *et al.* (12), que los pacientes colonizados presentaban una gravedad mayor que los hacía susceptibles de recibir tratamiento antifúngico (TAF).

Actualmente existe una amplia gama de antifúngicos efectivos frente a las diferentes especies de *Candida*, sin embargo, debido a la demora diagnóstica existente con las técnicas actuales, la mortalidad en este tipo de infecciones puede llegar hasta el 40% (140,141). Por esto, existe la necesidad de instaurar un tratamiento antifúngico profiláctico y empírico en aquellos grupos de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una candidiasis invasiva (142,143). En nuestro estudio, el 39.5% de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico (TAF), observándose un mayor número significativo de pacientes tratados en los grupos de alto grado de colonización y de candidiasis invasiva. Los pacientes que recibieron TAF tuvieron valores máximos de APACHE y SOFA significativamente superiores a los no tratados. El *Candida Score* también fue superior en los pacientes tratados. De hecho, más del 75% de los pacientes tuvieron un valor superior a 2.5, *cut-off* a partir del cual, León *et al.* (76) recomiendan la instauración de tratamiento antifúngico debido a que, a partir de este valor, existe un riesgo 7,75 veces superior de desarrollar una candidiasis invasiva. Además, dentro de los factores de riesgo recogidos, se observó entre los tratados una proporción significativamente mayor de pacientes con nutrición parenteral, ítem recogido en el *Candida Score*. Otro de los factores de riesgo con mayor proporción significativa entre los pacientes tratados, fue la ventilación mecánica, factor asociado a una mayor estancia hospitalaria

debido a las posibles complicaciones asociadas (144). Todos estos valores de marcadores de gravedad junto a un tiempo de estancia en UCI también significativamente mayor con respecto a los no tratados, justifica que estos pacientes recibieran tratamiento antifúngico. Además, entre los pacientes tratados, hubo un número significativamente mayor de pacientes con cirugía abdominal (81.9%), considerado grupo de riesgo para desarrollar CI y en el que se recomienda realizar profilaxis antifúngica (145,146). Pero aun estando justificado esta instauración del TAF, en nuestro estudio observamos que sólo el 35.3% desarrolló una CI documentada. Estos datos fueron similares a los obtenidos por Azoulay *et al.* (147) en un estudio multicéntrico realizado en unidades de UCI de Francia y Bélgica, en el que observaron que sólo el 35% de los pacientes tratados desarrollaron una candidiasis invasiva probada. En este estudio, al igual que en el nuestro, no se obtuvieron diferencias significativas en la mortalidad entre tratados y no tratados, a pesar de la peor evolución clínica en los pacientes tratados.

La candidiasis invasiva está asociada a una alta mortalidad que se debe principalmente a la infección en sí misma, aunque también está influenciada por las condiciones subyacentes del paciente, la presencia de sepsis o shock séptico, así como un diagnóstico precoz (67,68,148). En nuestro caso, la mortalidad obtenida de todos los pacientes incluidos en el estudio fue del 33.7% en UCI y del 37.7% global, no encontrándose diferencias significativas entre los distintos grupos diagnóstico. Estos valores no son excesivamente altos si lo comparamos con revisiones anteriores, donde se estima que la mortalidad bruta es del 40-75% y la mortalidad atribuible, del 25-43% (66). La posible explicación a esta mortalidad relativamente baja podría deberse al alto porcentaje de estos pacientes que recibieron tratamiento antifúngico. Entre los pacientes que desarrollaron candidiasis invasiva, el 93.5% de los pacientes lo recibieron, siendo únicamente 5 pacientes con candidiasis intraabdominal los que no. Además, el tratamiento antifúngico de los pacientes con candidiasis invasiva se instauró con una media de 1.2 días de adelanto frente al diagnóstico. Un estudio realizado en 28 hospitales españoles, mostró que un tratamiento adecuado instaurado con 48 horas de antelación (tiempo similar al de nuestro estudio) al diagnóstico, estaba asociado a una alta tasa de supervivencia (73). Por otra parte, la mortalidad global ascendió hasta el 37.7% y únicamente dos de los cinco pacientes con CIA que no recibieron tratamiento antifúngico fallecieron, por lo que se puede considerar, que al margen del tratamiento, la mortalidad atribuible a la CI también está influenciada por las condiciones subyacentes del paciente así como por la especie productora (137,147,149,150). Datos que se corroboran por Timsit *et al.*

(151) en un estudio publicado en 2016 donde, tras comparar la tasa de supervivencia a los 28 días entre los pacientes tratados y no tratados de manera empírica con micafungina, no se objetivaron diferencias significativas en la tasa de mortalidad.

Analizando la mortalidad según la especie, se pudo observar una mayor mortalidad asociada en las producidas por *C. albicans* (42.8%) que en las producidas por especies no *albicans* (26.2%). Dentro de las no *albicans*, *C. tropicalis* fue la que mayor mortalidad tuvo. Estos datos concuerdan con el estudio realizado en ratones por Arendrup *et al.* (152), en el que clasifica a las especies de *Candida* de mayor a menor virulencia en tres grupos: 1) *C. albicans* y *C. tropicalis*, 2) *C. glabrata*, *C. kefyr* y *C. lusitaniae*, y 3) *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. guilliermondii*.

En los pacientes con candidiasis intraabdominal (CIA), la mortalidad global obtenida fue del 36.7%, similar a lo publicado en distintos estudios (48,54,153–155). La mortalidad en UCI de estos pacientes fue del 32.7%, algo menor al 38.9% obtenido por Bassetti *et al.* (50) en un estudio multicéntrico realizado en 13 hospitales de Italia, España, Grecia y Brasil. Lagunes *et al.* (138), obtuvieron una mortalidad global inferior a la nuestra (22.9%) y similar en UCI (35%). En cuanto a la mortalidad por especie y CIA, *C. albicans* presentó una tasa del 44% y las especies no-*albicans* una del 20.8%. Estos datos fueron similares a los obtenidos por Lagunes *et al.* (138). Entre las distintas especies destaca, dada su mayor resistencia antifúngica y mayor capacidad de albergarse en la cavidad peritoneal, la baja mortalidad (9.1%) obtenida en las CIA producidas por *C. glabrata*, pero diferentes estudios con modelos experimentales han demostrado esta menor letalidad con respecto a *C. albicans* (156).

En los pacientes con candidemia se obtuvo una mortalidad en UCI del 35.7%, similar a lo publicado en distintos estudios anteriores realizado en pacientes críticos (11,157). La mortalidad global fue del 39.3%, también parecida a lo publicado en un estudio prospectivo del Mycoses Study Group (137), en el que la mortalidad calculada hasta 3 meses después de que el paciente desarrollara la candidemia fue del 40%. En cuanto a la mortalidad por especie, nuevamente *C. albicans* tuvo mayor mortalidad que las especies no *albicans* (40% vs. 33.3%), resultados similares a los obtenidos por Bassetti *et al.* (129).

Debido a la baja sensibilidad del hemocultivo, método microbiológico de referencia para el diagnóstico de la candidiasis invasiva, en los últimos años se han ido desarrollando técnicas alternativas basadas en la detección de componentes estructurales de *Candida*, los cuales pueden ser buenos biomarcadores de la infección al ser liberados desde el lugar en la

que se produce al torrente sanguíneo (83,158). En nuestro estudio se han evaluado los biomarcadores anticuerpos antimicelio de *C. albicans* (CAGTA) y  $\beta$ -(1-3)-D-Glucano (BDG), analizándolos de manera individual y combinada.

Se consideró a un paciente positivo para CAGTA cuando este presentó dos determinaciones consecutivas con un título  $\geq 160$ . Los datos de S, E, VPP y VPN de la técnica obtenidos en nuestro estudio fueron de 58.4%, 70.3%, 26.2% y 91.2%, respectivamente. Diferenciando por el tipo de infección, la sensibilidad en los casos de CIA fue del 55.1% y en los casos de candidemias del 64.2%. Estos datos obtenidos están dentro de los rangos publicados en estudios anteriores, siendo de 56.3-96% para la sensibilidad y de 64.3-100% para la especificidad (85,90,159,160). En nuestro estudio para la determinación del CAGTA, utilizamos un método manual Invasive Candidiasis IFA IgG (Vircell SL, Granada, Spain), el cual requiere cierta laboriosidad llevando a posibles errores. Un estudio publicado recientemente, por el grupo de Martín-Mazuelos (161) se comparó el método manual con un método automatizado (Invasive Candidiasis CAGTA VirClia® IgG monotest, Vircell SL), obteniendo mejores resultados de Sensibilidad (69.2% *vs.* 76.9%).

En cuanto a la relación de los resultados de CAGTA con los factores de riesgo analizados, sólo se observó una mayor tasa de positividad en los pacientes que recibieron nutrición parenteral total. Este factor está recogido en el CS por lo que esto puede explicar las mayores puntuaciones para este *Score* en los pacientes con positividad. En estudios anteriores (86,87) los pacientes con cirugía previa, tuvieron más determinaciones positivas. Esto no ocurrió en nuestro estudio.

En cuanto a la cinética del CAGTA en los pacientes infectados que recibieron tratamiento, no se observaron cambios relevantes en los niveles del biomarcador una vez iniciado el tratamiento. En los trabajos realizados por el mismo grupo de estudio en 53 pacientes críticos (86,87), los autores evaluaron la evolución de los títulos de CAGTA una vez iniciado el tratamiento antifúngico, observando un aumento de los mismos en el 31.8% de los pacientes, un mantenimiento en el 22.8% y un descenso en el 36.4%. Significativamente, encontraron que la mortalidad en los pacientes con aumento en los títulos de CAGTA fue menor, siendo el APACHE II mayor en los pacientes con CAGTA negativo. Dado que no encontraron diferencias en la tasa de tratamiento entre los dos grupos, estos resultados plantean que los pacientes con CAGTA positivo, puedan generar una respuesta inmune más eficaz frente a la candidiasis invasiva. En nuestro estudio sí se observó una

mayor tasa de tratamiento en los pacientes con determinaciones positivas, aunque, por el contrario, no se encontraron diferencias ni en la mortalidad ni en el valor de APACHE II, por lo que no podemos corroborar que un resultado positivo de CAGTA sea indicativo de una mejor respuesta inmune a la infección y, por consiguiente, de una mejor evolución

Aunque inicialmente la técnica de CAGTA fue diseñada para *C. albicans*, se ha comprobado que frente a otras especies de *Candida* también se producen anticuerpos antimicelio en mayor o menor grado (85,162,163), incluso para *C. glabrata*, a pesar de que nunca se ha observado la producción de hifas en esta especie, aunque sí pseudohifas (164). En nuestro estudio, se obtuvo una mayor sensibilidad en las CI producidas por *C. albicans* que en las producidas por *Candida no-albicans* (65.7% vs. 52.4%), siendo la diferencia más notable en los casos de candidemias (80% vs. 55.5%). Entre las especies *no-albicans* con mayor número de casos, *C. glabrata* mostró una S del 50%, mientras que *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* mostraron una sensibilidad baja (37.5%). Martínez-Jiménez, M *et al.* (90) en un estudio en el que se incluyeron 50 CI, obtuvieron, salvo en los casos de *C. tropicalis*, una sensibilidad similar entre las distintas especies. En cualquier caso, dado al limitado número de casos por especies *no-albicans* recopilados en nuestro estudio, estos datos hay que tratarlos con cautela.

Existen pocos estudios realizados en pacientes críticos y en los que se haya evaluado este biomarcador con dos determinaciones por semana. En dos trabajos realizados por el mismo grupo de estudio (86,87) en los que se incluyeron 53 pacientes críticos no neutropénicos, se observó que de los 23 (43.3%) pacientes con alto grado de colonización, 22 (41.5%) tuvieron determinaciones positivas para CAGTA. Los datos de S y E no fueron calculados debido a que ninguno de los pacientes presentó hemocultivos positivos. En nuestro estudio, los pacientes con alto grado de colonización y candidiasis invasiva, tanto intraabdominal como candidemia, tuvieron significativamente más resultados positivos, aunque entre ellos no se encontraron diferencias significativas, por lo que este biomarcador no parece ser útil para diferenciar la colonización de alto grado de la infección. Martín-Mazuelos *et al.* (88) plantea que los pacientes con alto grado de colonización, pueden generar una respuesta inmune en los primeros estadios de la invasión candidiásica, por lo que, dada la limitada sensibilidad del hemocultivo, no habría que descartar la posibilidad de una candidemia oculta en este tipo de pacientes. En relación a este planteamiento, en nuestro estudio observamos que de los 50 casos en los que se analizó el tiempo de positividad del CAGTA en relación al hemocultivo, en 9, el CAGTA se adelantó al cultivo diagnóstico,

siendo el tiempo medio de adelanto de 9 días. Esto puede corroborar la teoría de que se produzca esa respuesta inmune en las etapas iniciales de la infección, siendo un marcador precoz de candidiasis invasiva. Por otra parte, recientemente Martínez-Jiménez, M. *et al.* (90), han evaluado en 50 pacientes con candidemia la utilidad de CAGTA en el diagnóstico de la infección candidiásica profunda. Los autores observaron una mayor tasa de positividad en las candidemias con candidiasis profunda, por lo que concluyeron que un resultado positivo de CAGTA es indicativo de una candidiasis profunda, la cual no siempre cursa con positividad en el hemocultivo, corroborando el planteamiento de Martín-Mazuelos *et al.* (88).

Se consideró a un paciente como positivo para para BDG, cuando presentaba dos determinaciones con un valor igual o superior a 80 pg/ml. Este criterio se basó en estudios anteriores en los que se observó que utilizar dos determinaciones consecutivas positivas, aumenta la especificidad de la técnica, considerándose la mejor opción para diferenciar infección de colonización (165,166). Tissot *et al.* (113) en un estudio realizado en 89 pacientes con alto riesgo de desarrollar CIA, obtuvieron respectivamente una S, E, VPP y VPN de 83%, 40%, 49% y 77% para una determinación de BDG  $\geq 80$ pg/ml y de 65%, 78%, 68% y 77% para dos determinaciones positivas, observando un aumento notable en la especificidad y en el VPN. En nuestro estudio obtuvimos para dos determinaciones una S similar (66.2% global, 61.2% para CIA y 75% para candidemia), un VPN mayor (92%) pero un VPP (26.8%) y E (66%) notablemente inferiores al estudio de Tissot *et al.* En otro estudio realizado por Hanson *et al.* (165) también se observó un aumento en la especificidad cuando se utilizaron dos determinaciones positivas consecutivas (58.9% *vs.* 75%).

Diferenciando a los pacientes según el grado de infección y de colonización, se observó que los pacientes con colonización de alto grado (CCAG) y candidiasis invasiva (CI) tuvieron de forma significativa, un mayor número de determinaciones positivas de BDG, pero no hubo diferencia entre ellos por lo que este biomarcador no parece útil para diferenciar infección de colonización de alto grado. En este sentido, en nuestro estudio se observó que los pacientes positivos para BDG tuvieron significativamente valores más altos del CS. Entre las posibles causas de la positividad de la técnica en pacientes con alta colonización y hemocultivos negativos, está el paso de BDG al torrente sanguíneo a través de la mucosa gastrointestinal (113). Senn *et al.* (167), en un estudio en el que se incluyeron 190 pacientes, observaron que todos los falsos positivos (4%), se produjeron en pacientes con colonización gastrointestinal. Todos estos pacientes con falsas positividad recibieron tratamiento

antifúngico, por lo que, dada la baja sensibilidad del hemocultivo, podemos plantear que la detección de BDG en pacientes con alta colonización que tengan hemocultivos negativos, puede ser un marcador de invasión en los estadios iniciales de la candidiasis invasiva. En este sentido, estudios anteriores han demostrado la utilidad del BDG para realizar un diagnóstico más precoz que los cultivos tradicionales, pudiendo adelantar la instauración del tratamiento antifúngico (113,168). En nuestro estudio, de los 50 pacientes en los que se analizó el tiempo de positividad del BDG, 16 lo fueron con antelación al cultivo diagnóstico, siendo el tiempo medio de este adelanto de 8 días. Diferenciando a los pacientes por el tipo de CI, la media de adelanto en los pacientes con candidemia fue de 9 días, superior a los 3 días del estudio de Posteraro *et al.* (168), y de 10 días en los pacientes con CIA, superior a los 6 días registrado en el estudio de Tissot *et al.* (113).

Por otra parte, en los grupos de no colonizados ni infectados (NCNI) y colonizados de bajo grado (CCBG), se observó un porcentaje de positividad a BDG del 21.4% y 35.6% respectivamente. Entre las posibles causas pueden estar cualquiera de los diversos factores descritos que aumentan los niveles de BDG (92). Entre estos factores se encuentran la terapia con antibióticos vía intravenosa, sobre todo betalactámicos, inmunoglobulinas, albúmina, factores de coagulación y asparaginasa pegilada (92–94,169). Se cree que este aumento de los niveles de BDG se produce por la posible contaminación con elementos fúngicos en las membranas de celulosa utilizadas en su fabricación (95–99). Por esta misma razón, el uso de gasas quirúrgicas, nutrición parenteral y la terapia de reemplazo renal en la que se utilicen filtros de celulosa, también pueden aumentar los niveles (100–102). También se ha observado este aumento en los niveles de BDG, en pacientes con bacteriemia concomitante (104,105) e ingresados en UCI (106,107). En nuestro estudio, de los factores analizados, sólo se encontró un aumento significativo de la positividad en los pacientes con nutrición parenteral total y antecedentes de cirugía abdominal, factores dentro del algoritmo del CS (170). También se observó una mayor duración de estancia en UCI en los pacientes positivos para BDG. Recientes estudios también han demostrado que ciertos antibióticos, como piperazilina-tazobactam y ampicilina-sulbactam, no muestran reactividad cruzada con los niveles de BDG (171,172). Por otra parte, en otro estudio reciente realizado por Martín-Mazuelos *et al.* (88), se observó que sólo 2 de los 28 pacientes con nutrición enteral, no infectados y sin colonización o con colonización baja, presentaron niveles altos de BDG en dos medidas consecutivas. Datos concordantes a los publicados por Spriet *et al.* (173), en los que seis voluntarios que recibieron el suplemento nutricional ImunixX (iXX Pharma)



mostraron niveles de BDG negativos, por lo que en este sentido no hay acuerdo en la falsa positividad del BDG debido a la nutrición parenteral.

Se ha considerado que el estudio cinético de los niveles de BDG en pacientes con CI, puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento antifúngico, tal y como han objetivado diversos estudios en los que un descenso en los niveles de BDG se correspondería con una buena respuesta terapéutica (174,175), y un incremento a un fallo terapéutico (113). En cambio, esto no se ha visto corroborado por otros estudios que han demostrado que el descenso de estos niveles se realiza lentamente (176), por lo que la evolución de sus niveles con la evolución terapéutica no podría relacionarse (177). En nuestro estudio, una vez iniciado el tratamiento, no se encontraron diferencias en la evolución de los niveles de BDG, manteniéndose, en la mayoría de los casos, en niveles constantes. El no descenso de los niveles puede deberse a un fallo renal (178), aunque en nuestro estudio, únicamente 10 pacientes de los 77 con CI tenían esta disfunción y no se encontraron diferencias significativas en la positividad de BDG según este factor de riesgo.

A pesar de que la técnica de detección de BDG tiene una alta sensibilidad para todas las especies de *Candida*, se ha observado que ésta es menor para el caso de las especies no-*albicans* (179). En concreto, para *C. parapsilosis*, dicha técnica ofrece los peores resultados (179), lo cual podría ser explicado mediante la misma razón que argumenta que esta especie muestra menor sensibilidad a las equinocandinas (antifúngicos que inhiben la síntesis de (1,3)- $\beta$ -D-glucano) (180). En nuestro estudio la sensibilidad global obtenida para los casos por *C. albicans* fue de 71.4% y del 61.9% para los no-*albicans*. Diferenciando entre el tipo de CI, esta diferencia de sensibilidad entre *C. albicans* y no-*albicans* solo se obtuvo en los casos de CIA (72 vs. 50), ya que en los de candidemia la sensibilidad obtenida fue superior en los casos por no-*albicans* (70 vs. 77.7). Estos datos difieren con lo obtenido en estudios anteriores realizados sólo en casos de candidemias, en los que se observan una mayor sensibilidad en los casos por *C. albicans* (179,181). Por otra parte, la sensibilidad registrada en las candidemias por *C. parapsilosis* fue notablemente menor comparado al resto de especies. De todas formas, la interpretación de estos resultados debe ser realizado con precaución debido al pequeño número de casos por especies no-*albicans*.

Diversos estudios publicados muestran distintas estrategias que optimizan la utilidad de la detección de biomarcadores en el diagnóstico de CI. Entre ellas, se encuentran la combinación de los mismos y el cambio de los puntos de corte. Así, León *et al.* (126) en un



estudio realizado en 176 pacientes con patología abdominal complicada, observaron que niveles de BDG  $>259$  pg/ml junto a un CAGTA positivo podía diferenciar entre colonización e infección candidiásica, permitiendo, además, dado su alto VPN (93.9%), iniciar o no tratamiento antifúngico.

En nuestro estudio, cuando se utilizó la combinación de los biomarcadores, se consideró positivo al paciente cuando tenía al menos, dos determinaciones positivas de las cuatro realizadas en dos controles consecutivos. Diferenciando por grupos de estudio, se observó de manera significativa una mayor positividad en los pacientes infectados, por lo que podemos interpretar que la utilización combinada del CAGTA y BDG, a diferencia de cuando se utilizan de manera individual, es útil para diferenciar infección de colonización. Los resultados obtenidos de S, E, VPP y VPN fueron de 88.3%, 49.4%, 23.4% y 96%, respectivamente, ligeramente inferiores a los obtenidos por Martínez-Jiménez *et al.* (182) en un estudio de 2015 (S=96.7%; VPN=97.1%), en el que se evaluó la utilidad de la combinación de los biomarcadores en el diagnóstico de CI en pacientes con tratamiento antifúngico. Con estos datos de S y VPN obtenidos podemos concluir, al igual que Martínez-Jiménez *et al.* (182), que la combinación de CAGTA y BDG puede ser una buena herramienta para establecer el diagnóstico de CI, planteando que un resultado negativo de todos los biomarcadores podría justificar la suspensión del tratamiento antifúngico empírico.



## **7. CONCLUSIONES**



1. En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, hemos demostrado que la detección de los biomarcadores anticuerpos antimicelio y  $\beta$ -(1-3)-D-Glucano es una herramienta útil para el diagnóstico de la candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos. Esta detección debe realizarse de forma seriada y considerando como criterio de positividad para cada biomarcador dos determinaciones consecutivas positivas del mismo ya que, de esta forma, tanto CAGTA como BDG presentan un alto valor predictivo negativo, permitiendo ser utilizados para descartar una posible infección y evitar tratamientos antifúngicos innecesarios en el paciente crítico no neutropénicos.

2. La sensibilidad presentada de forma individual es limitada, pero de forma combinada y usando como criterio de positividad tener al menos dos determinaciones positivas de las cuatro realizadas en dos controles consecutivos, los valores tanto de sensibilidad como de valor predictivo negativo aumentan, justificando aún más su utilidad en el diagnóstico de la candidiasis invasiva, así como en la retirada del tratamiento antifúngico si se obtienen resultados negativos.

3. Entre los distintos factores de riesgo analizados, solo mostraron diferencias significativas entre los distintos grupos, la cirugía y el tiempo de estancia tanto en UCI como en hospital.

4. Se observaron diferencias significativas en los valores máximos de APACHE II, SOFA y *Candida Score* entre los distintos grupos de estudio.

5. En la población seleccionada de nuestro estudio, el 72.1% de los pacientes se colonizaron en bajo o alto grado y el 15% desarrolló una candidiasis invasiva. Dentro de los pacientes infectados, el 95.7% estuvo colonizado por la misma especie productora de la infección, siendo las muestras respiratorias y rectales las de mayor tasa de positividad con la especie productora. En base a estos datos, se demuestra la importancia de realizar estudios de colonización en aquellos pacientes críticos con una estancia en UCI superior a 7 días.

6. De manera global pudimos observar que, aunque *C. albicans* fue la especie más aislada, en los casos de CI su proporción fue menor con respecto a las especies de no-*albicans*. Dentro de este grupo y por el siguiente orden: *C. glabrata* y *C. tropicalis* fueron las especies más prevalentes en el caso de las candidiasis intraabdominales, y *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* en el caso de las candidemias.

7. No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de mortalidad obtenida entre los diferentes grupos de estudio. En la mortalidad asociada por especie, se observó una mayor tasa en los casos producidos por *C. albicans* y *C. tropicalis*.

8. La sensibilidad obtenida en la detección de ambos biomarcadores de forma individual fue menor en los casos de candidiasis intraabdominal que en los de candidemia y mayor, en las CI producidas por *C. albicans* que por especies no-*albicans*. El uso combinado disminuyó tales diferencias, aumentando la sensibilidad a valores por encima del 85% en todas las candidiasis invasivas.

9. La utilidad de los biomarcadores para diferenciar alto grado de colonización con respecto a infección sólo se observó cuando se utilizaron de forma combinada.

10. Al analizar la cinética de los niveles de los biomarcadores con respecto al tratamiento antifúngico se observó que, tanto los niveles de CAGTA como de BDG en los pacientes con tratamiento antifúngico, se mantuvieron constantes en la amplia mayoría de casos de CI por lo que, no podemos corroborar, tal y como está publicado, que un aumento de CAGTA o descenso de BDG se corresponda con una mejor evolución clínica del paciente.

11. Debido a que no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes tratados y no tratados, podemos considerar que, al margen del tratamiento, la mortalidad atribuible a la CI también está influenciada por las condiciones subyacentes del paciente así como por la especie productora.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546–54.
2. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, 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.* 2009;37(5):1612–8.
3. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):685–702.
4. Pfaller M a., Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133–63.
5. Bougnoux M-E, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon J-Y. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008 Feb;34(2):292–9.
6. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
7. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(8):483–91.
8. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med.* 2003 Dec;29(12):2162–9.
9. Pemán J, Cantón E, Camarena Miñana JJ, Alcoba Florez J, Echeverría J, Navarro Ortega D, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(2):91–9.
10. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220(6):751–8.
11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309–17.
12. Olaechea PM, Palomar M, León-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jordá R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Apr;23(4):323–30.
13. Bloos F, Bayer O, Sachse S, Straube E, Reinhart K, Kortgen A. Attributable costs of patients with candidemia and potential implications of polymerase chain reaction-based pathogen detection on antifungal therapy in patients with sepsis. *J Crit Care.* 2013;28(1):2–8.



14. Vazquez, J.A.; Sobel JD. Candidiasis. In: Kauffman, CA, Pappas, PG, Sobel, JD, Dismukes W, editor. *Essentials of Clinical Mycology* 2nd edition. Springer; 2011. p. 167–227.
15. Suh S-O, Blackwell M, Kurtzman CP, Lachance M-A. Phylogenetics of Saccharomycetales, the ascomycete yeasts. *Mycologia*. 2006;98(6):1006–17.
16. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carrol KC, Funke G, Landry ML, Richter, et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 11th Edition. Pfaller MA, Richter SS, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Carroll KC, et al., editors. Vol. 1. American Society of Microbiology; 2015. 11 p.
17. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013 Feb 15;4(2):119–28.
18. Fonzi WA. PHR1 and PHR2 of *Candida albicans* encode putative glycosidases required for proper cross-linking of beta-1,3- and beta-1,6-glucans. *J Bacteriol*. 1999 Nov;181(22):7070–9.
19. Ene I V., Adya AK, Wehmeier S, Brand AC, MacCallum DM, Gow NAR, et al. Host carbon sources modulate cell wall architecture, drug resistance and virulence in a fungal pathogen. *Cell Microbiol*. 2012 Sep 5;14(9):1319–35.
20. Brown AJP, Budge S, Kaloriti D, Tillmann A, Jacobsen MD, Yin Z, et al. Stress adaptation in a pathogenic fungus. *J Exp Biol*. 2013 Dec 18;217(1):144–55.
21. Brown AJ, Gow NA. Regulatory networks controlling *Candida albicans* morphogenesis. *Trends Microbiol*. 1999 Aug;7(8):333–8.
22. Sudbery PE. Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Oct;9(10):737–48.
23. Saville SP, Lazzell AL, Monteagudo C, Lopez-Ribot JL. Engineered control of cell morphology in vivo reveals distinct roles for yeast and filamentous forms of *Candida albicans* during infection. *Eukaryot Cell*. 2003 Oct;2(5):1053–60.
24. Bendel CM, Hess DJ, Garni RM, Henry-Stanley M, Wells CL. Comparative virulence of *Candida albicans* yeast and filamentous forms in orally and intravenously inoculated mice. *Crit Care Med*. 2003 Feb;31(2):501–7.
25. Saville SP, Lazzell AL, Chaturvedi AK, Monteagudo C, Lopez-Ribot JL. Use of a genetically engineered strain to evaluate the pathogenic potential of yeast cell and filamentous forms during *Candida albicans* systemic infection in immunodeficient mice. *Infect Immun*. 2008 Jan;76(1):97–102.
26. Saville SP, Lazzell AL, Bryant AP, Fretzen A, Monreal A, Solberg EO, et al. Inhibition of filamentation can be used to treat disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Oct;50(10):3312–6.
27. Grubb SEW, Murdoch C, Sudbery PE, Saville SP, Lopez-Ribot JL, Thornhill MH. Adhesion of *Candida albicans* to endothelial cells under physiological conditions of flow. *Infect Immun*. 2009;77(9):3872–8.

28. de Groot PWJ, Bader O, de Boer AD, Weig M, Chauhan N. Adhesins in human fungal pathogens: glue with plenty of stick. *Eukaryot Cell*. 2013 Apr;12(4):470–81.
29. Kojic EM, Darouiche RO. Candida Infections of Medical Devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):255–67.
30. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. Candida biofilms: an update. *Eukaryot Cell*. 2005 Apr;4(4):633–8.
31. Kumamoto CA. Molecular mechanisms of mechanosensing and their roles in fungal contact sensing. *Nat Rev Microbiol*. 2008 Sep;6(9):667–73.
32. Brand A, Shanks S, Duncan VMS, Yang M, Mackenzie K, Gow NAR. Hyphal orientation of *Candida albicans* is regulated by a calcium-dependent mechanism. *Curr Biol*. 2007 Feb 20;17(4):347–52.
33. Liu Y, Filler SG. *Candida albicans* Als3, a multifunctional adhesin and invasin. *Eukaryot Cell*. 2011 Feb;10(2):168–73.
34. Sun JN, Solis N V, Phan QT, Bajwa JS, Kashleva H, Thompson A, et al. Host cell invasion and virulence mediated by *Candida albicans* Ssa1. *PLoS Pathog*. 2010 Jan;6(11):e1001181.
35. Park H, Myers CL, Sheppard DC, Phan QT, Sanchez A a., Edwards JE, et al. Role of the fungal Ras-protein kinase A pathway in governing epithelial cell interactions during oropharyngeal candidiasis. *Cell Microbiol*. 2005;7(4):499–510.
36. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003 Sep;67(3):400–28, table of contents.
37. Grubb SEW, Murdoch C, Sudbery PE, Saville SP, Lopez-Ribot JL, Thornhill MH. *Candida albicans*-endothelial cell interactions: A key step in the pathogenesis of systemic candidiasis. *Infect Immun*. 2008;76(10):4370–7.
38. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1445–56.
39. McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, Razzouk BI, Shenep JL. Candidal meningitis in children with cancer. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):451–7.
40. Pérez-Blázquez E. [Ophthalmoscopic surveillance in treated patients with invasive *Candida* disease]. *Rev Iberoam Micol*. 2009 Mar 31;26(1):78–80.
41. Ellis M. Fungal endocarditis. *J Infect*. 1997 Sep;35(2):99–103.
42. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002 Jul;122(1):302–10.
43. Franklin WG, Simon AB, Sodeman TM. *Candida* myocarditis without valvulitis. *Am J Cardiol*. 1976 Dec;38(7):924–8.
44. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors.

- Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. p. 3225–40.
45. 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 Jun 15;48(12):1695–703.
  46. Hernández Marqués C, Lassaletta-Atienza A, González-Vicent M, Sevilla J, Molina B, Andi6n M, et al. Candidiasis hepatoespl6nica en pacientes hemato-oncol6gicos pedi6tricos. *An Pediatr6a*. 2011 Jul;75(1):26–32.
  47. 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*. 2006 Mar;34(3):646–52.
  48. 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*. 2002 Dec;137(12):1341–6; discussion 1347.
  49. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):541–7.
  50. 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*. 2015;(MAY).
  51. 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 Dec;39(12):2092–106.
  52. de Ruiter 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 Aug 7;37(6):522–7.
  53. 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*. 2002 Sep;44(1):23–7.
  54. Montravers P, Mira J-P, Gangneux J-P, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of Candida spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jul;17(7):1061–7.
  55. Asensio A, Cant6n R, Vaqu6 J, Rossell6 J, Arribas JL. [Etiology of hospital-acquired infections in Spanish hospitals (EPINE, 1990-1999)]. *Med Clin (Barc)*. 2002 May 25;118(19):725–30.
  56. 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.* 2013;
57. 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.* 2011 May;29(5):328–33.
  58. Shorr AF, Tabak YP, Johannes RS, Sun X, Spalding J, Kollef MH. Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score. *Crit Care.* 2009;13(5):R156.
  59. Guillaumet CV, Vazquez R, Micek ST, Ursu O, Kollef M. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2015;30(4):715–20.
  60. 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. *The National Epidemiology of Mycosis Survey.* *Clin Infect Dis.* 2001 Jul 15;33(2):177–86.
  61. De Ruiter 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.
  62. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014;40(6):808–19.
  63. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):37.
  64. Lau AF, Kabir M, Chen SC -a., Playford EG, Marriott DJ, Jones M, et al. Candida Colonization as a Risk Marker for Invasive Candidiasis in Mixed Medical-Surgical Intensive Care Units: Development and Evaluation of a Simple, Standard Protocol. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1324–30.
  65. Leleu G, Aegerter P, Guidet B, Collège des Utilisateurs de Base de Données en Réanimation. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care.* 2002 Sep;17(3):168–75.
  66. Pemán J, Zaragoza R. Hacia el diagnóstico temprano de la candidiasis invasora en el paciente crítico. Vol. 29, *Revista Iberoamericana de Micología.* 2012. p. 71–5.
  67. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia : a systematic review of matched cohort and case-control studies. 2006;419–25.
  68. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Kiriakidou KG, Siampali EP, Samonis G, Falagas ME. Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:289–92.
  69. 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.* 2005;26(6):540–7.
70. Klingspor L, Törnqvist E, Johansson A, Petrini B, Forsum U, Hedin G. A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(1):52–5.
  71. 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.* 2012;54(8):1110–22.
  72. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: Differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg.* 2008;106(2):523–9.
  73. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibáñez-Lucía P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med.* 1997 Jan;23(1):23–30.
  74. 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.
  75. 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 Sep;40(9):1303–12.
  76. 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.* 2006 Mar;34(3):730–7.
  77. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, 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 Infect Dis.* 2007 Apr;26(4):271–6.
  78. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses.* 2011;54(1):46–51.
  79. Hall AM, Poole L AL, Renton B, Wozniak A, Fisher M, Neal T, et al. Prediction of invasive candidal infection in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care.* 2013;17(2):R49.
  80. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for

- Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. Clin Infect Dis. 2008 Jun 15;46(12):1813–21.
81. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arian-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:9–18.
  82. Clancy CJ, Nguyen MH. Undiagnosed invasive candidiasis: incorporating non-culture diagnostics into rational prophylactic and preemptive antifungal strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(7):731–4.
  83. 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. 2013;56(9):1284–92.
  84. Ericson EL, Klingspor L, Ullberg M, Özenci V. Clinical comparison of the Bactec Mycosis IC/F, BacT/Alert FA, and BacT/Alert FN blood culture vials for the detection of candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73(2):153–6.
  85. Moragues MD, Ortiz N, Iruretagoyena JR, García-Ruiz JC, Amutio E, Rojas A, et al. [Evaluation of a new commercial test (Candida albicans IFA IgG) for the serodiagnosis of invasive candidiasis]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004 Feb;22(2):83–8.
  86. Zaragoza R, Pemán J, Quindós G, Iruretagoyena JR, Cuétara MS, Ramírez P, et al. Clinical significance of the detection of Candida albicans germ tube-specific antibodies in critically ill patients. Clin Microbiol Infect. 2009 Jun;15(6):592–5.
  87. Pemán J, Zaragoza R, Quindós G, Alkorta M, Cuétara MS, Camarena JJ, et al. Clinical factors associated with a Candida albicans Germ Tube Antibody positive test in Intensive Care Unit patients. BMC Infect Dis. 2011;11(1):60.
  88. Martín-Mazuelos E, Loza A, Castro C, Macías D, Zakariya I, Saavedra P, et al.  $\beta$ -D-Glucan and Candida albicans germ tube antibody in ICU patients with invasive candidiasis. Intensive Care Med. 2015 Jul 2;
  89. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Alonso R, Martos C, Guinea J, et al. Candida biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2015;70(8):2354–61.
  90. Martínez-Jimenez 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. 2014;52(3):270–5.
  91. Vincent J, Marshall J, Anzueto A, Martin CD, Gomersall C. and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. 2009;302(21):2323–9.
  92. Pickering JW, Sant HW, Bowles CAP, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1-->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. J Clin Microbiol. 2005 Dec;43(12):5957–62.



93. Mennink-Kersten MASH, Warris A, Verweij PE. 1,3-beta-D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2834–5.
94. Hammarström H, Kondori N, Friman V, Wennerås C. How to interpret serum levels of beta-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in adult high-risk hematology patients: optimal cut-off levels and confounding factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 May;34(5):917–25.
95. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR. Reactivity of (1-->3)-beta-d-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Oct;50(10):3450–3.
96. Nagasawa K, Yano T, Kitabayashi G, Morimoto H, Yamada Y, Ohata A, et al. Experimental proof of contamination of blood components by (1-->3)-beta-D-glucan caused by filtration with cellulose filters in the manufacturing process. *J Artif Organs.* 2003 Jan;6(1):49–54.
97. Ikemura K, Ikegami K, Shimazu T, Yoshioka T, Sugimoto T. False-positive result in Limulus test caused by Limulus amoebocyte lysate-reactive material in immunoglobulin products. *J Clin Microbiol.* 1989 Sep;27(9):1965–8.
98. Ogawa M, Hori H, Niiguchi S, Azuma E, Komada Y. False-positive plasma (1-->3)-beta-D-glucan test following immunoglobulin product replacement in an adult bone marrow recipient. *Int J Hematol.* 2004 Jul;80(1):97–8.
99. Ohata A, Usami M, Horiuchi T, Nagasawa K, Kinoshita K. Release of (1-->3)-beta-D-glucan from depth-type membrane filters and their in vitro effects on proinflammatory cytokine production. *Artif Organs.* 2003 Aug;27(8):728–35.
100. Nakao A, Yasui M, Kawagoe T, Tamura H, Tanaka S, Takagi H. False-positive endotoxemia derives from gauze glucan after hepatectomy for hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* Jan;44(17):1413–8.
101. Kanamori H, Kanemitsu K, Miyasaka T, Ameku K, Endo S, Aoyagi T, et al. Measurement of (1-3)-beta-D-glucan derived from different gauze types. *Tohoku J Exp Med.* 2009 Feb;217(2):117–21.
102. Kanda H, Kubo K, Hamasaki K, Kanda Y, Nakao A, Kitamura T, et al. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1-->3)-beta-D-glucan level. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1):319–23.
103. Prattes J, Schilcher G, Krause R. Reliability of serum 1,3-beta-D-glucan assay in patients undergoing renal replacement therapy: a review of the literature. *Mycoses.* 2015 Jan;58(1):4–9.
104. Albert O, Toubas D, Strady C, Cousson J, Delmas C, Vernet V, et al. Reactivity of (1-->3)-beta-d-glucan assay in bacterial bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Nov;30(11):1453–60.
105. Mennink-Kersten MASH, Ruegebrink D, Verweij PE. *Pseudomonas aeruginosa* as a cause of 1,3-beta-D-glucan assay reactivity. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1930–

- 1.
106. Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Sep;10(5):882–5.
107. Presterl E, Parschalk B, Bauer E, Lassnigg A, Hajdu S, Graninger W. Invasive fungal infections and (1,3)- $\beta$ -d-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):707–12.
108. Abe M, Kimura M, Araoka H, Taniguchi S, Yoneyama A. Serum (1,3)-beta-D-glucan is an inefficient marker of breakthrough candidemia. *Med Mycol*. 2014;52(8):835–40.
109. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME.  $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):750–70.
110. He S, Hang J-P, Zhang L, Wang F, Zhang D-C, Gong F-H. A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Aug;48(4):351–61.
111. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, et al.  $\beta$ -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 1;54(5):633–43.
112. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 $\rightarrow$ 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):654–9.
113. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al.  $\beta$ -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov 1;188(9):1100–9.
114. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)- $\beta$ -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55(4):521–6.
115. Gadea I, Cuenca-Estrella M, Martín E, Pemán J, Pontón J, Rodríguez-Tudela JL. [Microbiological procedures for diagnosing mycoses and for antifungal susceptibility testing]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 May;25(5):336–40.
116. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med*. 1977 Jun 9;296(23):1305–9.
117. Jordà-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, et al. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses*. 2007 Jul;50(4):302–10.
118. Ibáñez-Nolla J, Nolla-Salas M, León MA, García F, Marrugat J, Soria G, et al. Early



- diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect.* 2004 Feb;48(2):181–92.
119. Garbino J, Lew DP, Romand J-A, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 2002 Dec;28(12):1708–17.
  120. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis.* 1995 Jun;20(6):1531–4.
  121. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients : a systematic review. *Crit Care.* 2011;15(6):R287.
  122. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol.* 2005 May;43(3):235–43.
  123. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):781–8.
  124. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med.* 1988 Dec;148(12):2642–5.
  125. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014 Oct;40(10):1429–48.
  126. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jordá R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Mar;28(3):233–42.
  127. 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.* 2011;55(2):532–8.
  128. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjældgaard P, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol.* 2011;49(1):325–34.
  129. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M. Epidemiology , Species Distribution , Antifungal Susceptibility and Outcome of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Italy. 2011;6(9):1–6.
  130. Spiliopoulou A, Vamvakopoulou S, Bartzavali C. CMI Eleven-year retrospective survey of candidaemia in a university hospital in southwestern Greece. *Clin Microbiol*

- Infect. 2010;16(9):1378–81.
131. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Noue SA, Arthington-skaggs B, Matta DA, et al. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. 2006;44(8):2816–23.
  132. 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. 2013;8(3).
  133. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjældgaard P, Knudsen JD, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: Data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(8).
  134. Trouvé C, Blot S, Hayette MP, 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.* 2016;1–7.
  135. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari M, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis.* 2006;6(1):21.
  136. 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.* 2000 Aug;19(8):602–7.
  137. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. MAJOR ARTICLE A Prospective Observational Study of Candidemia: Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. 2003;6:0–9.
  138. Lagunes L, Rey-Pérez A, Martín-Gómez MT, Vena A, de Egea V, Muñoz P, 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.* 2016;1–10.
  139. Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med.* 1997 Mar;23(3):317–25.
  140. Clancy CJ, Nguyen MH. The end of an era in defining the optimal treatment of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1123–5.
  141. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):490–526.
  142. 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.

143. 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*. 2014;42(6):1423–32.
144. Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2010;34(5):318–24.
145. 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*. 2009;35(5):903–8.
146. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999 Jun;27(6):1066–72.
147. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl J-P, Francais A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med*. 2012;40(3):813–22.
148. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):55–62.
149. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, Cecilia T, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2014 Jun;40(6):839–45.
150. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):1843–50.
151. 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*. 2016;316(15):1555–64.
152. Arendrup M, Horn T, Frimodt-Møller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal model. *Infection*. 2002;30(5):286–91.
153. Rebolledo M, Sarria JC. Intra-abdominal fungal infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;1.
154. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. *Candida* peritonitis: An update on the latest research and treatments. *World J Surg*. 2011;35(12):2650–9.
155. Blot S, Vandewoude K, De Waele J. *Candida* peritonitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(2):195–9.
156. Cheng S, Clancy CJ, Hartman DJ, Hao B, Hong Nguyen M. *Candida glabrata* intra-abdominal candidiasis is characterized by persistence within the peritoneal cavity and abscesses. *Infect Immun*. 2014;82(7):3015–22.

157. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med.* 2002;113(6):480–5.
158. Mikulska M, Furfaro E, Viscoli C. Non-cultural methods for the diagnosis of invasive fungal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015 Jan;13(1):103–17.
159. García-Ruiz JC, Arilla MDC, Regúlez P, Quindos G, Álvarez A, Pontón J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol.* 1997;35(12):3284–7.
160. Linares MJ, Javier MR, Villanueva JL, Solís F, Torre-Cisneros J, Rodríguez F, et al. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes in heroin addicts with systemic candidiasis. *Clin Microbiol Infect.* 2001 Apr;7(4):218–26.
161. 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.* 2017;
162. Ponton J, Quindos G, Del Carmen Arilla M, Mackenzie DWR. Simplified adsorption method for detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes. *J Clin Microbiol.* 1994;32(1):217–9.
163. Laín A, Elguezabal N, Brena S, García-Ruiz JC, Del Palacio A, Moragues MD, et al. Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-terminal fragment of *Candida albicans* hyphal wall protein 1. *BMC Microbiol.* 2007;7:35.
164. Brunke S, Hube B. Two unlike cousins: *Candida albicans* and *C.glabrata* infection strategies. *Cell Microbiol.* 2013;15(5):701–8.
165. Hanson KE, Pfeiffer CD, Lease ED, Balch AH, Zaas AK, Perfect JR, et al.  $\beta$ -D-glucan Surveillance with Preemptive Anidulafungin for Invasive Candidiasis in Intensive Care Unit Patients: A Randomized Pilot Study. *PLoS One.* 2012;7(8):e42282.
166. Ellis M, Al-Ramadi B, Finkelman M, Hedstrom U, Kristensen J, Ali-Zadeh H, et al. Assessment of the clinical utility of serial beta-D-glucan concentrations in patients with persistent neutropenic fever. *J Med Microbiol.* 2008 Mar;57(Pt 3):287–95.
167. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura S, et al. 1,3- -D-Glucan Antigenemia for Early Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Neutropenic Patients with Acute Leukemia. *Clin Infect Dis.* 2008;46(6):878–85.
168. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care.* 2011 Jan;15(5):R249.
169. Pini P, Bettua C, Orsi CF, Venturelli C, Forghieri F, Bigliardi S, et al. Evaluation of serum (1  $\rightarrow$  3)- $\beta$ -D-glucan clinical performance: kinetic assessment, comparison with

- galactomannan and evaluation of confounding factors. *Infection*. 2015 Oct 16;
170. 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*. 2009;37(5):1624–33.
  171. Metan G, Agkus C, Nedret Koc A, Elmali F, Finkelman MA. Does ampicillin-sulbactam cause false positivity of (1,3)-beta-D-glucan assay? A prospective evaluation of 15 patients without invasive fungal infections. *Mycoses*. 2012 Jul;55(4):366–71.
  172. Metan G, Ağkuş C, Buldu H, Koç AN. The interaction between piperacillin/tazobactam and assays for *Aspergillus* galactomannan and 1,3-beta-D-glucan in patients without risk factors for invasive fungal infections. *Infection*. 2010 Jun;38(3):217–21.
  173. Spriet I, Desmet S, Willems L, Lagrou K. No interference of the 1,3-β-d-glucan containing nutritional supplement ImunixX with the 1,3-β-d-glucan serum test. *Mycoses*. 2011;54(5):352–3.
  174. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)-β-D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):521–6.
  175. Sims CR, Jaijakul S, Mohr J, Rodriguez J, Finkelman M, Ostrosky-Zeichner L. Correlation of clinical outcomes with β-glucan levels in patients with invasive candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2104–6.
  176. Presterl E, Parschalk B, Bauer E, Lassnigg A, Hajdu S, Graninger W. Invasive fungal infections and (1,3)-beta-D-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):707–12.
  177. Koo S, Baden LR, Marty FM. Post-diagnostic kinetics of the (1 --&gt; 3)-beta-D-glucan assay in invasive aspergillosis, invasive candidiasis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):E122-7.
  178. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, Gualandi F, Van Lint MT, Miletich F, et al. Persistence of a positive (1,3)-β-D-glucan test after clearance of candidemia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(3):518–9.
  179. Mikulska M, Giacobbe DR, Furfaro E, Mesini A, Marchese A, Del Bono V, et al. Lower sensitivity of serum (1,3)-β-D-glucan for the diagnosis of candidaemia due to *Candida parapsilosis*. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(7):646.e5-646.e8.
  180. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Oct;47(10):3149–54.
  181. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter Clinical Evaluation of the (1,3) -D-Glucan Assay as an Aid to Diagnosis

- of Fungal Infections in Humans. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):654–9.
182. Martínez-Jiménez 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(11):3107–15.
  183. Pemán J, Zaragoza R. Combined use of nonculture-based lab techniques in the diagnosis and management of critically ill patients with invasive fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Nov;10(11):1321–30.

## **ANEXO 1.**





## HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO

### “Utilidad del 1-3-Beta-D-Glucano (BDG) y los anticuerpos antimicelio (CAGTA), en el diagnóstico de la candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos”

#### Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Es importante que lea las siguientes hojas. Éstas le darán información sobre el estudio en el que se solicita su participación. Si una vez leída la información, quiere aclarar o discutir algún aspecto, diríjase a los médicos encargados del estudio.

Investigador Responsable:

---

Centro: Servicio Medicina Intensiva /REA del Hospital:

---

Por favor, lea con atención este documento y formule las preguntas que quiera.

**INTRODUCCIÓN:** En la actualidad algunos pacientes ingresados en la UCIs/REAs, tienen por su enfermedad grave un alto riesgo para el desarrollo de infecciones producidas por hongos, lo que condiciona alteraciones importantes en su recuperación, e incluso pueden poner en riesgo su vida. Conocemos bien cuáles son los pacientes que tienen mayor tendencia a presentar este tipo de complicación infecciosa, por lo que aplicamos tratamiento antibiótico dirigido contra estos gérmenes, antes incluso de tener el diagnóstico definitivo. Esta actuación conlleva tratamientos innecesarios en algunos pacientes.

**OBJETIVOS:** Nuestro equipo de investigación, formado por profesionales de UCIs/REAs de algunos hospitales españoles que participan en este estudio, está interesado en mejorar nuestra capacidad diagnóstica en este colectivo de pacientes que son tratados con antibióticos dirigidos contra los hongos, a través de la identificación de marcadores específicos de infección por hongos, en la sangre de estos pacientes tratados, la mayoría de las veces sin tener el diagnóstico definitivo.

**PROCEDIMIENTO:** En este proyecto al que le invitamos a participar, es un estudio que se va a realizar en unidades de cuidados intensivos y REAs en diversos hospitales repartidos por el territorio nacional. Se van a incluir pacientes adultos diagnosticados de patología abdominal grave, ingresados más de siete días en UCI/REAs y que han desarrollado o pueden desarrollar una infección por hongos grave. En su caso el estudio tendrá una duración de 4 semanas.

Si usted accede a participar y después de un procedimiento de selección, si se considera que reúne las condiciones establecidas para poder ser incluido en el estudio, se le someterá el día de la inclusión del estudio y posteriormente dos veces por semana, entre la segunda y cuarta semana de estancia en UCI/REA, a la extracción de dos muestras sanguíneas semanales de 20 centímetros cúbicos y realización de cultivos microbiológicos correspondientes. Usted independientemente de que participe o no en el estudio va a recibir

el tratamiento más adecuado que considere su médico responsable. Este estudio no implica cambio en la decisión terapéutica ni en el seguimiento de este tipo de pacientes.

### **¿QUE SIGNIFICA ACEPTAR LA PARTICIPACION EN EL ESTUDIO?**

Si acepta participar en el estudio autoriza al equipo investigador **tomar dos muestras de sangre semanales de 20 centímetros cúbicos desde la semana dos a la cuarta** para que sean procesadas y así conocer la respuesta del sistema inmune o defensas del paciente, para y también para detectar marcadores relacionados con este tipo de infecciones. Estas muestras de sangre, una vez centrifugada, se procederá a su congelación y conservación a -20°C hasta el momento del análisis. Todas las determinaciones serán realizadas en un laboratorio central situado en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Valme, en Sevilla. Una vez finalizada dicha investigación, en el caso de no haber utilizado toda la cantidad de la muestra de sangre, éstas serán almacenadas en el banco de sueros del Servicio de Microbiología del HU de Valme en Sevilla, donde se creará una colección específica para esta línea de investigación. Las muestras se almacenarán por un periodo de 10 años una vez finalizado el estudio, y solo sólo podrán ser utilizadas en estudios relacionados con la presente investigación (RD 1716/2011 de Biobancos)

Los resultados obtenidos junto con los de otros muchos pacientes incluidos en el estudio, podrían contribuir en el futuro a prevenir, diagnosticar y tratar de una forma más efectiva a los pacientes con este tipo de infecciones por hongos del género *Candida*.

### **¿QUE RIESGOS Y BENEFICIOS PUEDO OBTENER?**

La realización de este estudio no conlleva tomas de muestras adicionales a las que se realicen para el diagnóstico, por lo que no se producirán efectos adversos como consecuencia de su participación. Tampoco se realizará ningún cambio de tratamiento que su médico no haya indicado.

Su participación en el estudio consistirá en la recogida de datos clínicos y se realizarán estudios de laboratorio en muestras de sangre analizando determinados marcadores específicos de este tipo de infección. En ningún caso se utilizará material genético del paciente para realizar determinación alguna. Los riesgos son mínimos y son exclusivamente derivados de la toma de las muestras sanguíneas (hematoma o moratón en el punto de la inyección)

Los resultados obtenidos junto con los de otros muchos pacientes incluidos en el estudio podrían contribuir en el futuro a prevenir, diagnosticar y tratar de una forma más efectiva esta enfermedad.

### **DERECHO A NEGARSE A PARTICIPAR Y LA RETIRADA DEL CONSENTIMIENTO**

Usted es libre de aceptar o negarse a participar en el estudio. El paciente recibirá el mejor cuidado y tratamiento que se considere para él, independientemente de su decisión de participar en el estudio. También puede retirar en cualquier momento del estudio sin ninguna repercusión en su cuidado y tratamiento.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ha diseñado de acuerdo con los estándares éticos sobre experimentación humana de nuestra institución, del código de buenas prácticas científicas, y las guías de la World Medical Association para la investigación en seres humanos, respetando en todo momento los principios éticos establecidos en la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente y Ley 14/1986, General de Sanidad y Declaración de Helsinki.

## 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/ colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al paciente, 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 como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país, solicitando el permiso/consentimiento informado del paciente.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio / colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el Promotor (Fundación de Medicina Intensiva Valme: FUMIV) 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.

### **Confirmación del Consentimiento informado por el paciente**

En el momento en que el paciente recupere la capacidad para comprender que ha participado en un estudio cuando no podía consentir por él mismo, deberá ratificar su participación, o si por el contrario, no quiere participar, los datos recogidos no serán usados en el estudio.

Todos los datos clínicos que puedan revelar su identidad se procesarán en la más estricta confidencialidad. Toda la información será recogida y tratada de forma confidencial por el personal participante en el estudio. Únicamente el número de identificación permitirá a los investigadores responsables hacer corresponder las muestras biológicas y los datos con las personas particulares

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

Fdo. \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DEL PACIENTE

**Proyecto de investigación: “Utilidad del 1-3-Beta-D-Glucano (BDG) y los anticuerpos antimicelio (CAGTA), en el diagnóstico de la candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos”**

Yo \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que se me ha entregado;
- He podido hacer preguntas sobre el ensayo;
- He recibido suficiente información sobre el ensayo;
- He hablado con el Investigador Dr./ Dra.

\_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria y que los datos recogidos se incorporarán a una base de datos informatizada sin mi nombre para evaluar la investigación y que estos pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios relacionados con la investigación, si bien mis datos personales estarán debidamente protegidos.

Comprendo que según la Ley 1511999 y el RD 172012007, el consentimiento para el tratamiento de mis datos personales y para su cesión es revocable y que puedo ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndome al investigador del estudio.

Comprendo que puedo retirarme del ensayo:

1. Cuando así lo desee;
2. sin tener que dar explicaciones;
3. y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Acepto voluntariamente participar en el ensayo clínico y autorizo el uso de la información relacionada con el ensayo y para los fines especificados en la investigación. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido, por lo que presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En .....a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo.:

Fdo.:

El paciente

Investigador

Si el participante no pudiera tomar decisiones como consecuencia de su estado físico o psicológico y careciera de representante legal, el consentimiento podrá ser otorgado por un miembro de su familia. Se informará al paciente o a su representante legal lo antes posible y deberá obtenerse su consentimiento para continuar en el ensayo, si procede.

Firma del representante legal aceptado/miembro de la familia

Fecha de la firma

---

Nombre impreso del representante legal aceptado/miembro de la familia (en mayúsculas)

Relación del representante legal aceptado/miembro de la familia con el paciente (en mayúsculas)

SI PROCEDE:

---

Firma del testigo imparcial

Fecha de la firma

(si el paciente no puede leer o escribir)

### REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO

En este momento **revoco mi consentimiento** al procedimiento previamente autorizado

En .....a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo.:

El paciente

Fdo.:

El investigador

Gracias por dedicar su tiempo a leer esta hoja de información. Si acepta participar en el estudio se le entregará una copia de esta hoja de información y del formulario de consentimiento firmado que deberá guardar.



## **ANEXO 2.**





Identificación interna num /\_\_/\_/\_/\_/

Criterios de inclusión: (marcar)

1.- Pacientes adultos sometidos a cirugía abdominal complicada antes o durante la primera semana de estancia en UCI, con las siguientes características: /\_\_/\_/

- Perforación víscera hueca: esófago, intestino delgado y grueso. /\_\_/\_/
- Dehiscencia de suturas de esófago, intestino delgado y grueso. /\_\_/\_/
- Patología hepatobiliar-pancreática. /\_\_/\_/

- Colecistitis/perforación vesícula biliar /\_\_/\_/
- Absceso hepático /\_\_/\_/
- Absceso pancreático /\_\_/\_/

- Peritonitis con abscesos inter-asas documentada. /\_\_/\_/

2.- Otros: postoperatorios de cirugía abdominal prolongada complicada /\_\_/\_/  
(ej. Postop. neoplasia digestiva programada, isquemia intestinal intervenida...)

3.- Pacientes con procesos abdominales no intervenidos: pancreatitis. /\_\_/\_/

Criterios de exclusión: (marcar)

- Esperanza de vida inferior a 1 semana (APACHE II  $\geq$  35) /\_\_/\_/
- Pacientes con limitación de esfuerzo terapéutico /\_\_/\_/
- Candidiasis documentada en el momento de la inclusión. /\_\_/\_/
- Pacientes que hayan recibido trato. antifúngico en las dos semanas previas. /\_\_/\_/
- Peritonitis espontánea del cirrótico ó con hepatopatía crónica evolucionada /\_\_/\_/
- Trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos. /\_\_/\_/
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (Chron, colitis ulcerosa) /\_\_/\_/
- Pacientes que cumplan algunos de los criterios de inmunosupresión: VIH, neoplasia activa, neutropenia de 1.000 /mm<sup>3</sup>, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor y los que hayan recibido tratamiento inmunomodulador (anticuerpos monoclonales), en los tres meses previos al ingreso, uso esteroides a dosis de  $\geq$  20 mg/día de prednisona o su equivalente dentro del mes anterior a su ingreso en UCI. /\_\_/\_/
- Menores de 18 años de edad /\_\_/\_/
- Rechazo a firmar el consentimiento informado. /\_\_/\_/
- Otros /\_\_/\_/

**Paciente: Incluido** /\_\_/\_/

**Excluido** /\_\_/\_/

**1.- Datos demográficos.**

Fecha de nacimiento /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/ (DD/MM/AA) Edad /\_/\_/\_/ Hombre/mujer: /\_/\_/

Fecha de ingreso hospitalario: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/ (DD/MM/AA)

Fecha de ingreso en UCI: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Fecha de alta de UCI: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Fecha de alta hospitalaria/éxitus: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Éxitus: Sí /\_/\_/, no /\_/\_/

**2.- Paciente**

Médico /\_/\_/

Quirúrgico /\_/\_/

Traumatológico /\_/\_/

Diagnostico al ingreso: \_\_\_\_\_

APACHE II (al ingreso) /\_/\_/\_/

SOFA (al ingreso) /\_/\_/\_/

**3.- Características de la cirugía abdominal en quirófano (incluida vascular, urológica...) practicada (describir toda la cirugía en el ingreso hospitalario actual antes o durante su ingreso en UCI)****Cirugía 1:** Fecha: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/ Urgente/emergent /\_/\_/ Electiva /\_/\_/Hallazgos y procedimientos utilizados  
(describir) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Cirugía 2:** Fecha: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/ Urgente/emergent /\_/\_/ Electiva /\_/\_/Hallazgos y procedimientos utilizados  
(describir) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Cirugía 3:** Fecha: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/ Urgente/emergent /\_/\_/ Electiva /\_/\_/Hallazgos y procedimientos utilizados  
(describir) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Número de procedimientos quirúrgicos (durante la estancia hospitalaria) /\_/\_/



**Segundo tratamiento**

Fluconazol	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
AFB liposomal	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Voriconazol	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Micafungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Caspofungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Anidulafungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /

**Dosis total administrada (mg)**

Fluconazol	/ / / / / / / /
AFB liposomal	/ / / / / / / /
Voriconazol	/ / / / / / / /
Micafungina	/ / / / / / / /
Caspofungina	/ / / / / / / /
Anidulafungina	/ / / / / / / /

**7.- Infección candidiásica probada (candidemia o peritonitis)**

- Evidencia histológica de infección fúngica (biopsia/necropsia) /\_/
- Hemocultivo positivo /\_/
- Cultivos + de drenajes abdominales o biliares /\_/
- Cultivos positivos de abscesos intraabdominales /\_/
- Cultivos + de líquido peritoneal(retro) obtenido por punción /\_/

Candidemia: /\_/ Peritonitis: /\_/

Especie de *Candida* aislada:*albicans* /\_/, *parapsilosis* /\_/, *tropicalis* /\_/, *glabrata* /\_/, *krusei* /\_/, *guilliermondii* /\_/.

Fecha del diagnóstico: /\_/ /\_/ /\_/ /\_/ /\_/ /\_/ (DD/MM/AA)

APACHE II /\_/ /\_/

SOFA II /\_/ /\_/

Candida score /\_/

Catéter como origen de la candidemia? Sí /\_/ / No /\_/

Fundoscopia en pacientes con candidemia: diagnóstico, 7 y 14 días de tratamiento:

Realizada Sí /\_/ / No /\_/

Coriorretinitis Sí /\_/ / No /\_/

Endoftalmitis Sí /\_/ / No /\_/

**Primer tratamiento**

Fluconazol	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
AFB liposomal	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Voriconazol	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Micafungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Caspofungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Anidulafungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /

**Dosis total administrada (mg)**

Fluconazol / / / / / / / / / /  
 AFB liposomal / / / / / / / / / /  
 Voriconazol / / / / / / / / / /  
 Micafungina / / / / / / / / / /  
 Caspofungina / / / / / / / / / /  
 Anidulafungina / / / / / / / / / /

**Segundo tratamiento**

Fluconazol	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
AFB liposomal	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Voriconazol	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Micafungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Caspofungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /
Anidulafungina	Fecha inicio: / / / / / / / / / /	Fecha fin: / / / / / / / / / /

**Dosis total administrada (mg)**

Fluconazol / / / / / / / / / /  
 AFB liposomal / / / / / / / / / /  
 Voriconazol / / / / / / / / / /  
 Micafungina / / / / / / / / / /  
 Caspofungina / / / / / / / / / /  
 Anidulafungina / / / / / / / / / /

**8.- Resultados**

Necropsia: SI /\_\_/, NO /\_\_/

Cambios histológicos compatibles con infección candidiásica Sí /\_\_/ No /\_\_/.

Muerte relacionada con infección candidiásica: Sí /\_\_/No /\_\_/.